

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

**UTILIZAÇÃO DAS RAZÕES AMILASE/CREATININA SÉRICA E
URINÁRIA E DA DEPURAÇÃO DA AMILASE/CREATININA
COMO MARCADORES DE INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA E
DOENÇA RENAL CRÔNICA EM CÃES**

ANA CLARA MOREIRA PESSÔA MONTEIRO

BELO HORIZONTE
UFMG – ESCOLA DE VETERINÁRIA
2022

ANA CLARA MOREIRA PESSÔA MONTEIRO

**UTILIZAÇÃO DAS RAZÕES AMILASE/CREATININA SÉRICA E URINÁRIA
E DA DEPURAÇÃO DA AMILASE/CREATININA COMO MARCADORES DE
INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA E DOENÇA RENAL CRÔNICA EM CÃES**

Dissertação apresentada na Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal.

Área: Clínica Médica e Cirurgia Veterinárias.

Orientador: Prof. Adriane Pimenta da Costa-Val Bicalho

BELO HORIZONTE
UFMG – ESCOLA DE VETERINÁRIA
2022

M775u

Monteiro, Ana Clara Moreira Pessoa 1992-

Utilização das razões Amilase/Creatinina sérica e urinária e da depuração da amilase/creatinina como marcadores de insuficiência renal aguda e doença renal crônica em cães / Ana Clara Moreira Pessoa Monteiro- 2022.

74f.: il

Orientadora: Adriane Pimenta da Costa-Val Bicalho

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária

Bibliografia f:64 a 74

1. Cão – Teses. 2. Cães doenças – Teses. 3. Diagnostico – Teses. 4. Patologia Veterinária – Teses. I. Bicalho, Adriane Pimenta da Costa-Val. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária. III Título.

CDD-636.089



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

FOLHA DE APROVAÇÃO

ANA CLARA MOREIRA|PESSÔA MONTEIRO

Dissertação submetida à banca examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA ANIMAL, como requisito para obtenção do grau de MESTRE em CIÊNCIA ANIMAL, área de concentração .

Aprovado(a) em 07 de março de 2022, pela banca constituída pelos membros:

Dr.(a). Adriane Pimenta da Costa Val Bicalho - Presidente - Orientador(a)

Dr.(a). Maria Cristina Nobre e Castro

Dr.(a). Fabíola de Oliveira Paes Leme



Documento assinado eletronicamente por **Adriane Pimenta da Costa Val Bicalho, Cidadã**, em 07/03/2022, às 15:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Cristina Nobre e Castro, Usuário Externo**, em 07/03/2022, às 16:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fabiola de Oliveira Paes Leme, Professora do Magistério Superior**, em 07/03/2022, às 17:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 1284764 e o código CRC E9AF5E11.

À meus pais, José e Maria.

AGRADECIMENTOS

Tenho muito a agradecer a todos que participaram do meu caminho nesta etapa, me ajudando a encontrar equilíbrio quando precisei e força para continuar remando em busca dos meus sonhos.

Agradeço à minha família por sempre acreditarem em mim. Pai, sua presença sempre me deu confiança, segurança e certeza de que não estou sozinha nessa caminhada. Mãe, seu cuidado, zelo e dedicação foram meu alento em momentos que precisava de carinho. Às minhas irmãs e cunhados, vocês sempre foram um exemplo para mim que busco seguir no meu dia a dia. Aos meus amados sobrinhos, por encherem meus dias de alegria. Lucas, obrigada pela paciência, pelo incentivo, pela força e principalmente pelo carinho. Você sempre acreditou em mim e sempre fez dos meus sonhos uma busca mútua. Nossa família é o meu recanto.

À minha orientadora, Prof. Adriane Pimenta da Costa-Val Bicalho, pela confiança, paciência e oportunidade de aprendizado, fundamentais ao meu aprimoramento.

À minha professora e amiga, Prof. Fabiola de Oliveira Paes Leme, pela acolhida durante esta trajetória, pela paciência e por todo conhecimento transmitido para que este projeto fosse possível.

À minha irmã e meu cunhado, Ana Carolina e Wagner, à Daniela Bastos e ao Leonardo pelo apoio e possibilidade de realização deste estudo.

Aos meus queridos amigos que fizeram parte desta trajetória. Agradeço a todos por terem tornado essa caminhada mais leve e alegre.

À UFMG e a todos os professores e pós-graduandos, obrigada por terem me proporcionado o conhecimento e também por terem contribuído na minha formação pessoal.

À CAPES pelo apoio à ciência.

À todos aqueles que de alguma forma estiveram e estão próximos de mim, fazendo esta vida valer cada vez mais a pena.

Sonho que se sonha só, é só um sonho, mas sonho que se sonha junto é realidade.

Raul Seixas

RESUMO

A insuficiência renal aguda (IRA) e a doença renal crônica (DRC) apresentam alta prevalência em pequenos animais, com elevadas taxas de mortalidade. Os biomarcadores de lesão renal mais utilizados são a uréia e creatinina séricas, porém eles possuem limitações que resultam em baixa sensibilidade e especificidade. Razões de normalização de marcadores de filtração glomerular pela concentração de creatinina foram apontadas como ferramenta de diagnóstico e prognóstico para IRA e DRC. O presente estudo buscou associar as razões amilase/creatinina sérica (RACs) e urinária (RACu) e a razão da depuração de ambos analitos, termo mais conhecido como *amilase creatinine clearance ratio* (ACCR), com a progressão da doença renal, aguda e crônica, evidenciando correlação com a taxa de filtração glomerular (TFG). Para tanto, foram avaliadas 236 amostras de sangue e 147 amostras de urina de cães, machos e fêmeas, de idade e raça variadas. Foram divididos em grupo controle (GC) (n=43), com IRA (n=94) e DRC (n=99). Os animais do grupo IRA e DRC foram estadiados de acordo com os parâmetros propostos pela *International Renal Interest Society* (IRIS). Observou-se correlação positiva moderada ($r=0,48$; $p<0,001$) entre amilase sérica (sAm) e creatinina sérica (sCr), ou seja, à medida que houve progressão da doença renal, ocorreu aumento da sAm e da sCr, em detrimento da diminuição da TFG. Com forças de correlação diferentes, a RACs, RACu, ACCR estão associadas de forma significativa ao aumento da sAm, e indiretamente, à diminuição da TFG. A RACs e ACCR apresentaram moderada correlação estatisticamente significativa à sCr, demonstrando associação com a progressão da doença renal. RACs apresentou melhor ajuste à amostra com menores variações em seus resultados ($R^2=0,37$), porém foi a análise com pior desempenho diagnóstico obtido dentre as análises realizadas (acurácia=60%, sensibilidade=58%, especificidade=69%, $kappa=0,18$, área sob a curva [ASC]=0,59). Apesar do desempenho diagnóstico inferior, a RACs deve ser indicada para o monitoramento da progressão da doença renal. A sAm avaliada isoladamente apresentou melhor desempenho diagnóstico do que a sCr, padrão ouro de classificação da IRIS. A RACu e ACCR também apresentaram ASC superiores à sCr, ressaltando seus potenciais como biomarcadores de lesão renal.

Palavras chave: caninos, excreção renal, indicador de filtração glomerular, nefropatia.

ABSTRACT

Acute kidney insufficiency (AKI) and chronic kidney disease (CKD) are highly prevalent in small animals, presenting high mortality rates. Serum urea and creatinine are the most used kidney injury biomarkers; however, they have limitations resulting in low sensitivity and specificity. Normalizing glomerular filtration markers to creatinine concentration has been used as a diagnostic and prognostic tool for AKI and CKD. The present study attempted to associate serum amylase/creatinine (RACs) and urinary (RACu) ratios and the amylase/creatinine clearance ratio (ACCR) with the progression of acute and chronic kidney disease, seeking to correlate with the glomerular filtration rate (GFR). Therefore, 236 blood samples and 147 urine samples from dogs were evaluated. They were divided into control group (CG) (n=43), with AKI (n=94) and CKD (n=99). Animals from AKI and CKD groups were staged according to the International Renal Interest Society (IRIS). A moderate positive correlation was observed ($r=0.48$; $p<0.001$) between serum amylase (sAm) and serum creatinine (sCr); thus, as the kidney disease progressed, there was an increase in sAm and sCr, at the expense of a decrease in GFR. With different correlation strengths, RACs, RACu, ACCR were significantly associated with an increase in sAm, indirectly, with a decrease in GFR. RACs and ACCR showed a moderately statistically significant correlation with sCr, demonstrating an association with the progression of renal disease. RACs showed fewer variations in their results ($R^2=0.37$), with the worst diagnostic performance obtained among the analyses performed (accuracy=60%, sensitivity=58%, specificity=69%, kappa =0.18, area under de curve [AUC]=0.59). Despite the inferior diagnostic performance, RACs should be indicated for monitoring renal disease progression. The sAm evaluation presented better diagnostic performance than sCr, the gold standard of IRIS classification. RACu and ACCR also expressed higher AUC than sCr, highlighting their potential as kidney injury biomarkers.

Keywords: canine, glomerular filtration indicator, nephropathy, renal excretion

LISTA DE FIGURAS

	<u>Pág.</u>
Figura 1: Frequência relativa de cães..	41
Figura 2: Frequência relativa estadiados segundo a IRIS (2019)..	41
Figura 3: Diferença dos valores da atividade da amilase sérica (U/L)	45
Figura 4: Diferença dos valores da atividade da amilase urinária (U/L).....	46
Figura 5: Diferença dos valores da atividade da creatinina sérica (mg/dL)	48
Figura 6: Diferença dos valores da atividade da creatinina urinária (mg/dL)	51
Figura 7: Diferença dos valores da Razão Amilase Creatinina Sérica (RACs).....	53
Figura 8: Diferença dos valores da Razão Amilase Creatinina Urinária (RACu).....	55
Figura 9: Diferença dos valores da Amylase creatinine clearance ratio (ACCR).....	57
Figura 10: Regressões lineares entre RAC Sérica e Creatinina Sérica.....	59

LISTA DE TABELAS

	<u>Pág.</u>
Tabela 1: Estadiamento da Insuficiência Renal Aguda (IRA)	20
Tabela 2: Estadiamento da Doença Renal Crônica (DRC).....	24
Tabela 3: Subestadiamento da doença renal crônica (DRC)	24
Tabela 4: Subestadiamento da doença renal crônica (DRC)	25
Tabela 5: Valor percentual de machos e fêmeas, média e desvio padrão (DP) da idade do número amostral (N), grupo controle (GC), grupo IRA e DRC.....	39
Tabela 6: Média, desvio padrão (DP), valor de mínimo e máximo, primeiro e terceiro quartil, mediana, coeficiente de variação (CV%) da atividade da amilase sérica	42
Tabela 7: Média, desvio padrão (DP), valor de mínimo e máximo, primeiro e terceiro quartil, mediana, coeficiente de variação (CV%) da atividade da amilase urinária	46
Tabela 8: Média, desvio padrão (DP), valor de mínimo e máximo, primeiro e terceiro quartil, mediana, coeficiente de variação (CV%) da atividade da creatinina sérica	47
Tabela 9: Média, desvio padrão (DP), valor de mínimo e máximo, primeiro e terceiro quartil, mediana, coeficiente de variação (CV%) da atividade da creatinina urinária ...	50
Tabela 10: Média, desvio padrão (DP), valor de mínimo e máximo, primeiro e terceiro quartil, mediana, coeficiente de variação (CV%) da Razão Amilase Creatinina Sérica (RACs).....	52
Tabela 11: Média, desvio padrão (DP), valor de mínimo e máximo, primeiro e terceiro quartil, mediana, coeficiente de variação (CV%) da Razão Amilase Creatinina Urinária (RACu)	54
Tabela 12: Média, desvio padrão (DP), valor de mínimo e máximo, primeiro e terceiro quartil, mediana, coeficiente de variação (CV%) da Amylase Creatinine Clearance Ratio (ACCR).....	56
Tabela 13: Coeficiente de correlação (r) e p valor das comparações entre as variáveis estudadas.....	58
Tabela 14: Acurácia (A), Sensibilidade (S), Especificidade (E), Valor Preditivo Positivo (VPP) e Negativo (VPN), Índice Kappa, Área Sob a Curva (ASC) e Ponto de Corte de cada variável avaliada para os grupos de animais doentes renais (IRA+DRC).	60

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

A	Acurácia
sAm	Amilase sérica
uAm	Amilase urinária
ACCR	<i>Amylase creatinine clearance ratio</i>
ASC	Área Embaixo da Curva
r	Coefficiente de correlação
R ²	Coefficiente de determinação
CV	Coefficiente de variação
sCr	Creatinina sérica
uCr	Creatinina Urinária
DU	Débito urinário
DP	Desvio padrão
SDMA	Dimetil-arginina-simétrica
DRC	Doença renal crônica
E	Especificidade
GGT	gama-glutamyltransferase
GC	Grupo controle
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HV-UFMG	Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais
IRA	Insuficiência renal aguda
IRIS	<i>International Renal Interest Society</i>
cPL	Lipase pancreática canina específica
NTA	Necrose tubular aguda
Pág.	Página
RPCU	Razão proteína creatinina urinárias
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic Curve</i>
RACs	Razão amilase creatinina sérica
RACu	Razão amilase creatinina urinária
S	Sensibilidade
TFG	Taxa de filtração glomerular
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valores preditivos positivo

SUMÁRIO

	<u>Pág.</u>
1	INTRODUÇÃO..... 12
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 14
2.1	Insuficiência Renal Aguda (IRA)..... 14
2.1.1	Etiopatogenia 14
2.1.2	Critérios de diagnóstico 17
2.1.3	Classificação da IRA 20
2.2	Doença Renal Crônica (DRC) 21
2.2.1	Etiopatogenia 21
2.2.2	Critérios de diagnóstico 21
2.2.3	Classificação da DRC 22
2.3	Diferenciação de IRA e DRC 25
2.4	Taxa de filtração glomerular (TFG) 26
2.4.1	Métodos indiretos de mensuração da TFG 27
2.4.1.1	Uréia 27
2.4.1.2	Creatinina 28
2.4.1.2.1	Creatinina Sérica (sCr) 28
2.4.1.2.2	Creatinina Urinária (uCr)..... 30
2.4.1.3	Amilase..... 31
2.4.1.3.1	Amilase Sérica (sAm)..... 31
2.4.1.3.2	Amilase Urinária (uAm)..... 32
2.4.1.4	Razões de normalização de biomarcadores 33
3	OBJETIVOS..... 35
4	MATERIAL E MÉTODOS 36
4.1	Amostras 36
4.1.1	Grupo Controle (GC)..... 36
4.1.2	Grupo com Insuficiência Renal Aguda 36
4.1.3	Grupo com Doença Renal Crônica 37
4.2	Protocolos 37
4.2.1	Análises laboratoriais 37
4.2.2	Exame de imagem 38
4.2.3	Análise estatística 38
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO 39
5.1	Característica dos animais estudados 39
5.2	Análise descritiva 42

5.2.1	Amilase.....	42
5.2.1.1	Amilase Sérica.....	42
5.2.1.2	Amilase Urinária.....	45
5.2.2	Creatinina	47
5.2.2.1	Creatinina sérica	47
5.2.2.2	Creatinina urinária	49
5.2.3	Razão amilase creatinina (RAC)	51
5.2.3.1	Razão amilase creatinina sérica (RACs)	51
5.2.3.2	Razão amilase creatinina urinária (RACu).....	53
5.2.4	<i>Amylase Creatinine Clearance Ratio (ACCR)</i>	55
5.3	Correlação das variáveis estudadas	57
5.4	Análise de desempenho	60
6	CONCLUSÃO	63
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência renal aguda (IRA) é caracterizada pela diminuição abrupta e persistente da taxa de filtração glomerular. A causa primária deve ser investigada, diagnosticada e tratada o mais breve possível para que haja possibilidade de reversão do quadro (Langston, 2017). Porém, pela dificuldade de identificar a condição primária, a IRA apresenta altas taxas de morbidade e mortalidade em cães (Carvalho, 2015; Langston, 2017).

A doença renal crônica (DRC) caracteriza-se pela perda progressiva e irreversível das funções renais, incluindo alterações na excreção de metabólitos, no equilíbrio hidroeletrólítico e na função secretora (Bartges 2012). A prevalência em pequenos animais é alta, tendo elevada taxa de mortalidade, principalmente em animais idosos. O diagnóstico precoce permite que medidas terapêuticas e o manejo adequado sejam instituídos rapidamente, com o objetivo de diminuir a velocidade de progressão da doença, proporcionando maior tempo e qualidade de vida aos pacientes (Chew et al., 2011).

A mensuração da taxa de filtração glomerular (TFG) é aceita como o teste padrão ouro para avaliar a função renal em cães e gatos (Freitas et al., 2014; Thrall et al., 2015). Redução na TFG leva a alterações metabólicas e distúrbios hemostáticos devido ao acúmulo de metabólitos tóxicos no organismo (Von Hendy-Willson e Pressler, 2011). Na medicina veterinária, a mensuração direta da TFG não é rotineiramente utilizada devido a sua complexidade de execução (Watson et al., 2002; Linnetz e Graves, 2010; Gabriel et al., 2011). Portanto, têm sido utilizados métodos indiretos para estimar a TFG, que incluem a determinação da depuração de substâncias específicas eliminadas pela urina, também conhecidas como marcadores de filtração (Von Hendy-Willson e Pressler, 2011).

A amilase possui diversas isoenzimas, porém a depuração plasmática é sempre por filtração glomerular, podendo-se inferir que, além do aumento da sua atividade se correlacionar a lesões teciduais, também pode ser determinado pela redução da TFG (Ferreira et al., 2008). A creatinina é produzida em ritmo constante, filtrada livremente pelos glomérulos, apresentando reabsorção tubular desprezível, tornando possível sua utilização na composição de razões de normalização, o que permite a análise de depuração de analitos específicos (Thrall et al., 2015).

O manejo clínico e a pesquisa da doença renal muitas vezes são dificultados pela falta de marcadores renais precoces e específicos. Portanto, novos biomarcadores acessíveis na rotina médica são constantemente pesquisados para serem utilizados como potenciais ferramentas de diagnóstico e prognóstico, tanto para a IRA, quanto para a DRC. Razões de normalização de marcadores de filtração glomerular pela concentração de creatinina são usadas para controlar possíveis variações em suas mensurações, aumentando sua utilidade como ferramenta diagnóstica (Werner et al., 1970; Maruhn et al., 1977; Terui et al., 2013). Porém, os dados disponíveis em literatura ainda não são suficientes para estabelecer se a normalização dos indicadores biológicos determinados a partir de amostras pontuais podem ser usados de forma útil e confiável para prever e monitorar a doença renal. Portanto, neste estudo foi proposto verificar se as correções dos indicadores biológicos urinários e séricos pela creatinina oferecem alguma vantagem particular sobre os valores não corrigidos, relacionando com o diagnóstico e prognóstico da doença renal, aguda e crônica, o que pode levar à interpretação mais fidedigna dos dados.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Insuficiência Renal Aguda (IRA)

A insuficiência renal aguda (IRA) é uma síndrome caracterizada pela redução rápida, abrupta, e persistente da taxa de filtração glomerular, levando conseqüentemente ao acúmulo de resíduos metabólicos, como a uréia e creatinina, termo mais conhecido como azotemia (Bellomo et al., 2004; Grauer, 2009; Sharma, 2012). Alterações hidroeletrólíticas e do equilíbrio ácido base também são observadas e podem levar ao aparecimento de sinais clínicos multissistêmicos como prostração, inapetência, náusea, hipo/anorexia, diarreia, vômito, vasculite, úlceras na cavidade oral, anemia, disfunção plaquetária, hemorragias, gastrite, caracterizando a síndrome urêmica (Vaden et al., 1997; Mudford et al., 2013).

A IRA pode perdurar por dias ou semanas, dependendo da causa envolvida. Portanto, a causa primária deve ser investigada, diagnosticada e tratada o mais breve possível para que haja possibilidade de intervenções que diminuam os danos renais e levem à reversão do quadro (Langston, 2017). Como a condição primária é difícil de ser diagnosticada, a IRA apresenta altas taxas de morbidade e mortalidade em cães, especialmente em unidades de terapia intensiva (Carvalho, 2015; Langston, 2017).

A incidência e prevalência da IRA ainda estão sendo estudados em medicina e em medicina veterinária. Estudos demonstram que a incidência de IRA em ambiente hospitalar chega a 7% das admissões e 30% em unidade de terapia intensiva, sendo que a taxa de mortalidade pode exceder 50% (Bennet e Devarajan, 2011; Griffiths e Kanagasundaram, 2011). Em medicina veterinária, as taxas são mais elevadas e variadas, sendo a de incidência de 12 a 63% e de mortalidade entre 43 e 86% (Kenney et al., 2010; Lunn, 2011; Thoen e Kerl, 2011; Segev et al., 2015). Porém, mais estudos epidemiológicos são necessários para que seja possível determinar e documentar a frequência e as etiologias de IRA e os fatores de risco associados, para auxiliar o profissional na tomada de decisões médicas (Pelander et al., 2015).

2.1.1 Etiopatogenia

Para melhor manejo, a IRA pode ser classificada em três categorias: pré-renal, renal e pós-renal. O rim é um órgão suscetível aos efeitos de isquemia e agentes tóxicos devido

a características morfofisiológicas e elevado aporte sanguíneo renal. A IRA pré-renal é caracterizada pela redução reversível da função renal, desencadeada por situações hemodinâmicas que levam à redução do fluxo sanguíneo renal de forma significativa e abrupta. Quadros de hipovolemia (desidratação, hemorragias, queimaduras), redução de débito cardíaco (insuficiência cardíaca), hipotensão (choque), cirurgias prolongadas e uso de drogas nefrotóxicas são fatores predisponentes à IRA pre-renal, sendo equivalente a 55% dos casos de IRA. Se a causa da IRA pré-renal for corrigida rapidamente, não ocorrerá lesão no parênquima renal. Porém, se ocorrer demora para diagnosticá-la e corrigi-la, a lesão pode evoluir devido aos danos isquêmicos, levando ao quadro de IRA renal (Griffiths e Kanagasundaram, 2011; Mudford et al., 2013; Langston, 2017).

Lesões parenquimatosas que provoquem injúria glomerular, tubular, intersticial ou vascular podem ser fatores desencadeadores de IRA renal, sendo equivalentes a 40% dos casos. Dependendo do grau da injúria renal ou da existência de DRC prévia, corrigindo-se o insulto causador, a função renal é retomada, se identificada precocemente (Yarlagadda e Perazella, 2006; Rahman et al., 2012). Independentemente da etiologia, a fisiopatologia da IRA renal inicia-se a partir de uma lesão endotelial, que desencadeia quimiotaxia e diapedese de leucócito, ocasionando lesão nas células tubulares e, conseqüentemente, disfunção e morte celular por apoptose ou necrose (Lameire et al., 2005; Barros e Filho, 2013). A IRA renal pode ser dividida em necrose tubular aguda (NTA) isquêmica ou nefrotóxica, havendo possibilidade de combinação de ambas. A NTA pode ser desencadeada por IRA pré renal não corrigida e agravada, principalmente em pacientes internados em estado crítico, com hipovolemia intensa, sepse e queimaduras extensas, especialmente quando associadas à utilização de agentes nefrotóxicos (Dessen, 2001; Mugford et al., 2013). A NTA nefrotóxica ocorre pelo insulto tóxico a exposição de determinadas substâncias, como antibióticos, antifúngicos, anti-inflamatórios, quimioterápicos, hemo e mioglobina (Devarajan, 2006; Vaidya et al., 2008; Okamoto et al., 2012; Doi e Rabb, 2016). Doenças infecciosas, como leishmaniose, hemoparasitoses, leptospirose, condições inflamatórias/infecciosas intensas e persistentes como doença periodontal, piometra, pancreatite e uso de substâncias nefrotóxicas são alguns fatores responsáveis pela IRA renal (Mudford et al., 2013; Langston, 2017).

Fatores que impeçam a eliminação da urina, gerando obstrução do fluxo urinário, como litíase, neoplasias, ruptura de bexiga, uretra e ureter, são as causas mais comuns de IRA pós-renal, sendo o tipo menos frequente (< 5%) de IRA (Rahman, 2012; Mudford et al.,

2013; Langston, 2017). A obstrução deve ser rapidamente corrigida para que a lesão renal seja reversível (Yarlagadda e Perazella, 2006; Lunn, 2011).

Diante do exposto, revertendo as alterações pré e pós-renais rapidamente, reduz-se o dano renal intrínseco. Caso contrário, o quadro pode evoluir para IRA renal (Langston, 2017). Prognósticos reservados a desfavoráveis são direcionados aos pacientes que já possuem danos renais crônicos, quando submetidos a quadros de IRA, seja ela pré, renal ou pós-renal (Mudford et al., 2013). Além disso, animais idosos, mesmo sem alterações específicas, podem ter sua função renal alterada de forma assintomática ou subclínica devido a senilidade (Grauer, 2005), e também desencadeiam a IRA pelos mesmos motivos que animais jovens, sendo as causas nefrotóxicas as mais comuns, como uso de antiinflamatórios não esteroidais, inibidores da enzima conversora de angiotensina e antibióticos nefrotóxicos (Ross, 2011; Mugford et al., 2013; Wang et al., 2014).

Neste contexto, considera-se a IRA uma doença multissistêmica e, por isso, cada paciente deve ser avaliado quanto às possíveis complicações para completa recuperação, menor tempo de internação e, conseqüentemente, melhor desfecho. Neste sentido, o tratamento dos animais acometidos é intensivo e envolve eliminação da causa, correção das conseqüências hemodinâmicas e bioquímicas e, se disponível e necessário, a hemodiálise (Grauer, 2005; Brown et al., 2007; Griffiths e Kanagasundaram, 2011). Considera-se que a maioria dos pacientes que sobrevivem recuperam a função renal a níveis normais, mas em alguns casos podem apresentar déficits funcionais subclínicos definitivos (Alves et al., 2012; Harrison et al., 2012; Souza, 2012; Santos e Marinho, 2013).

O desfecho e prognóstico de cães com IRA são determinados a partir do fator desencadeante, da gravidade da injúria, presença de comorbidades e complicações e da disponibilidade de tratamento que consiga reverter o quadro (Ross, 2011; Segev et al., 2016). Portanto, o diagnóstico e o manejo precoces, além do reconhecimento dos fatores de risco associados ao desenvolvimento de IRA, são medidas que podem reduzir a alta taxa de mortalidade e o risco de evolução para DRC, além do custo e do tempo de internação, tornando o prognóstico mais favorável (Segev et al., 2008; Griffiths e Kanagasundaram, 2011; Ross, 2011).

2.1.2 Critérios de diagnóstico

A TFG é a melhor maneira de diagnosticar e mensurar a função renal, pois avalia com alta sensibilidade e especificidade a capacidade de filtração e excreção. Porém, sua mensuração possui limitações que inviabilizam seu uso rotineiro (Pong et al., 2005; Murray, et al., 2008; Kirwan et al., 2013). Portanto, associações de métodos diagnósticos são utilizados de forma direcionada para diagnóstico e classificação da IRA. São fundamentais para a investigação: histórico/anamnese e exame clínico detalhado, hemograma, perfil bioquímico, incluindo testes de função renal e hepática, urinálise e exame de imagem, além da utilização de biomarcadores renais, quando necessário (Pressler, 2013; Cortellini et al., 2015).

A IRA pode apresentar diferente sintomatologia, sendo os sinais clínicos mais comuns os desencadeados pela síndrome urêmica, que inclui diarreia, vômito, inapetência e prostração, com menos de sete dias de evolução (Mudford et al., 2013).

A partir do hemograma pode-se observar anemia, leucocitose ou leucopenia, trombocitopenia que, associados ao perfil bioquímico apresentando azotemia, hiperglobulinemia, hipoalbuminemia, podem indicar que a IRA está sendo desencadeada por uma causa infecciosa. Nestes casos, deve-se investigar leishmaniose, leptospirose, hemoparasitose, pielonefrite, piometra, sepse e outros (Ross, 2011; Mudford et al., 2013). Atividades séricas de enzimas hepáticas aumentadas podem indicar redução da TFG devido a sua baixa excreção, como também levantam suspeitas de doenças infecciosas com acometimento hepático, como a leptospirose. O desequilíbrio hidroeletrólítico pode ocorrer em situações de oligúria/anúria, em que se observa hipercalemia, acidose metabólica ou, em casos de poliúria, achados como hipocalemia, hipo ou hipernatremia. (Ross, 2011; Mudford et al., 2013).

Uréia e creatinina, embora amplamente utilizados, são considerados marcadores insensíveis para detecção precoce de disfunção renal, porém mesmo com sua sensibilidade e especificidade reduzida, a determinação da creatinina ainda é o melhor marcador de função renal, sendo utilizada para a classificação dos graus de IRA. Seu aumento, ainda que discreto, refere-se à gravidade e está associado a prognóstico desfavorável (Brown et al., 2015; Kovarikova et al., 2018). A mensuração de enzimas séricas que possuem excreção e reabsorção urinária, também são utilizadas como

marcadores de filtração (Steiner et al., 2008, Ferreira et al., 2008; Terui et al., 2013; Rosa et al., 2021) em associação com outros marcadores, melhorando o valor diagnóstico da disfunção renal, assim como seu monitoramento, visto que diferentes fatores podem levar a alterações destes marcadores individualmente (Kavarikova et al., 2018).

Pela urinálise é possível detectar alterações urinárias anteriores à azotemia, já que possui relação direta com o dano e a massa renal funcionante, além de auxiliar no diagnóstico da etiologia da IRA. Avalia-se por meio do exame de urina a capacidade de concentração urinária (densidade), presença de lesão glomerular, infecção, inflamação e hemorragia (sedimentosopia) (Martin-Moreno, 2011 Parrah et al., 2013; Bragato, 2015). A densidade urinária específica avalia a capacidade de concentração do filtrado glomerular. Fatores extra renais, como desidratação, alimentação, medicação e fatores pré-analíticos podem alterar sua avaliação, portanto deve ser analisada com cautela (Wamsley e Alleman, 2007; Dibartola, 2010, Geist e Langston, 2011). Em cães, valores de densidade urinária abaixo de 1,017, associados com presença de azotemia, são fortes indicadores de disfunção renal (Mudford et al., 2013, Carvalho, 2015). Na IRA pré-renal não é observado urina hipo ou isostenúria, tendo valor normalmente acima de 1,035. Na IRA renal o valor varia de 1,007-1,017 e na pós-renal ainda não foi estabelecido um valor de referência devido a intensa variação (Gaskell, 1988; Wamsley e Alleman, 2007; Ross, 2011; Osborne et al., 2011). Ressalta-se que a densidade urinária de pacientes críticos e mantidos em internamento deve ser analisada em associação a outros exames complementares para diagnóstico fidedigno de IRA, já que o paciente está sob influência de diversos fatores extra renais (Murray et al., 2008).

O sedimento urinário encontrado na análise da urina pode evidenciar lesão renal e apontar sua origem. Na IRA pré e pós renal, normalmente, não se observa sedimento ativo, exceto em situações de alteração prostática e obstruções por urólitos em que é possível encontrar presença de piúria e hematúria. Na IRA renal, a presença de cilindros indica lesão e, muitas vezes, identificando o tipo de cilindro é possível definir a causa (Heine e Langston, 2005; Nunes et al., 2010; Martin-Moreno, 2011; McMahon e Waikar, 2013; Mugford et al., 2013).

Assim como a densidade urinária, alterações no débito urinário (DU) ocorrem antes do aumento da creatinina sérica, o que é utilizado para avaliar a hemodinâmica renal (Lees, 2004; Martin-Moreno, 2011; Pressler, 2013). Anúria, oligúria e poliúria são alterações no

DU que podem indicar, respectivamente, obstrução total, lesão renal grave e fatores extra renais, como fluidoterapia, uso de diuréticos e comorbidades associadas. O DU de pacientes críticos, mantidos em internação, com suspeita de IRA, deve ser constantemente monitorado, pois sua variação pode alterar o protocolo terapêutico do animal. Ressalta-se que o DU dentro dos valores de referência não exclui a possibilidade de lesão renal, visto que fatores extra renais podem influenciar nos resultados, porém a oligúria se associa com prognóstico reservado a desfavorável (IRIS, 2013; Brown et al., 2015).

A proteinúria pode ser decorrente de processos fisiológicos, devido ao exercício físico intenso e temperaturas extremas ou por processos patológicos, podendo ter origem pré, renal ou pós renal (Lees, 2004). A proteinúria pré-renal ocorre basicamente por doenças sistêmicas e a pós-renal por infecções do trato urinário ou hemorragias. A proteinúria de origem renal ocorre por lesão glomerular devido a doenças imunomediadas, infecciosas, inflamatórias ou hipertensivas. O dano glomerular predispõe a perda da permeabilidade seletiva, permitindo que ocorra passagem de albumina para o filtrado glomerular. Devido ao seu alto peso molecular, ela não é facilmente reabsorvida pelos túbulos, o que pode ocasionar lesão tubular e gerar sua maior eliminação pela urina (Grauer, 2016). Lesões nefrotóxicas podem reduzir ou inviabilizar a reabsorção de proteínas do filtrado para o plasma, desencadeando a proteinúria de origem tubular (Grauer, 2009; Regeniter et al., 2009; Lefebvre, 2011). A razão proteína creatinina urinárias (RPCU) é utilizada para determinar a proteinúria real e quantificar a perda, detectando uma injúria renal quando alterada (Freitas et al., 2014; Grauer, 2016). Sedimentos urinários podem alterar este exame, ocasionando resultados falso positivos, portanto, para interpretação do exame de forma fidedigna, é necessário que a amostra não tenha quantidade expressiva de sedimento ativo (Grauer, 2016). Vale ressaltar que a mensuração da RPCU é de extrema importância para acompanhamento do dano renal e resposta ao tratamento, como também é preditor de prognóstico (Xin et al., 2004; Grauer, 2007; Mendes e Bregman, 2010; Grauer, 2011; Segev et al., 2015).

Lesões tubulares também podem levar ao aumento da concentração urinária da enzima γ -glutamilttransferase (GGT), assim como a presença de glicosúria, sem detecção de hiperglicemia, é um forte indício de lesão tubular (Menezes et al., 2010; Andrade et al., 2014; Freitas et al., 2014).

Um exame complementar importante para diagnóstico de IRA é a ultrassonografia abdominal, que permite observação da forma, tamanho, parênquima, ecogenicidade, arquitetura, estruturas anormais e defeitos congênitos ou adquiridos (Ross, 2011). Na IRA é comum encontrar aumento de ecogenicidade, do tamanho do órgão e de espessura da cortical, porém com manutenção da definição cortical e medular (Carvalho, 2015).

Embora não tenha correlação direta com a gravidade, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) ocorre em cerca de 80% dos pacientes com IRA, sendo este um parâmetro importante de monitoramento destes pacientes (Li et al., 2013).

2.1.3 Classificação da IRA

A *International Renal Interest Society* (IRIS) (2016) classifica a IRA de acordo com a concentração sérica de creatinina em 5 graus (Tabela 1). O prognóstico varia de acordo com a etiologia, porém prognósticos desfavoráveis estão relacionados com uremia grave (creatinina sérica superior a 10mg/dL), anemia, redução do DU, hipocalcemia e hiperfosfatemia, presença de comorbidades e irresponsividade ao tratamento suporte (Segev et al., 2008; Legatti et al., 2018).

Tabela 1: Estadiamento da Insuficiência Renal Aguda (IRA) com base na creatinina sérica de acordo com a *International Renal Interest Society* (IRIS) (2016).

Estágio	Creatinina sérica (mg/dL)	Descrição clínica
		IRA não azotêmica:
IRA 1	<1,6	<ul style="list-style-type: none"> • Histórico, sinais clínicos, laboratoriais ou de imagem com sinais de IRA. • Aumento progressivo de creatinina sérica de $\geq 0,3$mg/dL em menos de 48 horas. • Oligúria (<1ml/kg/h) ou anúria ao longo de 6 horas.
		IRA leve:
IRA 2	1,7-2,5	<ul style="list-style-type: none"> • IRA documentada e azotemia progressiva ou estática. • Aumento progressivo de creatinina sérica de $\geq 0,3$mg/dL em menos de 48 horas ou volume \ddagger responsivo. • Oligúria (<1ml/kg/h) ou anúria ao longo de 6 horas
IRA 3	2,6-5,0	IRA moderada a grave
IRA 4	5,1-10,0	<ul style="list-style-type: none"> • IRA documentada, aumento da gravidade da azotemia e insuficiência renal funcional.
IRA 5	>10	

Volume \ddagger responsivo é um aumento na produção de urina em > 1 ml/kg/h durante 6 horas, e/ou redução da creatinina sérica da linha de base ao longo de 48 horas. Fonte: Modificado de IRIS (2016).

Portanto, a IRA é uma condição grave e requer cuidados intensivos e monitoramento constante para que seja revertida antes que evolua para DRC ou óbito, lembrando que piores prognósticos estão relacionados com estágios mais avançados e maior tempo nesta condição (Carvalho, 2015).

2.2 Doença Renal Crônica (DRC)

2.2.1 Etiopatogenia

A DRC é uma condição em que os rins apresentam uma lesão irreversível, com perda definitiva e progressiva da massa renal funcional de um ou ambos os rins. Tal condição culmina no acúmulo de produtos nitrogenados, desequilíbrio hidroeletrólítico e ácido básico, além de alterações das funções metabólica, endócrina e excretora dos rins (Bartges, 2012).

Diferentes causas podem levar a DRC, sendo elas congênitas, hereditárias ou adquiridas. Para o diagnóstico das causas congênitas e hereditárias, o histórico familiar é de extrema importância, incluindo dados como idade, raça, início do aparecimento dos sintomas, além dos achados ultrassonográficos e hematológicos (Grauer, 2011). Processos patológicos como lesão glomerular, tubular, intersticial e vascular podem levar a DRC adquirida devido a perda irreversível dos néfrons (Polzin, 2011). Dentre as causas mais comuns de DRC adquirida, podemos citar: imunomediadas, isquêmicas, nefrotóxicas, obstrutivas, amiloidose, neoplásicas e idiopáticas (Polzin, 2011; Bartges, 2012).

A prevalência em pequenos animais é alta, tendo elevada taxa de mortalidade, principalmente em animais idosos. Na espécie canina, a prevalência de DRC varia entre 0,5 e 1,5%, sendo 10% em animais acima de 15 anos de idade ao diagnóstico e de 1 a 3% nos felinos, sendo 30% em gatos com mais de 15 anos (Chew et al., 2011). O diagnóstico precoce permite que medidas terapêuticas e o manejo adequado sejam instituídos rapidamente, com o objetivo de diminuir a velocidade de progressão da doença, proporcionando maior tempo e qualidade de vida aos pacientes (IRIS, 2019).

2.2.2 Critérios de diagnóstico

O diagnóstico da DRC é embasado no histórico familiar, na anamnese, nos achados do exame físico e nos exames laboratoriais, de imagem e histológico (Polzin, 2011).

Na avaliação bioquímica, a azotemia é o achado laboratorial mais comum, porém ela só é observada quando os danos na massa renal chegam à 75%, sendo, portanto, um diagnóstico tardio. Outras alterações bioquímicas são: hiperfosfatemia, acidose metabólica, hipocalcemia, hipocalcemia e hipoalbuminemia (Polzin, 2013).

No exame de urina, como a DRC é caracterizada pela perda progressiva dos néfrons e redução da capacidade de concentração urinária, as alterações encontradas incluem isostenúria, proteinúria, cilindrúria, hematúria, alterações do pH urinário, glicosúria e cistinúria (McGrotty, 2008). A poliúria leva à polidipsia compensatória, mas é comum estes animais, frequentemente, apresentarem um quadro permanente de desidratação subclínica em estádios mais avançados da doença. Devido às alterações na densidade e no pH urinário, a bacteriúria também é um achado que pode acontecer, sendo assim, o monitoramento periódico é importante para que uma possível infecção do trato urinário seja detectada precocemente, a fim de evitar possíveis complicações (Bartges, 2012).

Pelo exame ultrassonográfico é possível avaliar tamanho, arquitetura e ecotextura do parênquima renal. Dependendo do estágio da DRC, podemos encontrar ou não alterações ultrassonográficas. Com a evolução da doença, ocorre aumento do córtex resultante da substituição por tecido conjuntivo fibroso dos néfrons danificados. Portanto, a DRC irá se caracterizar pelo córtex hiperecótico e com alteração da definição corticomedular. Pode-se ainda observar redução do tamanho do órgão, irregularidade de superfície e áreas de infarto (Polzin, 2013). Pacientes que ainda não apresentam alteração em imagem renal, devem ser acompanhados e monitorados com exames hematológicos, observando se há persistência de azotemia por período igual ou superior a três meses, caracterizando-o com DRC (Polzin, 2013).

2.2.3 Classificação da DRC

Cães com DRC são classificados de acordo com as recomendações da IRIS (2019), que se baseia nos valores séricos de creatinina, de marcadores de lesão renal, associado às manifestações clínicas. Esta classificação tem como objetivo padronizar o tratamento de acordo com o grau de severidade da doença, além de auxiliar no prognóstico. A mensuração da creatinina deve ser feita em pelo menos dois momentos distintos, em condição de estabilidade hemodinâmica, normovolemia e em jejum alimentar de 8-12 horas (IRIS, 2019).

A dimetil-arginina-simétrica (SDMA) é um biomarcador renal mais sensível e precoce, sendo menos impactado pela perda de massa corporal. Assim, a IRIS (2019) recomenda o reajuste do estadiamento levando em consideração a concentração sérica deste biomarcador. Cães que possuem SDMA persistentemente acima de 18 µg/dL e creatinina abaixo de 1,4 mg/dL (caninos), devem ser estadiados e tratados como pacientes no estágio 2. Para o paciente canino estágio 2 com SDMA acima de 35 µg/dL, pode indicar grau de disfunção renal subestimada, sendo sugerido as recomendações de tratamento referentes ao estágio 3. Pacientes caninos estágio 3 com SDMA sérico persistentemente acima de 54 µg/dL, deverão ser estadiados e tratados como um paciente estágio 4.

A HAS e a proteinúria renal podem ocorrer em qualquer estágio da DRC e estão diretamente relacionadas com a progressão e a piora do prognóstico do paciente. Estas alterações predisõem a maior dano renal, além da HAS poder gerar lesão em órgãos alvo, como olhos, cérebro, coração e rins (Bartges, 2012). Pela importância do monitoramento destes parâmetros, a IRIS subestadia os pacientes com DRC de acordo com a pressão sistólica e proteinúria de origem renal (Tabela 3 e

Tabela 4).

Para determinação da proteinúria de origem renal, deve-se colher duas ou três amostras de urina, em momentos distintos, para realização da média da RPCU. Os pacientes classificados com proteinúria de valores limítrofes ou suspeitos devem ser investigados quanto à doença renal e reavaliados periodicamente (IRIS, 2019).

Tabela 2: Estadiamento da Doença Renal Crônica (DRC) em cães com base na creatinina sérica e concentração de SDMA de acordo com a International Renal Interest Society (IRIS, 2019).

Estadio	Creatinina sérica (mg/dL) SDMA (µ/dL)	Descrição clínica
De risco	<1,4 <18	Não azotêmico / SDMA Normal <ul style="list-style-type: none"> • Maior risco de desenvolvimento de DRC devido a fatores como: exposição a fármacos nefrotóxicos, raça predisposta, alta prevalência de doenças infecciosas na região onde vive e idade avançada.
		Não azotêmico / SDMA normal ou leve aumento. <ul style="list-style-type: none"> • Outra anormalidade renal presente: inabilidade de concentração da urina na ausência de causa extrarrenal identificável, • Palpação ou imagem renal alterada • Proteinúria de origem renal. • Anormalidade histopatológica dos rins • Aumento da creatinina no sangue ou concentrações de SDMA em amostras coletadas em série ainda que dentro dos valores de referência.
DRC 1	<1,4 <18	<ul style="list-style-type: none"> • Animais com valores de creatinina próximos do limite superior da faixa de referência - podem possuir algum grau de falha na excreção. • Sinais clínicos geralmente são ausentes ou discretos.
DRC 2	1,4-2,8 18-35	<p>Azotemia renal discreta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sinais clínicos extrarrenais podem estar presentes. Os sintomas são inespecíficos e incluem, além de poliúria e polidipsia (cães), apetite seletivo, emagrecimento progressivo, êmese, diarreia. • Estadio 3 inicial = Sinais ausentes • Estadio 3 tardio = Sinais sistêmicos
DRC 3	2,9-5,0 36-54	<p>Azotemia renal moderada</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maior risco de apresentar sinais clínicos sistêmicos e síndrome urêmica. • O estágio IV refere-se à evolução final da doença, com redução significativa no número de néfrons, com grave comprometimento das funções renais e sistêmicas, incluindo: gastrointestinal, neuromuscular, ósseo, hematopoético e cardiovascular.
DRC 4	>5,0 >54	<p>Azotemia renal grave</p>

Fonte: Modificado de IRIS (2019).

Tabela 3: Subestadiamento da doença renal crônica (DRC) em cães de acordo com a pressão arterial sistólica, segundo a International Renal Interest Society (IRIS, 2019).

Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	Substágio	Risco de acometimento em órgão alvo
<140	Normotensão	Mínimo
140-159	Pré Hipertensão	Baixo
160-179	Hipertensão	Moderado
>180	Severa hipertensão	Alto

Fonte: Modificado de IRIS (2019).

Tabela 4: Subestadiamento da doença renal crônica (DRC) em cães de acordo com a proteinúria de origem renal (Relação Proteína Creatinina Urinária - RPCU), segundo a International Renal Interest Society (IRIS, 2019).

RPCU Cães	Classificação do paciente
<0,2	Não proteinúrico
0,2-0,5	Limítrofe
>0,5	Proteinúrico

Fonte: Modificado de IRIS (2019).

2.3 Diferenciação de IRA e DRC

Animais portadores de DRC também podem apresentar IRA associada, com sinais de síndrome urêmica. É importante diferenciar se o animal está apresentando apenas um quadro agudo de insuficiência renal ou se já há doença crônica associada. Portanto, exames complementares (hematológicos, urinários e de imagem), anamnese, histórico clínico e exame físico devem ser realizados e avaliados minuciosamente (IRIS, 2019).

Alterações que confirmem o diagnóstico de DRC podem não ser encontradas no exame ultrassonográfico dependendo do estágio da doença, além de certas alterações serem comuns à IRA e à DRC (Chew et al., 2011; Polzin, 2013). Nestes casos, maiores investigações, incluindo análises laboratoriais seriadas, são importantes para estabelecimento do diagnóstico e direcionamento do tratamento.

A poliúria, polidipsia compensatória, alterações na densidade urinária, além de sinais clínicos como emagrecimento progressivo, são sinais mais comuns em animais com DRC, auxiliando no diagnóstico e elaboração do tratamento (Bartges, 2012). A anemia pode ser observada tanto na IRA, decorrente de quadros infecciosos, quanto na DRC, pela deficiência de eritropoetina (Carvalho, 2015). A proteinúria associada a hipoalbuminemia pode ser encontrada em quadros agudos ou crônicos, tanto pela lesão quanto pela hipertensão glomerular (Polzin, 2013; Cowgill, 2016). Vale ressaltar que, mesmo apresentando sinais característicos de DRC ou IRA, os pacientes que ainda não apresentam alteração em imagem renal devem ser acompanhados e monitorados com exames hematológicos, observando se há persistência de azotemia e/ou proteinúria por período igual ou superior a três meses (Polzin, 2013).

A causa primária da IRA deve ser investigada, diagnosticada e tratada o mais breve possível, para que a condição urêmica seja revertida, diminuindo os danos renais, revertendo o quadro de descompensação (Langston, 2017).

2.4 Taxa de filtração glomerular (TFG)

A TFG é o volume de sangue filtrado pelo glomérulo renal por unidade de tempo. É aceita como o teste padrão ouro para avaliar a função renal em cães e gatos, visto que é diretamente proporcional à massa renal funcional, ou seja, o número de néfrons funcionais (Freitas et al., 2014; Thrall, 2015). O débito cardíaco, a pressão sanguínea intersticial e intratubular e a massa renal funcional são fatores que podem alterar o fluxo sanguíneo renal, desencadeando alterações na TFG (Thrall, 2015). Redução na TFG leva a alterações metabólicas e distúrbios hemostáticos devido ao acúmulo de substâncias tóxicas no organismo (Von Hendy-Willson e Pressler 2011). Esta redução é detectada antes dos sintomas de falência renal, azotemia e perda da capacidade de concentração urinária (Lees, 2004; Lefebvre, 2011), sendo, portanto, importante para diagnosticar, classificar e avaliar a evolução da doença renal, além de auxiliar na adoção de medidas de suporte (Bastos et al., 2004; Grauer, 2009; Regeniter et al., 2009; Silva e Brune, 2011).

As técnicas de mensuração direta da TFG são realizadas por testes de *clearance* na urina, em que se monitora a depuração de substâncias endógenas ou exógenas por meio de coletas precisas de amostras de urina em tempos cronometrados (Watson et al., 2002; Freitas et al., 2014). Em sua maioria, utilizam a creatinina como marcador endógeno e a inulina, o ácido etilenodiaminotetracético, o ácido etilenodiaminopentacético, o iotalamato e o iohexol como marcadores exógenos (Freitas et al., 2014). Na medicina veterinária, estas técnicas de mensuração direta da TFG são complexas, trabalhosas, demoradas, além de que algumas necessitam de licenças, instalações de equipamentos e conhecimento especializados (Watson et al., 2002; Linnetz e Graves, 2010; Gabriel et al., 2011), tornando-as complicadas de serem realizadas na rotina clínica (Pressler, 2013). Desta forma, a determinação de valores de referência da TFG entre os animais ainda é um desafio, visto que existem diferenças entre os laboratórios em relação aos protocolos de realização e técnicas analíticas, tornando difícil definir alterações na TFG e correlacioná-las ao estadiamento da doença renal (Linnetz e Graves, 2010; Lefebvre, 2011).

Sendo assim, tem-se utilizado, rotineiramente, métodos indiretos para estimar a TFG, estabelecendo-se relação direta com a função renal e se utilizando a mensuração da depuração de substâncias específicas eliminadas pela urina ou plasma, também conhecidas como marcadores de filtração (Von Hendy-Willson e Pressler, 2011).

Ressalta-se a importância da interpretação associada ao histórico do paciente, sinais clínicos e exames laboratoriais para se determinar alterações na TFG por métodos indiretos, principalmente em animais criticamente enfermos. Estes possuem variações rápidas na função renal devido a alterações na composição corporal, no equilíbrio hidroeletrólítico e instabilidade hemodinâmica, diminuindo assim a sensibilidade da técnica (Pong et al., 2005; Murray, et al., 2008; Kirwan et al., 2013).

Atualmente, os biomarcadores que detectam lesão renal mais utilizados são a uréia e a creatinina séricas devido à disponibilidade e praticidade na rotina clínica, além do amplo uso no monitoramento e estadiamento da doença renal (IRIS, 2019). Contudo, possuem limitações que resultam em baixa sensibilidade e especificidade para detecção precoce de graus discretos de perda de função renal. Além disso, os intervalos de referência, principalmente para a creatinina, variam entre os laboratórios, dependendo do método analítico utilizado e do tamanho do animal (Ulleberg et al., 2011). A ausência de marcador de filtração glomerular preciso, simples, de baixo custo e minimamente invasivo é um fator limitante na pesquisa e na prática clínica. Sendo assim, novas alternativas mais acessíveis estão sendo discutidas. O biomarcador de TFG ideal deve manter sua concentração sérica constante, possuir eliminação por filtração glomerular e não apresentar ligação com proteínas plasmáticas, reabsorção e secreção tubulares e nem depuração extra renal (Seronie-Vivien et al., 2008). A avaliação associada de marcadores de filtração aumenta a sensibilidade para se estimar e monitorar a TFG, visto que diferentes fatores podem levar a alterações destes marcadores individualmente (Kavarikova et al., 2018).

2.4.1 Métodos indiretos de mensuração da TFG

2.4.1.1 Uréia

A ureia é sintetizada pelo fígado, como produto final do metabolismo de proteínas. Apresenta filtração glomerular e reabsorção tubular, sendo motivos para alteração em sua excreção as situações de redução da TFG (DiBartola, 2010). É utilizada rotineiramente como marcador de função renal, porém possui alguns fatores limitantes que tornam sua avaliação menos fidedigna. Sua produção não ocorre de forma constante, possui variações na reabsorção nos ductos coletores, além de existirem fatores extrarrenais, como, hemorragia gastrointestinal, terapia com corticosteroide, dieta rica em proteínas, catabolismo tissular, obstrução uretral e ruptura de bexiga que podem levar ao aumento

da concentração sérica. Observa-se redução deste analito na insuficiência hepática, má nutrição ou dietas com baixa concentração de proteínas (Lefebvre, 2011).

Uma vez que alterações são observadas somente após comprometimento de 66 a 75% dos néfrons, a ureia é considerada marcador de função renal pouco sensível para detecção de disfunção renal discreta, assim como a creatinina (Lees, 2004; Lefebvre, 2011). A interpretação da concentração sérica de ureia deve ser feita em conjunto com a creatinina sérica, para incrementar a sensibilidade e especificidade (Brown, 2007; Geist e Langston, 2011; Polzin, 2011).

2.4.1.2 Creatinina

2.4.1.2.1 Creatinina Sérica (sCr)

A creatinina é produzida a partir da creatina e sua produção é relativamente constante, afetando cerca de 2% do *pool* total de creatina corporal diária (Wyss e Kaddurah-Daouk, 2000). Também pode ser originada da alimentação devido a presença de creatina na carne, desencadeando a absorção gastrointestinal (Kovarikova et al., 2018). Porém, a concentração absorvida é baixa, não sendo suficiente para elevar os valores de creatinina sérica, além de ser compensada pelo aumento da TFG pós prandial (Kovarikova et al., 2018).

Após sua produção, a creatinina é então difundida para o compartimento de água corpórea, não sofrendo metabolização. Sua excreção ocorre em maior parte pelos rins, sendo livremente filtrada pelos glomérulos, pois não está ligada a proteínas. A creatinina mantém sua eliminação constante ao longo do tempo, com secreção e reabsorção tubular desprezíveis (Braun et al., 2003; Lees, 2004; Concordet et al., 2008; Miyagawa et al., 2010; Silva e Brune, 2011; Lefebvre, 2011), tornando possível sua utilização na composição de razões de normalização, permitindo a análise de depuração de analitos específicos (Thrall et al., 2015), o que será discutido adiante.

Pela facilidade técnica, acessibilidade e baixo custo, a função renal é comumente avaliada na prática clínica através da mensuração sérica da creatinina. Por ser produzida em ritmo constante, filtrada livremente pelos glomérulos e não ter reabsorção tubular, a creatinina é considerada marcador ideal de função renal (Braun, et al., 2003; Lees, 2004). Porém, sofre influência de fatores como idade, sexo, estado nutricional e uso de medicamentos, além da variabilidade analítica entre os laboratórios, gerando variações nos intervalos de

referência dependendo do método de análise utilizado, o que contribui para redução de sua sensibilidade e especificidade (Miyagawa et al., 2010; Silva e Brune, 2011; Lefebvre, 2011, Kovarikova et al., 2018).

Além disso, a creatinina sérica é insensível ao declínio precoce da TFG. Conforme a TFG diminui, a concentração de creatinina aumenta, porém o aumento sérico, superando os limites de referência, só ocorre quando existe perda de pelo menos 65-75% da massa renal funcional (Watson et al., 2002; Dalton, 2011; Edelstein e Faubel, 2011; Lefebvre, 2011, Kovarikova et al., 2018). Portanto, a presença de azotemia só será detectada quando grande parte da massa renal estiver afetada. Isso ocorre devido à grande capacidade de compensação dos néfrons remanescentes, que se hipertrofiam na tentativa de compensar os danos glomerulares e tubulares, mantendo os valores plasmáticos de creatinina dentro do intervalo de referência (Brown, 2007; Silva e Brune, 2011).

Outra questão importante consiste no fato de ocorrer aumento nos valores séricos da creatinina próximo ao limite máximo de referência ou aumento gradativo de seu valor, porém sem ultrapassar este limite. Alguns autores sugerem que o acompanhamento do paciente possibilita a detecção de perdas discretas de função renal, com ligeiro aumento da creatinina, porém ainda dentro dos valores de referência. Quando a análise é realizada no mesmo laboratório e com estreito programa de controle de qualidade, aumentos superiores a 0,3 mg/dL podem estar associadas ao decréscimo significativo da função renal, mesmo que ainda estejam dentro dos valores de normalidade (Heine e Lefebvre, 2007; Andriollo et al., 2013; IRIS, 2013). Esse é um contexto que nos permite reconhecer e monitorar a doença renal pela mensuração da creatinina sérica, quando ainda em estágios iniciais de disfunção (Lees, 2004; Bellomo et al., 2004; Dalton, 2011; Kovarikova et al., 2018). Ainda, de acordo com a classificação de IRA pela IRIS, um aumento da creatinina sérica $\geq 26,5 \mu\text{mol}$ (0,3 mg/dL), em uma a 48 horas é sugestivo de dano renal (IRIS, 2013).

Em pacientes críticos, a utilização da creatinina sérica pode subestimar a gravidade da disfunção renal quando há balanço hídrico positivo, quadro comum nestes pacientes, principalmente sépticos e pós-operados, nos quais o volume corporal total de água pode aumentar mais de 10% em 72 horas (Neguyen e Devarajan, 2008, Bellomo et al., 2004; Shoukath e Patil, 2014). A produção de creatinina também se torna deficiente quando há perda muscular, desnutrição e inflamação, tornando sua mensuração pouco fidedigna

comparando-a com a perda da função renal (Murray et al., 2008; Perianayagam et al., 2009; Dirkes, 2011; Steinbach et al., 2014). Portanto, ressalta-se que, no contexto de terapia intensiva, onde diagnósticos devem ser feitos rapidamente para que se possa instituir o tratamento a tempo, a utilização da creatinina sérica apenas pode acarretar danos irreparáveis (Coca et al. 2008; Segev, 2012; Souza, 2012; Bragato, 2015). Sendo assim, sua utilização em pacientes críticos deve ser feita com cautela, avaliando todo o cenário clínico do paciente (Kovarikova et al., 2018).

Por fim, mesmo com sua sensibilidade e especificidade reduzidas para detecção precoce ou súbita de alteração renal, a determinação da creatinina sérica e urinária ainda é o marcador mais utilizado, estando relacionada com a gravidade e com o prognóstico da doença, além de estar prontamente disponível, ser de baixo custo e facilmente medida (Dalton, 2011; Brown et al., 2015; Kovarikova et al., 2018). Entretanto, a *National Kidney Foundation* (2002) não recomenda o uso isolado da creatinina sérica para avaliar o nível de função renal e, por isso, é comumente utilizada na composição de razões que permitem a análise de depuração de analitos específicos (Thrall et al., 2015), sendo utilizada como balizador de filtração e excreção renais.

2.4.1.2.2 Creatinina Urinária (uCr)

A depuração da creatinina endógena é uma técnica para avaliação da TFG mais fidedigna do que apenas a mensuração plasmática (Thrall, 2015). Para esta técnica, é necessária a coleta de toda a urina do paciente em um período de 24 horas, em associação com análises hematológicas seriadas para quantificação da creatinina plasmática. A depuração é então calculada por fórmula, utilizando-se os valores obtidos, além do volume de urina produzido no período avaliado e o peso do paciente. Esta técnica torna-se útil quando há suspeita de doença renal sem azotemia ou sinais clínicos evidentes, porém também possui limitações, como a necessidade de esvaziamento da bexiga, no início e no final do período avaliado, para realizar a mensuração do volume total de urina produzido (Watson et al, 2002; Braun et al., 2003; Grauer, 2005). Fatores extrarrenais, como a idade do paciente, composição corporal, sexo, equilíbrio hidroeletrólítico e hemodinâmico também podem alterar a produção e distribuição da creatinina, prejudicando a mensuração correta e reduzindo a sensibilidade da técnica para avaliação da função renal. Portanto, trata-se de técnica limitada, além de demorada e trabalhosa, o que inviabiliza seu uso rotineiro (Grauer, 2009; Silva e Brune, 2011; Hendy-Wilson e Pressler, 2013; Kirwan et al., 2013).

Amostras pontuais de urina são utilizadas para mensuração de indicadores biológicos, uma vez que não é prático obter amostras de urina por longos períodos, principalmente na medicina veterinária (Hendy-Willson e Pressler, 2011). Essa prática pode acarretar variações na concentração dos analitos urinários, devido à diluição inconstante das amostras pontuais, que podem flutuar consideravelmente no decorrer do mesmo dia. Portanto, sugere-se corrigir essas possíveis variações a partir da concentração da uCr, pelas suas características de excreção, filtração e reabsorção já descritas (Pressler, 2013; Kovarikova, 2018).

2.4.1.3 Amilase

2.4.1.3.1 Amilase Sérica (sAm)

A função primordial do pâncreas exócrino é sintetizar e secretar enzimas digestivas, incluindo enzimas proteolíticas (tripsina), lipolíticas (lipase) e amilolíticas (amilase). Em cães, quatro isoenzimas da amilase já foram identificadas, incluindo as amilases ligadas às proteínas (macroamilases), e que são sintetizadas por uma ampla variedade de tecidos, além do pâncreas. Portanto, apesar da sua sensibilidade em diagnosticar doenças pancreáticas, seu aumento não é pâncreas-específico, o que coloca em questão a sua especificidade diagnóstica (Dossin, 2011). Como a excreção da amilase ocorre pelo sistema urinário, qualquer causa de diminuição da TFG pode resultar em seu aumento sérico (Steiner et al., 2008; Ferreira et al., 2008), como, por exemplo, alterações hepáticas, intestinais, do trato biliar (incluindo processos de oclusão e isquemia intestinal, como ocorre nas neoplasias), corpo estranho e doenças renais (Byrne et al., 2002).

Aumentos percentuais, porém, dentro do intervalo de referência para as espécies, costumam ser ignorados pelos clínicos veterinários, e a necessidade da associação entre as atividades de amilase e lipase geralmente ficam restritas ao diagnóstico de pancreatite aguda exócrina (Kalli et al., 2017). No entanto, estudo desenvolvido por Rosa et al. (2021), demonstrou correlação positiva entre amilase e creatinina séricas, indicando ambos como sinalizadores do estado de excreção renal. Ferreira et al. (2008) relataram que valores de sAm até duas vezes acima no valor de referência são sugestivos de diminuição na TFG por lesão renal, porém quando os valores ultrapassam três vezes o valor de referência, é improvável ter apenas origem renal, sendo necessária investigação minuciosa de distúrbio pancreático. Dessa forma, os autores recomendam a associação de exames complementares e exame clínico, como outras análises laboratoriais e de imagem

(Steiner et al., 2008; Kalli et al., 2017), para melhor interpretação. Embora se saiba que tanto a amilase quanto a lipase são filtradas pelo glomérulo, a maior atividade de amilase, associada à ausência de reabsorção nos túbulos renais, faz com que seu aumento seja mais perceptível em casos de decréscimos na TFG do que a atividade da lipase.

2.4.1.3.2 Amilase Urinária (uAm)

A amilase é uma das poucas enzimas séricas detectáveis na urina devido ao seu pequeno tamanho molecular e à filtração glomerular (Terui et al., 2013). Na medicina veterinária, foi presumido que a uAm não era clinicamente útil, pois cães saudáveis apresentam pouca ou nenhuma atividade desta enzima na urina (Kwon et al., 1975; Jacobs, 1988; Akuzawa et al., 1994), não sendo rotineiramente utilizada. Entretanto, há controvérsias e alegações de que atividade urinária da amilase também possa sinalizar lesões renais e dar informações sobre a progressão da lesão, devido à variação de sua atividade no curso da doença renal (Schepper et al., 1989; Corazza et al., 1994; Fojut-Palka et al., 2011; Aldafaay et al., 2021). Sendo assim, informações sobre a amilasúria na insuficiência renal ainda são limitadas e controversas.

Razões de depuração da uAm, que mensuram o volume da urina por unidade de tempo, são utilizadas com o objetivo de reduzir possíveis variações da concentração e do fluxo urinário, gerando aumento da sensibilidade em sua avaliação (Werner et al., 1970; Maruhn et al., 1977). Alguns estudos relatam que coletas de urina cronometradas realizadas em tempos menores (uma, duas, quatro e 12 horas) podem apresentar resultados confiáveis na mensuração de marcadores de filtração e cálculo da TFG, quando comparados aos valores obtidos de coletas em 24 horas (Bellomo et al., 2004; Pong et al., 2005). Pesquisadores mensuraram o valor de uAm em uma hora e alcançaram sensibilidade superior para diagnóstico de pancreatite (Gambill e Manson, 1963). Porém, sabe-se que, na medicina veterinária, a realização da coleta de urina cronometrada é trabalhosa, gerando riscos e desconforto ao paciente devido a cateterizações excessivas, com possibilidade de ocorrência de traumas uretrais, além de infecções iatrogênicas, sendo difícil de ser aplicada na rotina clínica (Hendy-Willson e Pressler, 2011). Portanto, a validação de métodos práticos, que possam ser aplicados rotineiramente, vem sendo extensivamente estudada (Hendy-Willson e Pressler, 2011).

2.4.1.4 Razões de normalização de biomarcadores

Biomarcadores de filtração glomerular são frequentemente expressos a partir de razões de normalização. O conceito da normalização é baseado na evidência de que as variabilidades de excreção enzimática são menores quando os resultados são expressos com a razão atividade enzimática/creatinina urinária ou sérica, aumentando sua utilidade como ferramenta diagnóstica (Werner et al., 1970; Maruhn et al., 1977; Terui et al., 2013). A normalização também é usada em estudos sobre doença renal e sua progressão (Waikar et al., 2010; Tang et al., 2015), porém pouco se sabe sobre a validação destas razões como ferramentas diagnósticas e prognósticas para diferentes patologias renais.

A amilase, por apresentar filtração glomerular sem eliminação passiva ou reabsorção, satisfaz os critérios para o uso da normalização pela creatinina (Boeniger et al., 1993). A utilização da creatinina sérica e urinária para estabelecimento destas razões baseia-se na sua produção em ritmo constante, filtração glomerular livre e ausência de reabsorção tubular (Braun, et al., 2003; Lees, 2004), reduzindo o efeito das variações na taxa de fluxo urinário, o que permite uma análise mais fidedigna da depuração de analitos específicos (Thrall et al., 2015).

Ao utilizar a razão amilase creatinina sérica (RACs), objetiva-se a normalização das variações dos valores de sAm pela sCr, o que diminui possíveis causas extra renais, tornando a RACs mais sensível, quando comparada aos analitos de forma isolada, não sendo ainda descrito na medicina veterinária.

A razão amilase creatinina urinária (RACu) é o valor corrigido da uAm dividido pela uCr, baseando-se no mesmo princípio de que variações na excreção da enzima na urina são menores quando os resultados são expressos com a razão da atividade enzimática/uCr (Werner et al., 1970; Maruhn et al., 1977; Terui et al., 2013).

A depuração da amilase/creatinina, termo mais conhecido como *amylase creatinine clearance ratio* (ACCR), é a razão entre o valor da depuração dos dois analitos, sendo determinada independentemente do volume de urina e tempo de amostragem (Nivetha et al., 2013). Foi preconizada como método para diferenciar a pancreatite da hiperamilasemia ocasionada por outras condições, como doenças renais, levando a redução da TFG (Marten et al., 1977; Nivetha et al., 2013). No entanto, apresentou pouco

valor diagnóstico devido à especificidade e sensibilidade questionáveis (Gwozdz et al., 1990).

Sendo assim, o presente estudo buscou associar RACs, RACu e ACCR com a progressão da doença renal aguda e crônica, evidenciando correlação com a TFG.

3 OBJETIVOS

O objetivo geral do trabalho é determinar se o uso dos indicadores biológicos séricos e urinários, normalizados pela creatinina (RACs, RACu, ACCR) a partir de amostras pontuais, são úteis para prever e monitorar a doença renal aguda e crônica.

Os seguintes objetivos específicos são propostos:

- i)* Selecionar e agrupar cães hígidos (grupo controle) e portadores de insuficiência renal aguda (Grupo IRA) ou doentes renais crônicos (grupo DRC), de acordo com os critérios propostos pela IRIS;
- ii)* Analisar animais dos grupos controle, IRA e DRC de acordo com suas características zootécnicas;
- iii)* Analisar, descritivamente, os analitos sAm, uAm, sCr, uCr e as razões de normalização RACs, RACu e ACCR, em amostras de animais dos grupos controle, IRA e DRC, segundo estadiamento proposto pela IRIS;
- iv)* Estabelecer correlações entre os analitos sAm, uAm, sCr, uCr e as razões de normalização RACs, RACu e ACCR;
- v)* Avaliar o desempenho diagnóstico de doença renal utilizando os analitos sAm, uAm, sCr, uCr e as razões de normalização RACs, RACu e ACCR.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Amostras

Foram avaliadas 236 amostras de sangue e 147 amostras de urina de cães, machos e fêmeas, de idade e raça variadas. Todos os dados foram coletados como parte do atendimento, diagnóstico e tratamento de rotina de pacientes provenientes do atendimento clínico do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais (HV-UFGM). Ressalta-se que nem todos os animais com análise sérica possuíam amostras de urina para realização das análises urinárias, porém todas as análises urinárias realizadas foram provenientes de animais que possuíam amostra sérica. As amostras foram distribuídas em três grupos: Provenientes de animais hígidos (controle), animais com IRA e animais com DRC.

4.1.1 Grupo Controle (GC)

O grupo controle foi composto por amostras provenientes de 43 cães considerados clinicamente saudáveis, sem nenhuma alteração no exame físico, hemograma, perfil bioquímico, urinálise e ultrassonografia abdominal.

4.1.2 Grupo com Insuficiência Renal Aguda

Foram selecionados 94 animais com IRA, provenientes da casuística do setor de internação e do atendimento clínico do HV-UFGM. Não houve restrição para sexo, idade, peso ou raça.

Os animais apresentaram alterações clínicas, laboratoriais e ultrassonográficas, compatíveis com IRA. No exame ultrassonográfico, os rins apresentavam-se com dimensões normais a aumentadas, hiperecogenicidade do parênquima variável e definição córtico medular preservada. Utilizou-se a concentração sérica de creatinina como critério para caracterização da função renal normal ou alterada, de acordo com a proposta da IRIS para estadiamento da injúria renal aguda (Cowgill, 2016; IRIS, 2016).

Doentes renais crônicos apresentando quadro de IRA também foram incluídos neste grupo, diagnosticados por sinais ultrassonográficos de rins com dimensões reduzidas, hiperecóticos, com perda de definição córtico-medular, além do perfil clínico e

laboratorial compatível com a doença, apresentando uremia acompanhada de inapetência, possíveis vômitos e diarreia.

Os animais foram estadiados de acordo com os critérios instituídos pela IRIS (2016), em grau I (n=33), grau II (n=11), grau III (n=27), IV (n=15) ou V (n=8).

4.1.3 Grupo com Doença Renal Crônica

O grupo DRC foi composto por amostras provenientes de 99 cães, os quais foram classificados de acordo com a IRIS (2019) em estágio I (n=21), II (n=16); III (n=47) e IV (n=15), segundo a concentração sérica de creatinina. Não houve seleção por idade, sexo, raça ou peso. Para diagnóstico, foi realizado exame clínico, laboratorial (hemograma, perfil bioquímico) e ultrassonográfico, constatando azotemia persistente por mais de três meses e/ou rins com dimensões reduzidas, hiperecóticos e com perda de definição córtico medular.

4.2 Protocolos

4.2.1 Análises laboratoriais

Para realização do hemograma, utilizou-se a técnica de impedância em aparelho automático¹. O diferencial leucocitário foi realizado por meio de esfregaços sanguíneos corados, segundo protocolo de rotina (Romanowsky) e então avaliados por meio de microscopia óptica, em objetiva de imersão.

Para as análises bioquímicas utilizaram-se os kits comerciais² com a leitura em espectrofotômetro³ para determinação da concentração de creatinina (método enzimático), uréia (método enzimático), proteína total (método colorimétrico), albumina (método colorimétrico) e amilase (método enzimático). Todas as análises foram realizadas utilizando-se kits comerciais⁴ com leitura em espectrofotômetro automatizado⁵.

¹ Incounter 3D Diagno

² Biotecnica® e Randox®

³ Cobas Mira Plus®- Roche

⁴ Lab Max 560 Labtest®

⁵ Cobas Mira Plus - Roche®

O perfil urinário foi composto pelo exame físico da urina, avaliando cor, aspecto e odor. O exame bioquímico foi realizado por meio das tiras reagentes⁶, realizando a leitura de acordo com o padrão de cores estabelecido pelo fabricante. A densidade urinária foi realizada por meio da refratometria. A sedimentoscopia foi realizada após a centrifugação da urina por 5- 10 minutos a 5000 rpm. O sobrenadante foi separado em eppendorfs e congelado (-20°) para determinação da GGT, creatinina, amilase e proteína urinárias. A dosagem da uCr foi determinada pelo método Jaffé e de proteína urinária pelo método vermelho de pirogalol para cálculo da RPCU. O sedimento foi analisado de modo quantitativo e qualitativo, avaliando os elementos através de microscopia óptica.

Para todos os exames laboratoriais seguiu-se protocolo de rotina do laboratório de Patologia Clínica do HV-UFMG.

4.2.2 Exame de imagem

Todos os exames ultrassonográficos foram realizados no mesmo aparelho⁷. Avaliou-se tamanho renal (normal, aumentado, diminuído), contorno (regular, irregular), ecogenicidade cortical (aumentada, normal) e definição corticomedular (normal, diminuída, ausente), para auxiliar na classificação dos pacientes como hígido, portador de IRA ou de DRC.

4.2.3 Análise estatística

Foi realizada a análise descritiva dos analitos sAm, sCr, uAm, uCr e das razões RACs, RACu e ACCR nos grupos controle, IRA e DRC. As RACs e RACu foram calculadas dividindo-se o valor da amilase pela creatinina. A ACCR foi determinada independentemente do volume de urina e do tempo de amostragem usando a fórmula descrita na Equação 1.

$$ACCR = \frac{uAm}{sAm} \times \frac{sCr}{uCr} \times 100$$

Equação 1

* amylase creatinine clearance ratio

⁶ Roche®

⁷ Esaote My Lab 40

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software R versão 3.6.1 (R Core Team, 2019). Em todos os testes adotou-se o intervalo de confiança de 95%. Primeiramente, os analitos e as razões foram comparados entre os diferentes grupos através de gráficos *boxplots*. Após avaliação da distribuição das variáveis analisadas pelo teste *Shapiro Wilk*, optou-se pela análise de variância não paramétrica (ANOVA) com posterior teste de *Tukey*. Para verificar a significância da diferença entre grupos aplicou-se testes de comparações múltiplas (*pairwise*), entre os grupos controle, IRA e DRC e seus respectivos estadiamentos com o grupo controle. Posteriormente, a correlação entre as variáveis foi estimada pelo teste do coeficiente de correlação de *Pearson* (r), a fim de avaliar tendências mútuas entre cada par de variáveis. Adicionalmente, foi feita uma análise de regressão linear para estudo da relação entre as variáveis em cada grupo de pacientes (GC, IRA e DRC). Finalmente, *Receiver Operating Characteristic Curves* (ROC) foram estimadas para cada variável, a fim de se obter o melhor limiar de classificação para animais doentes (IRA+DRC). A sensibilidade, especificidade e acurácia foram calculadas usando como limiar o ponto mais próximo do canto superior esquerdo do gráfico da curva, ou seja, o ponto ótimo de especificidade e sensibilidade. Para todos os testes estatísticos, as medidas com respostas atípicas não foram consideradas em cada grupo analisado, e define-se resposta atípica toda amostra que se encontra fora de 1,5 vezes o intervalo interquartil acima do quartil superior e abaixo do quartil inferior.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Característica dos animais estudados

A análise descritiva dos dados referentes aos 236 animais presentes no estudo, segundo seus respectivos grupos e características zootécnicas estão descritas na Tabela 5.

Tabela 5: Valor percentual de machos e fêmeas, média e desvio padrão (DP) da idade do número amostral (N), grupo controle (GC), grupo IRA e DRC.

Grupo	Número	Sexo (%)		Idade (anos) Média e DP
		Macho	Fêmea	
N	236	53,8	46,2	8,99± 4,49
GC	43	39,5	60,5	5,34±3,45
IRA	94	47,9	52,1	9,82±4,23
DRC	99	61,6	38,4	9,98±3,57

Nota: N = número amostral; DP = Desvio Padrão; GC = Grupo Controle; IRA = Insuficiência Renal Aguda; DRC = Doença Renal Crônica.

Observa-se que a média geral de idade dos cães portadores de DRC no presente estudo é de aproximadamente $9,98 \pm 3,57$ anos (idade mínima de três anos e dois meses e máxima de 16 anos), condizente com a literatura, em que se observa maior prevalência em cães de meia idade ou idosos (Polzin, 2011; Manaki e Finch, 2018). A idade é considerada um fator de risco para o desenvolvimento da DRC, sendo observada maior mortalidade em cães acima de dez anos de idade, visto que possuem maior incidência de comorbidades, podendo desenvolver e/ou agravar a doença renal. Os mesmos dados são observados para animais com IRA ($9,82 \pm 4,23$), sendo a idade avançada um fator de risco para o seu agravamento pelo mesmo motivo da DRC (Nunes et al., 2010; Ross, 2011; Wang et al., 2014).

Com relação ao sexo (Tabela 5), a amostra revelou-se bastante equilibrada, sendo 53,8% machos ($n=127$) e 46,2% fêmeas ($n=109$), não sendo observada predisposição sexual, em concordância com o reportado por DiBartola et al. (1987). No grupo IRA, 47,9% eram machos ($n=45$) e 52,1% fêmeas ($n=49$) e no grupo DRC, 61,6% eram machos ($n=61$) e 38,4% ($n=38$) fêmeas.

Em uma primeira parte do estudo, foram coletados apenas dados referentes a análise sérica dos animais, avaliando sAm, sCr e RACs. Para correlacionar aos dados obtidos da avaliação sérica, foi introduzida no estudo a avaliação urinária com as mesmas mensurações e a ACCR. As Figuras 1 e 2 ilustram a frequência relativa de indivíduos em cada grupo estudado (Figura 1) e seus estadiamentos (Figura 2) discriminando os indivíduos que possuem somente dados coletados para análise sérica e classe sérica + urinária, o que inclui os indivíduos que possuem dados coletados das duas análises.

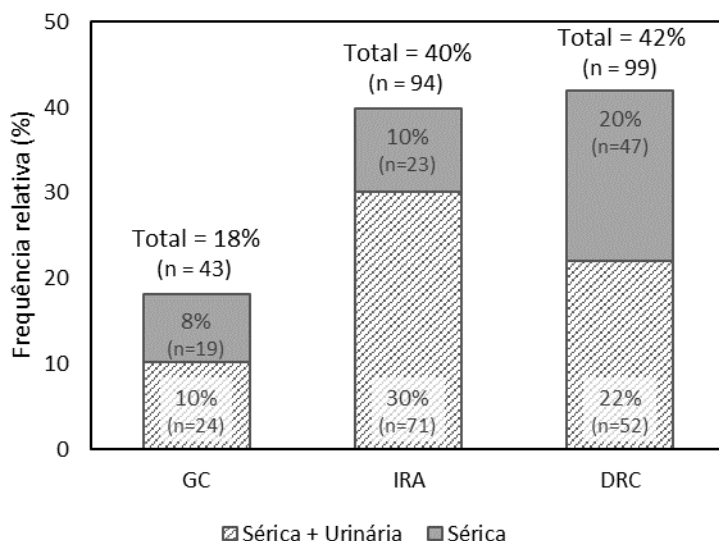


Figura 1: Frequência relativa de cães dos grupos controle (GC), com Insuficiência Renal Aguda (IRA) e Doença Renal Crônica (DRC). A classe sérica inclui indivíduos que possuem dados somente para a análise sérica e classe sérica + urinária inclui os indivíduos que possuem dados séricos e urinários.

Os animais do grupo DRC foram classificados de acordo com a IRIS (2019) em: estágio 1 (n=21), 2 (n=16); 3 (n=47) ou 4 (n=15). Os animais do grupo IRA também foram estadiados de acordo com o critério instituído pela IRIS (2016) em: estágio 1 (n=33), 2 (n=11), 3 (n=27), 4 (n=15) ou 5 (n=8). A classificação teve como base a concentração sérica de creatinina.

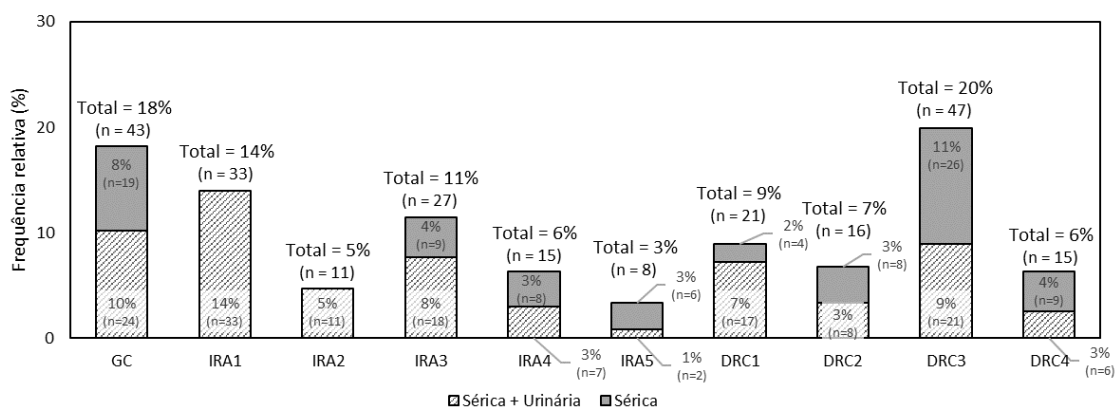


Figura 2: Frequência relativa de cães dos grupos controle (GC) e dos grupos com Insuficiência Renal Aguda (IRA) e Doença Renal Crônica (DRC), estadiados segundo a IRIS (2019). A classe sérica inclui indivíduos que possuem dados somente para a análise sérica e a classe sérica + urinária inclui os indivíduos que possuem dados séricos e urinários.

5.2 Análise descritiva

O presente estudo avaliou os analitos sAm, uAm, sCr e uCr isoladamente e em razões de normalização, ou seja, corrigidas pelas concentrações de creatinina, com objetivo de avaliar seu desempenho como ferramenta diagnóstica e prognóstica para a doença renal.

Para avaliar o comportamento de cada analito e razão normalizada, foi realizada a análise descritiva dos dados obtidos (Figura 3-9, Tabela 2-8) dos animais GC, IRA e DRC e seus respectivos estadiamentos. As análises realizadas apresentaram distribuições assimétricas e não se adequaram à distribuição normal mesmo após transformação logarítmica. Portanto, utilizaram-se na descrição, os valores referentes à mediana e erro padrão da média.

5.2.1 Amilase

5.2.1.1 Amilase Sérica

Os valores de referência da avaliação da sAm do GC foram 709,38 – 812,62 U/L, encontrando-se dentro dos valores definidos em literatura (300 – 1500 U/L) (Kaneko et al., 2008). A Tabela 6 demonstra a análise descritiva da variável quantitativa sAm, apresentando as características de cada grupo estudado.

Tabela 6: Média, desvio padrão (DP), valor de mínimo e máximo, primeiro e terceiro quartil, mediana, coeficiente de variação (CV%) da atividade da amilase sérica dos cães dos grupos controle (GC), com insuficiência renal aguda (IRA) e doença renal crônica (DRC), segundo estadiamento proposto pela IRIS (2019).

Grupos	N	Média	DP	Mínimo	1º quartil	Mediana	3º quartil	Máximo	CV (%)
<i>AMILASE SÉRICA (U/L)</i>									
GC	43	844,0	338,5	461,3	603,6	761,0	949,6	1.727,0	40,1
IRA + DRC	193	2.026,2	1.516,1	421,9	1.178,0	1.743,6	2.501,0	17.218,1	74,8
IRA	94	2.112,2	1.962,2	421,9	1.137,2	1.711,9	2.277,6	17.218,1	92,9
IRA1	33	1.706,0	1.110,9	560,6	1.062,4	1.381,9	2.121,9	6.593,0	65,1
IRA2	11	2.697,7	1.452,9	1.050,3	1.850,5	2.124,2	3.183,9	6.110,4	53,9
IRA3	27	1.935,6	967,5	421,9	1.257,2	1.866,0	2.365,1	3.823,5	50,0
IRA4	15	2.052,1	1.461,2	585,5	1.225,6	1.759,3	2.270,2	6.436,0	71,2
IRA5	8	3.691,4	5.518,6	741,7	1.389,2	1.800,1	2.686,8	17.218,1	149,5
DRC	99	1.944,6	914,1	584,0	1.199,1	1.806,4	2.501,0	6.110,4	47,0
DRC1	21	1.276,5	607,3	584,0	847,0	1.101,0	1.594,1	2.825,8	47,6
DRC2	16	1.884,0	1.246,7	1.028,0	1.252,3	1.337,0	2.127,9	6.110,4	66,2
DRC3	47	2.109,2	862,0	1.042,5	1.346,7	2.061,1	2.501,0	4.569,4	40,9
DRC4	15	2.428,6	446,3	1.739,9	2.270,2	2.423,0	2.501,0	3.636,0	18,4

Nota: N = número amostral; DP = Desvio Padrão; CV = coeficiente de variação; GC = Grupo Controle; IRA = Insuficiência Renal Aguda; DRC = Doença Renal Crônica.

Foi detectado hiperamilasemia em 93,8% dos pacientes com acometimento renal, agudo e crônico, apresentando diferença estatística quando comparados com controles saudáveis ($p < 0,05$) (Figura 3, Tabela 6). O aumento observado foi de 2,24 vezes o valor médio da amilase para o grupo IRA e 2,37 vezes para o grupo DRC, não sendo observada diferença significativa ($p > 0,05$) entre os dois grupos (Figura 3). A doença renal altera o fluxo sanguíneo, desencadeando redução na TFG e, conseqüentemente, o acúmulo de resíduos metabólicos (Von Hendy-Willson e Pressler 2011), levando ao aumento da sAm nos pacientes com acometimento renal. Segundo Dosssin (2011), o aumento da sAm, a princípio, não apresenta grande significado clínico, uma vez que é sintetizada por uma ampla variedade de tecidos, além do pâncreas. No entanto, estudos apontaram que pacientes com insuficiência renal apresentaram atividade da sAm até três vezes o valor normal (Jaing et al., 2002; Yilmaz et al., 2012), corroborando com os dados observados neste estudo, em que o aumento da sAm foi de pelo menos duas vezes o valor do GC. Sendo assim, a sAm demonstrou ser um bom analito para ser mensurado quando se suspeita de doença renal, falha de filtração glomerular, associado à outras avaliações, pois, dependendo da magnitude do seu aumento, é possível pressupor acometimento renal.

A Figura 3 ilustra o comportamento da variável (sAm) de acordo com o estadiamento da DRC e IRA, estabelecendo relação diretamente proporcional à evolução da doença renal, em detrimento da diminuição da TFG. As avaliações dos grupos IRA 4 e 5 foram realizadas em conjunto pois, devido à alta taxa de mortalidade relacionada aos quadros mais avançados de IRA, o número amostral destes grupos foi limitado.

Em todos os estágios da doença renal, IRA e DRC, o aumento sérico da amilase também foi maior do que duas vezes o valor médio do GC, exceto para os animais do DRC 1 e 2 e IRA 1. Esses dados corroboram com o descrito pela IRIS (2019), que classifica pacientes em estágios iniciais da doença renal (1 e 2) como não azotêmicos ou apresentando azotemia de forma discreta. Portanto, apresentam menor alteração na TFG, e, conseqüentemente, menor falha na excreção renal, mantendo os valores sAm estáveis.

Apesar do aumento da sAm no grupo IRA 1 não ter sido maior do que duas vezes o valor médio do GC, este aumento configurou-se estatisticamente significativo, ao contrário do grupo DRC 1 (Figura 3). Esses dados podem ser explicados pois a IRA é caracterizada pela diminuição abrupta da TFG, resultando em desequilíbrio hidroeletrólítico e acúmulo de resíduos do metabolismo (Carvalho, 2015). Já a DRC é definida como lesão renal

irreversível com perda progressiva das funções renais (Bartges, 2012). Sendo assim, observa-se a precocidade da sAm em sinalizar a IRA, em comparação com a DRC em estágio inicial.

No grupo DRC 4, 73,3% (11/15) dos animais apresentaram valores de sAm três vezes acima do valor médio do GC ($2423 \pm 115,22$ U/L). É relatado que, quando os valores de sAm ultrapassam três vezes o valor de referência, é improvável que seja decorrente, exclusivamente, de contribuição renal, recomendando a associação de exames complementares com o objetivo de investigar distúrbios pancreáticos (Ferreira et al., 2008; Steiner et al., 2008; Kalli et al., 2017). Rosa et al. (2021), demonstraram forte correlação positiva entre as concentrações séricas de creatinina e a atividade sérica da lipase pancreática canina específica (cPL), apontando que cães em quadros graves de doença renal têm maior chance de desenvolverem pancreatite, corroborando com os dados deste estudo, em que o grupo de pacientes em estágio final da DRC apresentaram valores de sAm acima de três vezes o valor médio do GC.

Apesar de não ter sido observado aumento de mais de três vezes o valor médio do GC da sAm no grupo IRA 2 como um todo ($2124,2 \pm 438,05$ U/L), ao se realizar a avaliação individual dos pacientes observou-se que 45,4% (5/11) apresentaram este aumento. Sendo assim, é provável que tenha ocorrido alguma interferência de doença pancreática nos valores referentes ao grupo IRA 2, prejudicando algumas análises realizadas.

Os gráficos em *boxplot* apresentados ao longo do trabalho apresentam as medidas individuais mensuradas, mostrando cinco estatísticas descritivas de cada grupo (mínimo, 1º quartil, mediana, 3º quartil e máximo). Vale ressaltar que, no teste de Tukey, avaliou-se diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre os grupos controle, IRA e DRC e seus respectivos estadiamentos com o grupo controle.

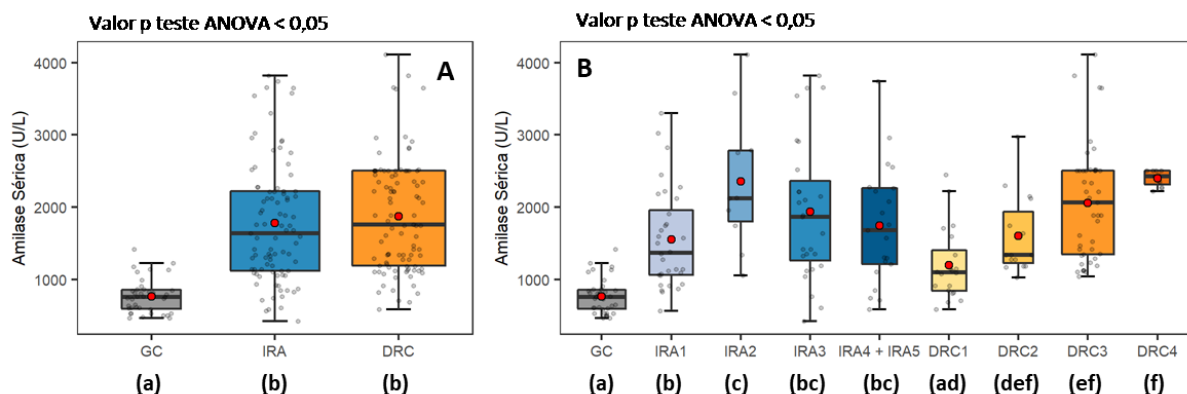


Figura 3: Diferença dos valores da atividade da amilase sérica (U/L) considerando os grupos controle (GC), com Insuficiência Renal Aguda (IRA) e Doença Renal Crônica (DRC) (A) e considerando os estágios dos indivíduos doentes proposto pela IRIS (2019) (B). Letras minúsculas entre parênteses abaixo de cada grupo representam as comparações múltiplas (pairwise). Grupos que compartilham pelo menos uma mesma letra, não possuem diferenças significativas entre si a um nível de significância de 5%.

5.2.1.2 Amilase Urinária

Em relação ao grupo de animais hígidos, foi observado valor médio da uAm de $13 \pm 4,38$ U/L (Tabela 7). Sabe-se que na medicina veterinária é aceito que animais saudáveis exibam muito pouco ou nenhuma atividade de uAm (Fojut-Palka et al., 2011), diferente da medicina humana em que o intervalo de referência apresenta limites bem superiores ($517,2 \pm 149,98$ UI/L) (Aldafaay et al., 2021). No presente estudo, todas as amostras de urina testadas detectaram uAm, tendo como valor mínimo de 1,8UI/L e máximo de 84,9UI/L. Avaliou-se diferença significativa entre animais saudáveis e doentes (Figura 4A).

Considerando a mediana do valor da atividade da uAm ($135 \pm 44,92$ U/L) do grupo dos animais com acometimento renal de maneira geral (DRC+IRA), observou-se aumento de 10 vezes o valor do GC ($13 \pm 4,38$ U/L). Avaliando individualmente os grupos DRC ($105,5 \pm 28,76$) e IRA ($145 \pm 74,26$ U/L), ambos demonstraram diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) quando comparados ao GC (Tabela 7). De acordo com os estadiamentos da doença renal, todos os estágios de IRA e DRC, apresentaram aumento da uAm de, pelo menos, seis vezes o valor médio dos animais saudáveis, porém não diferenciaram os estadiamentos da doença renal. Figura 4 (A e B) ilustra o comportamento do analito, frente aos grupos avaliados e seus estadiamentos.

Tabela 7: Média, desvio padrão (DP), valor de mínimo e máximo, primeiro e terceiro quartil, mediana, coeficiente de variação (CV%) da atividade da amilase urinária dos cães dos grupos controle (GC), com insuficiência renal aguda (IRA) e doença renal crônica (DRC), segundo estadiamento proposto pela IRIS (2019).

Grupos	N	Média	DP	Mínimo	1º quartil	Mediana	3º quartil	Máximo	CV (%)
<i>AMILASE URINÁRIA (U/L)</i>									
GC	24	21,1	21,5	1,8	5,4	13,0	30,9	84,9	101,9
IRA + DRC	123	245,5	498,3	2,5	34,8	135,0	199,3	4.826,9	202,9
IRA	71	309,2	625,8	2,5	68,4	145,0	214,8	4.826,9	202,4
IRA1	33	361,7	840,8	2,5	78,1	155,0	236,2	4.826,9	232,4
IRA2	11	359,4	416,2	33,8	126,9	138,0	431,6	1.138,7	115,8
IRA3	18	201,2	236,5	6,1	36,1	118,6	171,1	721,2	117,6
IRA4	7	105,0	76,8	2,6	46,8	104,2	167,0	200,8	73,2
IRA5	2	855,1	925,2	200,9	528,0	855,1	1.182,2	1.509,3	108,2
DRC	52	158,6	207,4	2,5	27,4	105,5	192,1	1.155,2	130,8
DRC1	17	196,8	282,3	2,5	23,2	114,1	236,2	1.155,2	143,4
DRC2	8	98,6	99,5	14,2	19,0	79,6	137,3	302,3	100,9
DRC3	21	144,9	177,2	2,6	33,8	88,0	171,7	700,5	122,3
DRC4	6	178,1	180,1	34,2	70,5	124,6	186,9	524,8	101,1

Nota: N = número amostral; DP = Desvio Padrão; CV = coeficiente de variação; GC = Grupo Controle; IRA = Insuficiência Renal Aguda; DRC = Doença Renal Crônica.

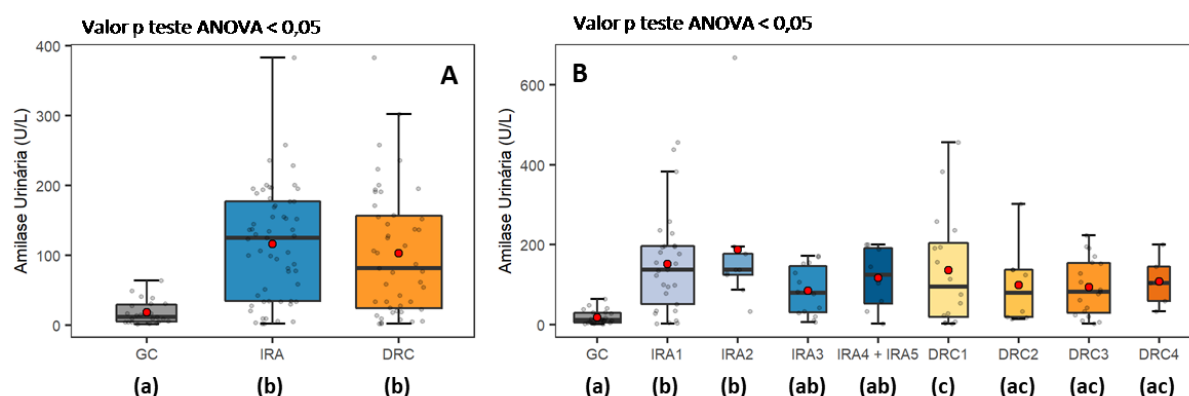


Figura 4: Diferença dos valores da atividade da amilase urinária (U/L) considerando os grupos controle (GC), com Insuficiência Renal Aguda (IRA) e Doença Renal Crônica (DRC) (A) e considerando os estágios dos indivíduos doentes proposto pela IRIS (2019) (B). Letras minúsculas entre parênteses abaixo de cada grupo representam as comparações múltiplas (pairwise). Grupos que compartilham pelo menos uma mesma letra, não possuem diferenças significativas entre si a um nível de significância de 5%.

Apesar do fato das informações sobre amilásúria canina serem limitadas, os dados do presente trabalho concordam com alguns relatos anteriores de alta atividade de uAm na urina de cães com insuficiência renal (Schepper et al., 1989; Jacobs, 1989; Corazza et al., 1994; Fojut-Palka, 2011). Embora haja controvérsias a respeito dessa afirmação, uma vez

que a diminuição na TFG na doença renal pode reduzir a depuração da amilase, consequentemente levando ao aumento da sua atividade sérica (Polzin et al., 1983; Aldafaay et al., 2021), muitos dos estudos citados são provenientes da medicina, podendo haver divergências quando comparado à medicina veterinária.

É importante ressaltar que, a avaliação urinária de todas as variáveis do grupo IRA 5, apresentaram valores discrepantes devido ao um número amostral reduzido (apenas dois animais), restringindo a interpretação deste grupo. Prognósticos desfavoráveis estão relacionados com uremia grave (creatinina sérica superior a 10mg/dL) (Segev et al., 2008; Legatti et al., 2018), sendo uma condição com alta taxa de mortalidade (Carvalho, 2015), motivo pelo qual o grupo apresenta limitado número amostral.

5.2.2 Creatinina

5.2.2.1 Creatinina sérica

As análises descritivas da variável sCr, de acordo com a IRA e DRC e seus respectivos estadiamentos estão demonstradas na Tabela 8.

Tabela 8: Média, desvio padrão (DP), valor de mínimo e máximo, primeiro e terceiro quartil, mediana, coeficiente de variação (CV%) da atividade da creatinina sérica (sCr) dos cães dos grupos controle (GC), com insuficiência renal aguda (IRA) e doença renal crônica (DRC), segundo estadiamento proposto pela IRIS (2019).

Grupos	N	Média	DP	Mínimo	1º quartil	Mediana	3º quartil	Máximo	CV (%)
<i>CREATININA SÉRICA (mg/dL)</i>									
GC	43	0,91	0,28	0,41	0,75	0,89	1,105	1,6	31,44
IRA + DRC	193	3,47	3,71	0,15	1,39	2,64	4	34,12	106,7
IRA	94	4,01	4,85	0,15	1,27	2,67	4,81	34,12	120,79
IRA1	33	0,96	0,38	0,15	0,7	0,86	1,32	1,68	38,73
IRA2	11	1,98	0,24	1,63	1,8	1,99	2,16	12,13	0,07
IRA3	27	3,42	0,64	2,58	2,81	3,32	3,98	18,77	0,12
IRA4	15	6,61	1,33	5,08	5,61	6,1	7,43	20,17	0,34
IRA5	8	16,54	7,84	9,6	12,58	13,36	18,05	47,43	2,77
DRC	99	2,96	2,01	0,58	1,68	2,6	3,7	9,6	68,09
DRC1	21	0,9	0,25	0,58	0,69	0,82	1,07	28,47	0,05
DRC2	16	1,76	0,17	1,41	1,68	1,79	1,9	9,8	0,04
DRC3	47	3,08	0,68	2,1	2,59	2,84	3,66	22,29	0,1
DRC4	15	6,76	1,80	3,9	5,55	5,9	8,16	26,68	0,46

Nota: N = número amostral; DP = Desvio Padrão; CV = coeficiente de variação; GC = Grupo Controle; IRA = Insuficiência Renal Aguda; DRC = Doença Renal Crônica.

Por ser produzida em ritmo constante, ser livremente filtrada pelos glomérulos e não ter reabsorção tubular, a creatinina é considerada marcador ideal de função renal (Braun, et

al., 2003; Lees, 2004). Neste estudo, os dados corroboram com as informações citadas, observando aumento da sCr nos grupos DRC e IRA de 2,9 vezes o valor médio do GC, diferenciando-se de forma significativa dos animais saudáveis (Tabela 8).

Como já esperado, os grupos IRA e DRC 1 e 2 não apresentaram diferença estatística ao serem comparados ao GC ($p > 0,05$) (Figura 5). Cães nestes estágios, possuem menor falha na excreção renal, podendo não apresentar azotemia ou apresentá-la de forma discreta, com sinais clínicos geralmente ausentes ou leves (IRIS, 2019). Essa informação reforça a importância de não se basear apenas em valores de referência de creatinina sérica para o diagnóstico de doença renal (Dirkes, 2011; Shoukath e Patil, 2014; Steinbach et al., 2014).

Foi observado aumento da sCr à medida que ocorreu progressão da lesão renal, estando diretamente relacionado com o estadiamento da DRC e IRA, como preconizado pela IRIS (2019). Animais dos estágios mais avançados da doença renal (IRA 3, 4, 5 e DRC 3, 4) apresentam diferenças significativas quando comparados ao GC (Figura 5), demonstrando relação com a gravidade e com o prognóstico da doença renal, como também descrito em outros estudos (Dalton, 2011; Brown et al., 2015; Kovarikova et al., 2018).

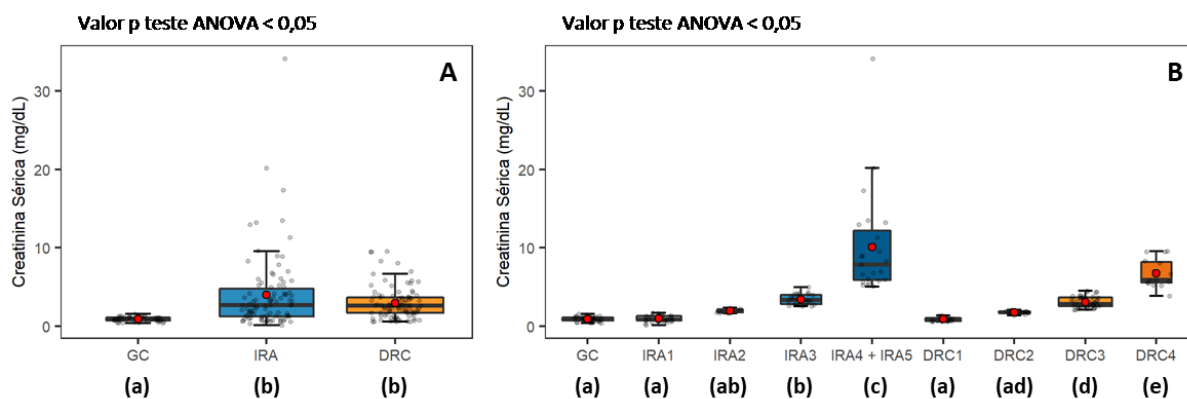


Figura 5: Diferença dos valores da atividade da creatinina sérica (mg/dL) considerando os grupos controle (GC), com Insuficiência Renal Aguda (IRA) e Doença Renal Crônica (DRC) (A) e considerando os estágios dos indivíduos doentes proposto pela IRIS (2019) (B). Letras minúsculas entre parênteses abaixo de cada grupo representam as comparações múltiplas (pairwise). Grupos que compartilham pelo menos uma mesma letra, não possuem diferenças significativas entre si a um nível de significância de 5%.

Sendo assim, vale ressaltar que, embora as alterações de sCr sejam tardias, ela ainda é um bom marcador evolutivo de disfunção renal e monitoramento longitudinal, tal como

apontaram Heine e Lefebvre (2007) e Dalton (2011), sendo também observado neste estudo. Biomarcadores mais sensíveis para estágios iniciais da doença renal, como a SDMA, devem ser preconizados quando possível, permitindo diagnóstico, monitoramento e intervenção terapêutica rapidamente, evitando maiores complicações (IRIS, 2019).

5.2.2.2 Creatinina urinária

Tabela 9 traz a análise descritiva da uCr, apresentando as características de cada grupo estudado.

Em relação ao grupo de animais hígidos, foi observado valor médio de uCr de $192,8 \pm 25,89$ mg/dL (Tabela 9). É descrito em cães que uCr possui grandes variações em sua concentração, variando de 14,56 até 130mg/dL tendo como causa principal a alteração no fluxo e na capacidade de concentração urinária (Feldman et al., 2003; Ix et al., 2010; Anderson et al., 2010). Essa constatação também foi observada neste estudo, onde verificou-se valores de 34,9 (valor mínimo) à 539,4 mg/dL (valor máximo), no grupo dos animais hígidos. Fatores como sexo, idade, peso e massa muscular apresentaram influência na eliminação da uCr em humanos (Heymsfield et al., 1983; Mattix et al., 2002), apontando possíveis motivos para tal variação.

Em relação aos animais apresentando acometimento renal (IRA+DRC), também se observa grandes variações nos resultados obtidos, variando de 7,6 (valor mínimo) à 539,4 mg/dL (valor máximo). Sabe-se que em condições de estado hemodinâmico instável, ou seja, diante de uma alteração na TFG, a taxa de excreção de uCr pode variar, afetando sua mensuração (Waikar et al., 2010). A principal preocupação em pesquisas avaliando a uCr é a qualidade da coleta das amostras. A coleta de urina cronometrada é uma forma de minimizar possíveis variações, alcançando maior precisão nos resultados obtidos (Nordim, 1959; Tanaka et al., 2002; Waikar et al., 2010), o que não foi realizado neste estudo.

Considerando a média do valor da atividade da uCr do grupo dos animais com acometimento renal (DRC+IRA – $62,8 \pm 7,15$ mg/dL) (Tabela 9), observou-se redução de três vezes comparando ao valor médio do GC. Os valores médios da uCr dos grupos DRC e IRA também foram semelhantes ($62,2 \pm 9,24$ e $62,8 \pm 10,42$ mg/dL, respectivamente), não sendo possível diferenciar o estágio da doença, aguda e crônica, porém quando

comparados ao GC, a diferença foi significativa para ambos ($p < 0,05$) (Tabela 9, Figura 6A), corroborando com estudos descritos anteriormente (Beddhu et al., 2003; Ix et al., 2010; Di Micco et al., 2013).

Tabela 9: Média, desvio padrão (DP), valor de mínimo e máximo, primeiro e terceiro quartil, mediana, coeficiente de variação (CV%) da atividade da creatinina urinária (uCr) dos cães dos grupos controle (GC), com insuficiência renal aguda (IRA) e doença renal crônica (DRC), segundo estadiamento proposto pela IRIS (2019).

Grupos	N	Média	DP	Mínimo	1º quartil	Mediana	3º quartil	Máximo	CV (%)
<i>CREATININA URINÁRIA (mg/dL)</i>									
GC	24	211,4	126,9	34,9	111,5	192,8	260,6	539,4	60,0
IRA + DRC	123	88,4	79,3	7,6	37,7	62,8	107,6	539,4	89,7
IRA	71	89,5	87,9	7,6	36,8	62,8	110,7	539,4	98,2
IRA1	33	97,6	107,0	7,6	34,6	63,9	120,0	539,4	109,7
IRA2	11	119,3	84,4	16,6	78,8	93,4	142,4	319,8	70,8
IRA3	18	64,9	43,9	18,5	36,6	50,2	81,6	166,4	67,6
IRA4	7	76,3	85,4	14,6	32,8	37,4	78,4	259,7	112,0
IRA5	2	59,5	16,2	48,0	53,7	59,5	65,2	70,9	27,2
DRC	52	87,0	66,7	9,4	39,9	62,2	107,5	365,9	76,7
DRC1	17	86,4	93,8	9,4	33,3	45,6	95,6	365,9	108,6
DRC2	8	139,2	47,4	76,6	96,5	145,8	172,5	206,4	34,1
DRC3	21	77,2	42,5	18,5	46,7	62,8	93,4	166,4	55,1
DRC4	6	53,1	25,3	29,4	39,1	48,3	53,9	101,0	47,6

Nota: N = número amostral; DP = Desvio Padrão; CV = coeficiente de variação; GC = Grupo Controle; IRA = Insuficiência Renal Aguda; DRC = Doença Renal Crônica.

Sendo assim, de acordo com este estudo, valores reduzidos de uCr podem ser utilizados como preditor de doença renal, mas não estão relacionados com a progressão e nem com a gravidade da doença, o que contrapõe alguns estudos realizados anteriormente e que demonstraram forte associação entre a taxa de uCr, patologias sistêmicas e sua gravidade (Beddhu et al., 2003; Ix et al., 2010; Di Micco et al., 2013).

O grupo DRC 2 foi o único estadiamento que não apresentou diferença ao ser comparado com o GC. Como citado acima, estudos relatam interferência da idade, sexo e massa corporal do indivíduo na avaliação da uCr (Heymsfield et al., 1983; Mattix et al., 2002), podendo ser uma das causas para discrepância em seus resultados.

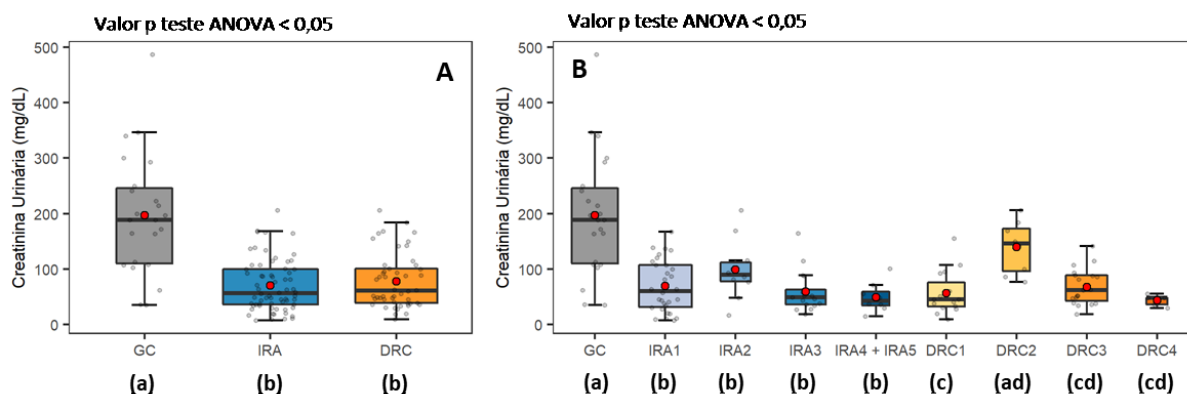


Figura 6: Diferença dos valores da atividade da creatinina urinária (mg/dL) considerando os grupos controle (GC), com Insuficiência Renal Aguda (IRA) e Doença Renal Crônica (DRC) (A) e considerando os estágios dos indivíduos doentes proposto pela IRIS (2019) (B). Letras minúsculas entre parênteses abaixo de cada grupo representam as comparações múltiplas (pairwise). Grupos que compartilham pelo menos uma mesma letra, não possuem diferenças significativas entre si a um nível de significância de 5%.

5.2.3 Razão amilase creatinina (RAC)

5.2.3.1 Razão amilase creatinina sérica (RACs)

A Tabela 10 traz a análise descritiva da RACs, apresentando as características de cada grupo estudado.

A RACs não mostrou diferença estatística quando se comparou animais hígidos ($965 \pm 62,11$) e com acometimento renal ($666,2 \pm 66,92$) ($p=0,99$). Ao separar os cães com acometimento renal em IRA ($725,4 \pm 122,3$) e DRC ($641,3 \pm 57,9$), também não se observou diferença significativa quando comparados aos animais hígidos ($p=0,24$) (Figura 7).

De acordo com a IRIS (2019), quanto mais avançado for o estágio da doença renal maiores alterações na excreção, no equilíbrio hidroeletrólítico e na função secretora são observadas. Conforme esperado, este fato também foi observado neste estudo, evidenciando que, à medida que houve progressão da doença renal, ocorreu aumento da sAm e sCr, e, conseqüentemente redução gradual da RACs, relacionando-se diretamente ao estadiamento da IRA e DRC. A Figura 7B ilustra o comportamento da RACs frente aos estadiamentos da IRA e DRC, demonstrando associação à progressão da doença renal e, indiretamente, à diminuição da TFG.

Tabela 10: Média, desvio padrão (DP), valor de mínimo e máximo, primeiro e terceiro quartil, mediana, coeficiente de variação (CV%) da Razão Amilase Creatinina Sérica (RACs) dos cães dos grupos controle (GC), com insuficiência renal aguda (IRA) e doença renal renal crônica (DRC), segundo estadiamento proposto pela IRIS (2019).

Grupos	N	Média	DP	Mínimo	1º quartil	Mediana	3º quartil	Máximo	CV (%)
<i>RAC SÉRICA</i>									
GC	43	990,94	407,3	381,4	684,6	965,0	1.217,7	2.310,9	41,1
IRA + DRC	193	991,5	929,7	36,7	433,3	666,2	1.264,8	7.578,0	93,8
IRA	94	1.110,5	1.185,9	36,7	347,9	725,4	1.386,4	7.578,0	106,8
IRA1	33	2.041,51	1.463,1	620,9	1.263,0	1.669,0	2.417,5	7.578,0	71,7
IRA2	11	1.366,78	773,1	643,8	939,8	1.216,8	1.605,6	3.357,4	56,6
IRA3	27	579,95	296,9	131,8	340,2	535,0	725,4	1.287,5	51,2
IRA4	15	320,14	234,9	79,1	206,7	255,6	377,7	1.055,1	73,4
IRA5	8	189,75	155,4	36,7	101,1	136,2	248,6	504,6	81,9
DRC	99	878,6	576,6	216,7	524,4	641,3	1.161,6	3.357,4	65,6
DRC1	21	1.464,16	601,3	619,1	1.022,5	1.572,2	1.697,0	2.883,5	41,1
DRC2	16	1.092,13	717,6	541,1	637,8	751,2	1.287,3	3.357,4	65,7
DRC3	47	701,97	306,9	230,6	524,4	628,7	778,4	1.834,9	43,7
DRC4	15	384,26	127,7	216,7	268,1	381,7	439,1	641,3	33,2

Nota: N = número amostral; DP = Desvio Padrão; CV = coeficiente de variação; GC = Grupo Controle; IRA = Insuficiência Renal Aguda; DRC = Doença Renal Crônica.

Como foi descrito anteriormente, ao avaliar a sAm e sCr separadamente, observou-se que a atividade da sAm estava elevada pelo menos uma vez e meia, em comparação com o GC, em todos os estágios da IRA e DRC. Em contrapartida, animais em estágios iniciais da IRA e DRC mantiveram os valores de sCr normais ou levemente aumentado. Ao utilizar a RACs, objetivou-se a normalização dos valores do aumento da sAm pela creatinina, diminuindo possíveis variações por causas extrarrenais. Assim, pelas análises da RACs, animais IRA e DRC estágio 1, demonstraram ser significativamente diferentes dos animais hígidos, fato que não foi constatado avaliando sAm ou sCr isoladamente. Em estudo desenvolvido por Matias et al. (2017), foi observado que a maioria dos cães admitidos no serviço de terapia intensiva no período de estudo eram animais em IRA estágio 1, ou seja, não azotêmicos. Sabe-se que, estágios iniciais da doença renal apresentam grandes dificuldades para o clínico em reconhecer e diagnosticar os pacientes acometidos, visto que ainda não apresentam azotemia ou apresentam de forma discreta, além dos sinais clínicos serem geralmente ausentes ou discretos (IRIS, 2019). Entretanto, também é amplamente elucidado a importância do diagnóstico precoce, permitindo que o manejo adequado seja instituído rapidamente, com o objetivo de diminuir a velocidade de progressão da doença renal, tornando o prognóstico mais favorável (Segev et al., 2008;

Griffiths e Kanagasundaram, 2011; Ross, 2011). Portanto, ressalta-se a relevância da RACs pela capacidade e possibilidade de utilização em estágios iniciais da doença renal, auxiliando o clínico a reconhecer precocemente os pacientes com acometimento renal.

Segundo o *Biomarkers Definitions Working Group* (2001), um biomarcador deve detectar doença aguda e crônica, sendo apto a localizar a lesão, relacionar-se com a gravidade da doença possibilitando o seu estadiamento, além de permitir o monitoramento da progressão da doença. Pelos resultados obtidos a partir da avaliação da RACs, critérios de monitoramento nas diferentes fases da doença são observados, além de apresentar baixo custo e a fácil determinação, podendo ser aplicado na rotina médica para detecção de alterações e monitoramento da TFG em animais com IRA e DRC.

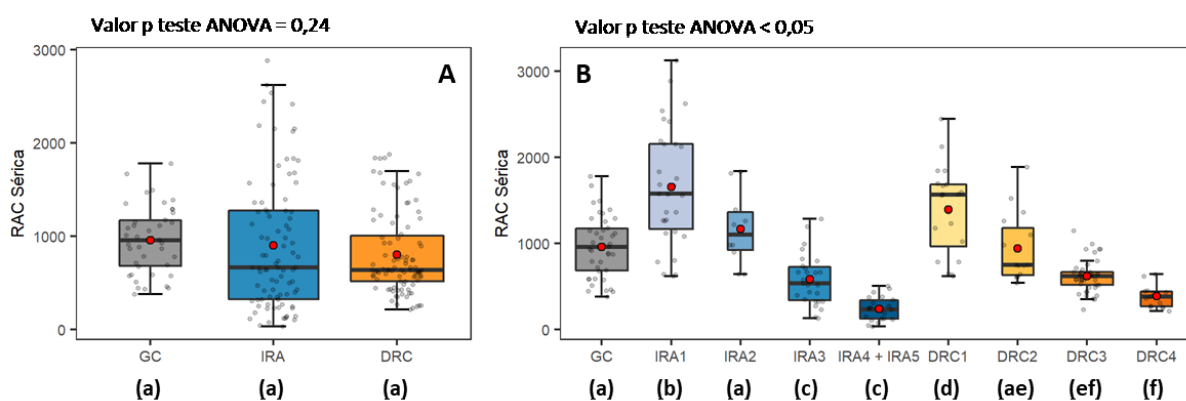


Figura 7: Diferença dos valores da Razão Amilase Creatinina Sérica (RACs) considerando os grupos controle (GC), com Insuficiência Renal Aguda (IRA) e Doença Renal Crônica (DRC) (A) e considerando os estágios dos indivíduos doentes proposto pela IRIS (2019) (B). Letras minúsculas entre parênteses abaixo de cada grupo representam as comparações múltiplas (pairwise). Grupos que compartilham pelo menos uma mesma letra, não possuem diferenças significativas entre si a um nível de significância de 5%.

5.2.3.2 Razão amilase creatinina urinária (RACu)

A Tabela 11 mostra a análise descritiva da variável RACu, apresentando as características de cada grupo estudado.

Verificou-se que 92.68% (114/123) dos animais com doença renal (IRA+DRC) tiveram aumento da RACu, totalizando um aumento de 18,7 vezes em comparação com o valor médio da variável descrita para os pacientes hígidos ($0,085 \pm 0,05$).

Tabela 11: Média, desvio padrão (DP), valor de mínimo e máximo, primeiro e terceiro quartil, mediana, coeficiente de variação (CV%) da Razão Amilase Creatinina Urinária (RACu) dos cães dos grupos controle (GC), com insuficiência renal aguda (IRA) e doença renal crônica (DRC), segundo estadiamento proposto pela IRIS (2019).

Grupos	N	Média	DP	Mínimo	1º quartil	Mediana	3º quartil	Máximo	CV (%)
<i>RAC URINÁRIA</i>									
GC	24	0,18	0,293	0,010	0,025	0,085	0,209	1,354	161,6
IRA + DRC	123	5,49	10,77	0,01	0,60	1,59	5,17	68,60	196,2
IRA	71	6,85	12,58	0,01	0,73	1,70	7,29	68,60	183,6
IRA1	33	7,22	13,171	0,019	0,718	1,703	8,346	59,445	182,5
IRA2	11	9,72	20,645	0,200	0,844	1,585	3,924	68,596	212,4
IRA3	18	4,99	6,354	0,069	0,880	1,626	8,014	16,656	127,3
IRA4	7	3,72	4,735	0,010	0,875	2,603	3,969	13,753	127,2
IRA5	2	12,74	12,093	4,185	8,461	12,737	17,012	21,288	94,9
DRC	52	3,63	7,38	0,02	0,26	1,10	3,72	48,49	203,1
DRC1	17	5,60	11,596	0,042	0,262	1,029	5,861	48,489	206,9
DRC2	8	0,80	0,805	0,102	0,155	0,434	1,439	2,135	100,5
DRC3	21	3,09	4,547	0,024	0,642	1,019	3,565	16,433	147,0
DRC4	6	3,71	3,713	0,587	1,523	2,745	3,861	10,821	100,1

Nota: N = número amostral; DP = Desvio Padrão; CV = coeficiente de variação; GC = Grupo Controle; IRA = Insuficiência Renal Aguda; DRC = Doença Renal Crônica.

Ao avaliar os grupos de doentes renais separadamente, observa-se que o grupo IRA apresentou aumento de 20 vezes o valor médio do GC ($1,7 \pm 1,49$), sendo este aumento significativo. Já, apesar do aumento de 12 vezes no valor da RACu no grupo DRC ($1,1 \pm 1,02$), este aumento não foi significativo ao ser comparado com os animais saudáveis, não sendo possível a diferenciação dos animais doentes renais crônicos de animais hígidos. A Figura 8 ilustra o comportamento da variável (RACu) frente aos grupos DRC e IRA e de acordo com seus estadiamentos (Figura 8).

Ao avaliar o comportamento da RACu frente aos estadiamentos da doença renal, observa-se que em nenhum estágio da DRC a razão demonstrou diferença estatisticamente significativa ao compará-la ao GC. Pela avaliação da IRA, os estágios 1 e 3 apresentaram diferença significativa comparando com o GC, porém não foi possível diferenciar os estágios da IRA de acordo com a avaliação da RACu. A utilização da RACu baseia-se na evidência de que as variabilidades de excreção da uAm e do fluxo urinário são menores quando os resultados são expressos como a razão da atividade enzimática/uCr, como postularam pesquisadores desde a década de 70 (Werner et al., 1970; Maruhn et al., 1977; Terui et al., 2013). Sendo assim, teoricamente, na doença renal, a razão normalizada aumenta à medida que uCr diminui. Porém, nestas análises não foi observado aumento da

RACu proporcional em decorrência da evolução da doença renal. Em condições de estado instável, ou seja, diante de uma alteração na TFG, a taxa de excreção de uCr pode variar, afetando a mensuração das razões urinárias normalizadas, como ressaltaram Waikar et al. (2010). A coleta de urina cronometrada é uma forma de minimizar possíveis variações, alcançando maior precisão nos resultados obtidos (Nordim, 1959; Tanaka et al., 2002; Waikar et al., 2010), o que não foi realizado neste estudo. Portanto, pelos resultados obtidos, a avaliação da RACu configura-se um bom marcador de lesão renal, sendo mais preciso na avaliação da IRA devido a queda abrupta da TFG (Carvalho, 2015). Porém, não provou estar relacionada com a gravidade da doença renal, impossibilitando o seu estadiamento e monitoramento da progressão da doença.

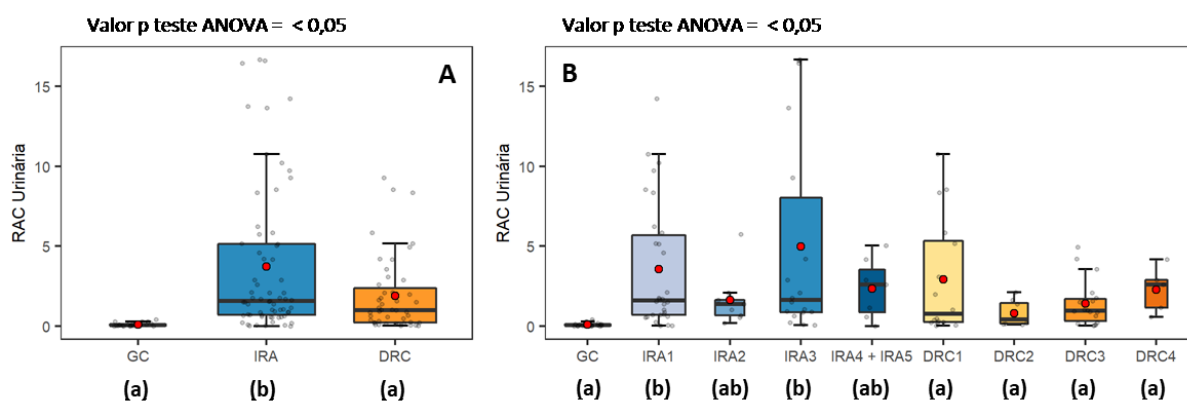


Figura 8: Diferença dos valores da Razão Amilase Creatinina Urinária (RACu) considerando os grupos controle (GC), com Insuficiência Renal Aguda (IRA) e Doença Renal Crônica (DRC) (A) e considerando os estágios dos indivíduos doentes proposto pela IRIS (2019) (B). Letras minúsculas entre parênteses abaixo de cada grupo representam as comparações múltiplas (pairwise). Grupos que compartilham pelo menos uma mesma letra, não possuem diferenças significativas entre si a um nível de significância de 5%.

5.2.4 Amylase Creatinine Clearance Ratio (ACCR)

Na medicina, valores de ACCR acima de 4% são sugestivos de pancreatite aguda (Vege, 2020). Em relação a avaliação da ACCR na doença renal, os estudos são mais antigos e encontram discordâncias entre os resultados discutidos. Foi relatado valores da ACCR na insuficiência renal dentro do limiar de normalidade (Blainey e Northam, 1967; Levitt et al., 1969) e aumento na presença de pancreatite (Mulhausen et al., 1969; Drieling et al., 1974; Warshaw e Fuller, 1975). Entretanto, outros estudos relataram aumento da ACCR na DRC (Morton et al., 1976; Lankisch et al., 1977). Pedersen et al. (1976) reportaram

aumento significativo da ACCR na insuficiência renal grave, interligando a gravidade da doença e aumento da ACCR, mas não separaram IRA de DRC.

Neste estudo, os valores médios obtidos foram inferiores aos descritos em literatura, para todos os grupos, GC, IRA e DRC ($0,007\pm 0,003$; $0,18\pm 0,11$; $0,11\pm 0,08$, respectivamente) (Tabela 12). A atividade da sAm em cães é quase o dobro em comparação aos humanos e normalmente possuem atividade da uAm baixa ou quase indetectável (Jacobs, 1988; Fojut-Palka et al., 2011). Além disso, segundo Waikar et al. (2010), diante de uma alteração na TFG, a taxa de excreção da creatinina pode variar, afetando a normalização da concentração deste biomarcador. Portanto, essas diferenças podem influenciar nos valores da ACCR em cães, comparando com o intervalo utilizado em humanos, adaptado para a medicina veterinária.

No entanto, avaliando os dados obtidos, observa-se que a média do grupo IRA foi 26 vezes maior que o valor médio do GC, sendo estatisticamente diferente ($p < 0,05$). Já, o grupo DRC, apesar de ter sido 16 vezes maior, não teve significância ao ser comparado com o GC (Tabela 12, Figura 9).

Tabela 12: Média, desvio padrão (DP), valor de mínimo e máximo, primeiro e terceiro quartil, mediana, coeficiente de variação (CV%) da Amylase Creatinine Clearance Ratio (ACCR) dos cães dos grupos controle (GC), com insuficiência renal aguda (IRA) e doença renal crônica (DRC), segundo estadiamento proposto pela IRIS (2019).

Grupos	N	Média	DP	Mínimo	1º quartil	Mediana	3º quartil	Máximo	CV (%)
<i>ACCR (%)</i>									
GC	24	0,013	0,016	0,001	0,002	0,007	0,018	0,059	115,9
IRA + DRC	123	0,502	0,848	0,002	0,061	0,155	0,591	4,920	168,8
IRA	71	0,610	0,979	0,002	0,075	0,182	0,675	4,920	160,5
IRA1	33	0,390	0,680	0,002	0,051	0,096	0,456	3,559	174,4
IRA2	11	0,763	1,539	0,020	0,085	0,104	0,275	4,920	201,8
IRA3	18	0,656	0,826	0,009	0,131	0,244	0,762	3,100	125,9
IRA4	7	0,670	0,510	0,003	0,339	0,669	0,993	1,352	76,2
IRA5	2	2,788	2,022	1,358	2,073	2,788	3,503	4,218	72,5
DRC	52	0,355	0,605	0,003	0,026	0,118	0,359	3,559	170,5
DRC1	17	0,379	0,853	0,003	0,017	0,062	0,341	3,559	224,9
DRC2	8	0,055	0,046	0,007	0,018	0,038	0,105	0,113	84,7
DRC3	21	0,306	0,390	0,003	0,084	0,175	0,311	1,377	127,2
DRC4	6	0,857	0,582	0,215	0,514	0,675	1,189	1,756	67,9

Nota: N = número amostral; DP = Desvio Padrão; CV = coeficiente de variação; GC = Grupo Controle; IRA = Insuficiência Renal Aguda; DRC = Doença Renal Crônica.

Pela análise descritiva da ACCR, observa-se que o valor médio vai aumentando à medida que ocorre progressão da lesão renal, porém apenas estágios mais avançados (IRA 3, 4 e

5 e DRC 4) apresentaram diferença estatística ao serem comparados com o GC (Figura 9). Também não foi possível diferenciar, de forma fidedigna, os estadiamentos da doença renal dentro do mesmo grupo (Figura 9B). Apesar da falta de significância, possivelmente pelo número de amostras insuficientes dentro de cada grupo, observa-se uma correlação da ACCR com a progressão da doença renal, quadro também já descrito em outro estudo da medicina (Pedersen et al., 1976).

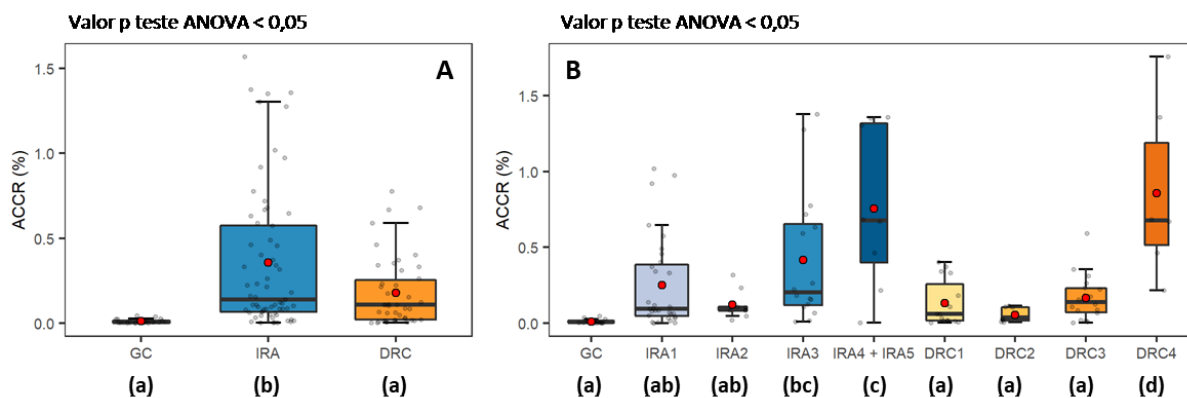


Figura 9: Diferença dos valores da *Amylase creatinine clearance ratio* (ACCR), considerando os grupos controle (GC), com Insuficiência Renal Aguda (IRA) e Doença Renal Crônica (DRC) (A) e considerando os estágios dos indivíduos doentes proposto pela IRIS (2019) (B). Letras minúsculas entre parênteses abaixo de cada grupo representam as comparações múltiplas (pairwise). Grupos que compartilham pelo menos uma mesma letra, não possuem diferenças significativas entre si a um nível de significância de 5%.

5.3 Correlação das variáveis estudadas

Tabela 13 ilustra as principais análises de correlação entre duas variáveis lineares, sendo expressas pelo coeficiente de correlação (r). Foram considerados valores de: 0,0-0,19 como correlações bem fracas, 0,2-0,39 fracas, 0,4-0,69 moderadas, 0,7-0,89 fortes e 0,9-1,0 muito fortes.

Sabe-se que a doença renal diminui a TFG, resultando em falhas na excreção da amilase, culminando em seu aumento sérico (Steiner et al. 2008, Ferreira et al. 2008). Elnour et al. (2019) observaram em seu estudo correlação entre atividade de α -amilase no paciente DRC e a concentração de sCr ($p=0,035$). No presente estudo, também foi observado uma correlação positiva moderada ($r=0,48$; $p<0,001$), ou seja, à medida que houve progressão da doença renal, ocorreu aumento da sAm e da sCr, em detrimento da diminuição da TFG.

Tabela 13: Coeficiente de correlação (r) e p valor das comparações entre as variáveis estudadas.
* são usados para sinalizar valores estatisticamente significativos ($p < 0,05$).

r	Creatinina sérica	Amilase sérica
Creatinina sérica	1	
Amilase sérica	0,48*	1
Amilase urinária	0,14	0,44*
Creatinina urinária	-0,13	-0,14
RAC sérica	-0,41*	0,2*
RAC urinária	0,07	0,3*
ACCR	0,43*	0,41*

Estudos relataram alta atividade de uAm em cães com insuficiência renal (Schepper et al., 1989; Jacobs, 1989; Corazza et al., 1994; Fojut-Palka et al., 2011), porém, outros relatam redução na depuração renal da amilase frente à diminuição da TFG e, conseqüentemente, aumento sérico, de forma proporcional (Polzin et al., 1983; Levitt et al., 1969; Aldafaay et al., 2021). Nas análises deste estudo observou-se correlação positiva moderada significativa entre sAm e uAm ($r=0,44$, $p < 0,001$), ou seja, frente a progressão da doença renal, observou-se aumento sérico da amilase, o qual não foi acompanhado da redução na sua depuração, corroborando com os primeiros estudos citados neste parágrafo. Além disso, a correlação encontrada entre sCr e uAm no presente estudo foi bem fraca, de forma não significativa ($r=0,14$, $p=0,11$), alertando à possibilidade da alteração encontrada em uAm não ter correlação com a alteração renal. Outras possibilidades já alertadas no decorrer do trabalho também podem ter influenciado nos resultados obtidos, como o número limitado de amostras para avaliação urinária, além das variações nos valores encontrados devido à impossibilidade de coleta de urina cronometrada.

Com a diminuição da TFG frente à progressão da lesão renal, valores de sCr aumentam, diminuindo sua depuração (Polzin 2011), fato também constatado neste estudo. O nível de correlação muito fraca e a falta de significância entre sCr e uCr ($r=-0,13$ / $p=0,22$), podem ser explicadas pela grande variação nos valores de uCr obtidos, possivelmente pela alteração na TFG e também pela amostra de urina não ter sido coletada de forma cronometrada, além de fatores extrarrenais que podem influenciar ambas mensurações, o que já foi relatado na literatura consultada (Heymsfield et al., 1983; Mattix et al., 2002).

Terui et al. (2013) observaram correlação significativa entre sAm e RACu em animais apresentando insuficiência renal com elevada sCr. Este achado corrobora com as análises

deste estudo, em que se observou uma correlação positiva significativa entre as duas variáveis ($r=0,3$, $p=0,001$), porém fraca. A mesma correlação foi observada ao avaliar sAm e RACs, sendo também estatisticamente significativa ($r=0,2$, $p=0,05$). Já, ao avaliar a ACCR, observou-se um aumento no grau de correlação, sendo esta moderada ($r=0,41$, $p<0,001$). Sendo assim, com forças de correlação diferentes, todas as razões estão associadas, de forma significativa, ao aumento da sAm, e indiretamente, à diminuição da TFG.

Entretanto, ao avaliar diretamente sCr e RACu, observa-se uma correlação bem fraca, sem relevância estatística ($r=0,07$, $p=0,42$). Já, a RACs e ACCR apresentaram moderada correlação estatisticamente significante à sCr, sendo uma negativa e a outra positiva ($r=-0,41$, $p<0,001$, $r=0,43$, $p<0,001$). Sendo assim, na avaliação de lesão renal, a RACs e a ACCR demonstraram-se mais significativamente associadas à progressão da doença renal.

Realizou-se a mensuração do coeficiente de determinação (R^2), ou seja, qual o percentual da variância de uma variável pode ser explicado a partir do valor da outra. A regressão foi realizada em comparação com a sCr com objetivo de avaliar o melhor coeficiente, frente a variável preconizada como padrão ouro para a classificação do estadiamento renal, segundo a IRIS. Dentre as variáveis analisadas, observou-se que a variável RACs teve o melhor coeficiente ($R^2=0,38$, $p<0,001$), ou seja, apresentou o melhor ajuste à amostra. Sendo assim, observa-se que a RACs reduziu progressivamente à medida que a doença renal progrediu, apresentando menos variações em seus resultados (Figura 10).

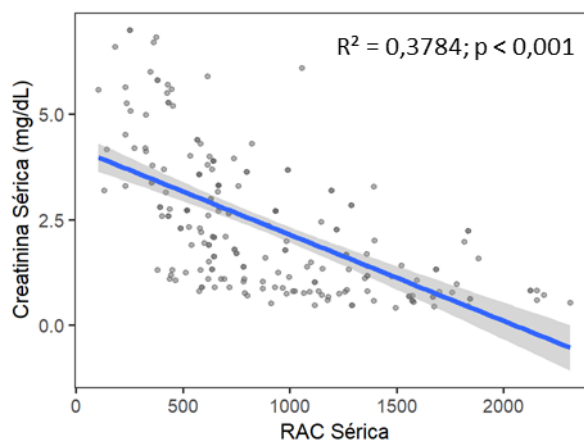


Figura 10: Regressões lineares entre RAC Sérica e Creatinina Sérica.

5.4 Análise de desempenho

Foi realizada a curva ROC a fim de se obter o melhor limiar de classificação para os analitos isolados e razões normalizadas. Tabela 14 apresenta os valores obtidos a partir desta análise.

Tabela 14: Acurácia (A), Sensibilidade (S), Especificidade (E), Valor Preditivo Positivo (VPP) e Negativo (VPN), Índice Kappa, Área Sob a Curva (ASC) e Ponto de Corte de cada variável avaliada para os grupos de animais doentes renais (IRA+DRC).

	A (%)	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	Kappa	ASC	Ponto de corte
sCr	81	78	95	98	49	0,54	0,86	1,309
sAm	86	88	76	94	60	0,58	0,89	908,321
RACs	60	58	69	89	27	0,18	0,59	673,411
uCr	76	75	83	95	40	0,41	0,83	101,533
uAm	80	80	79	95	44	0,45	0,86	50,357
RACu	81	79	91	98	46	0,51	0,9	0,452
ACCR	82	82	87	97	48	0,52	0,91	0,047

Os dados referentes à sensibilidade da sCr para detecção de IRA e DRC variam na literatura. Alguns autores citam que valores de creatinina sérica superiores ao limite de referência só ocorrem quando existe perda de pelo menos 65-75% da massa renal funcional (Watson et al., 2002; Dalton, 2011; Edelstein e Faubel, 2011; Lefebvre, 2011). Neste estudo, as análises corroboraram com a afirmação descrita, em que se observou uma sensibilidade de 78%. Apesar de não apresentar uma sensibilidade alta, apresenta especificidade elevada (95%), sendo a maior observada dentre todas as análises.

Ao avaliar a sAm, observou-se sensibilidade superior à sCr, porém especificidade inferior (76%), ou seja, apesar de ter sido superior diagnosticando animais doentes, não foi tão específica detectando animais saudáveis. Entretanto, ao avaliar o VPN da sAm, constata-se que, a probabilidade do animal ser realmente sadio é maior avaliando a sAm (60%), do que a sCr isoladamente (49%), sendo assim, a sCr possui maior percentual de falsos negativos comparada à sAm. A acurácia, área sob a curva (ASC) e índice *Kappa* da sAm também são superiores aos da sCr, alertando o potencial desempenho da sAm para diagnosticar doença renal. Yilmaz et al. (2012) observaram em suas análises aumento da sAm em animais com insuficiência renal antes de ser observado queda significativa na TFG, com a justificativa de ser devido a função tubular anormal. Neste mesmo estudo, Yilmaz et al. (2012) apontaram que a elevação da sAm foi em si tão valiosa quanto a da sCr na confirmação da rejeição celular renal aguda, apresentando o valor preditivo

positivo e a especificidade superiores à creatinina. Outros estudos também sugerem que a sAm apresenta importância no diagnóstico de disfunção renal, independentemente da causa (Waller et al., 1971; Junge, 1985; Caruana et al., 1988; Jiang et al., 2002).

Ainda dentro da avaliação sérica, a RACs apresentou pior desempenho entre as análises realizadas. A curva ROC permitiu a mensuração da ASC, sendo uma ferramenta útil para comparar diferentes biomarcadores. Enquanto um valor de ASC próximo a 1 indica um excelente marcador diagnóstico e preditivo, uma curva próxima à diagonal ($ASC = 0,5$) não tem significância diagnóstica. Pela avaliação da ASC da RACs, observou-se pouca significância diagnóstica ($ASC=0,59$), além de valores de acurácia, sensibilidade e especificidade e *Kappa* baixos ($A=60\%$, $S=58\%$, $E=69\%$, $Kappa=0,18$), não apresentando vantagens em relação à avaliação dos analitos separadamente. Mudanças dinâmicas podem afetar os valores normalizados devido a mudanças na geração e no *clearance* da creatinina (Tang et al., 2015). Estudo realizado em unidades de terapia intensiva, constataram que valores de biomarcadores de lesão renal precoce corrigidos pela creatinina resultaram em pior diagnóstico de lesão renal aguda na admissão em comparação com a concentração absoluta (Ralib et al., 2012). No entanto, o estudo também constatou que as concentrações normalizadas predizem melhor desfechos difíceis, como mortalidade e progressão da lesão renal (Ralib et al., 2012). A RACs não mostrou diferença estatística quando comparou-se animais hígidos e com acometimento renal, sendo o provável motivo do desempenho diagnóstico ter sido inferior às demais análises realizadas, não se caracterizando como um marcador eficaz de lesão renal. Porém, acredita-se que realizando as análises por estadiamento da doença renal, aguda e crônica, a RACs apresentará desempenho superior ao observado, visto que animais IRA e DRC estágio 1, 3 e 4 demonstraram-se significativamente diferentes dos animais hígidos, sendo um potencial parâmetro de monitoramento nas diferentes fases da doença renal.

Na medicina veterinária, é descrito que cães saudáveis exibem muito pouco ou nenhuma atividade da uAm (Fojut-Palka et al., 2011) e apresentam grandes variações na concentração de uCr (Feldman et al., 2003; Ix et al., 2010; Anderson et al., 2010). Em algumas configurações clínicas, o efeito da correção nos níveis de biomarcadores pelo denominador (uCr), pode servir ao propósito clinicamente útil de amplificar o sinal de um biomarcador de lesão renal, reduzindo possíveis variações e aumentando sua utilidade como ferramenta diagnóstica (Waikar et al., 2010). Neste estudo observou-se que os

valores de uAm normalizados pela uCr (RACu) apresentaram melhor desempenho diagnóstico de doença renal que a avaliação individual de ambos analitos ($A=81\%$, $Kappa=0,51$ e $ASC=0,9$). A RACu também apresentou desempenho similar à sCr, sendo a sCr o analito preconizado para diagnóstico e estadiamento da doença renal pela IRIS. Waikar et al. (2010) ressalta a importância da avaliação criteriosa das razões normalizadas, pois relata que podem ser enganosas devido às diferenças na taxa de excreção da uCr, principalmente em animais criticamente enfermos que apresentam desequilíbrio hemodinâmico.

Apesar da ACCR ter sido desenvolvida para diferenciar a pancreatite da hiperamilasemia causada por outras condições, problemas de especificidade e sensibilidade foram relatados em estudos antigos, o que fez com que a ACCR fosse considerada menos importante que a sAm (Levitt et al., 1974; McMahon et al., 1982; Gwozdz et al., 1990). Neste estudo, os achados contrapõem o exposto. A ACCR, das razões normalizadas, foi a que apresentou maior ASC (0,91), acurácia (82%), sensibilidade (82%) e índice *Kappa* (0,52), sendo inferior apenas para a avaliação da sAm. Portanto, para diagnóstico de doença renal, a ACCR demonstrou-se mais eficaz, em comparação com sua avaliação na pancreatite aguda.

6 CONCLUSÃO

A partir das análises dos indicadores biológicos séricos e urinários, pode-se concluir que a sAm apresentou o melhor desempenho diagnóstico, superando à sCr em algumas avaliações, demonstrando seu potencial como marcador e monitor de doença renal. A partir das análises normalizadas pela creatinina a partir de amostras pontuais, foi possível concluir que, com forças de correlação diferentes, todas as razões apresentaram-se associadas, de forma significativa, ao aumento da sAm, e indiretamente, à diminuição da TFG. A RACs não apresentou vantagens em relação à avaliação dos analitos separadamente para o diagnóstico de doença renal, porém demonstrou associação significativa à progressão da doença renal. A RACu apresentou desempenho diagnóstico de lesão renal satisfatório, porém não demonstrou eficácia na diferenciação do estadiamento da doença renal. A ACCR demonstrou-se eficaz tanto para diagnóstico de doença renal, quanto para monitoramento da progressão da mesma. Acredita-se que realizando as análises por estadiamento da doença renal, aguda e crônica, a RACs apresentará desempenho superior ao observado.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKUZAWA, M.; MORIZONO, M.; NAGATA, K. et al. Changes of serum amylase, its isozyme fractions and amylase-creatinine clearance ratio in dogs with experimentally induced acute pancreatitis. *J Vet Med Sci*, v.56, p.269-273, 1994.

ALDAFAAY, A. A.; AMIR, H. A. A.; ABDULHUSSAIN, H. A.; BADRY, A. S.; ABDULSADA, A. K. The use of Urinary α -amylase level in a diagnosis of Chronic renal failure. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, v.14, n.3, p.1597-1600, 2021.

ANDERSON, A. H.; YANG, W.; HSU. CRIC Study Investigators: Estimating GFR among participants in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*, v.60, n.2, p.250–261, 2010.

ANDRADE, M. G. M. G; LEME, F. O. P.; PAES, P. R. O.; GHELLER, V. A. Avaliação da gama-glutamyltransferase na urina de cadelas com piometra. *Vet. Not*, v.20, n.1, p.1-7, 2014.

ANDRIOLLO, A.; BALLARATI, C.; MELO, M.; SUMITA, N. Diretriz para a Gestão e Garantia da Qualidade de testes laboratoriais remotos (TLR). *Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML)*. São Paulo, v.1, n.3, p.17-65, 2013.

BARROS, E.; FILHO, L. *Medicina Interna na prática clínica*. Porto Alegre: Artmed, 2013.

BARTGES, J. W. Chronic kidney disease in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v.42, n.4, p.669-692, 2012.

BASTOS, M. G.; CARMO, W. B.; ABRITA, R. R. Doença renal crônica: problemas e soluções. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v.26, n.4, p.93-202-205, 2004.

BEDDHU, S.; PAPPAS, L. M.; RAMKUMAR, N.; SAMORE, M. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, v.14, p.2366–2372, 2003

BELLOMO, R.; RONCO, C.; KELLUM, J. A.; MEHTA, R. L.; PALEVSKY, P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care*, v.8, n.4, p.1-9, 2004.

BENNET, M.; DEVARAJAN, P. Characteristics of an Ideal Biomarker of Kidney Disease. In: EDELSTEIN, C. L. *Biomarkers of kidney disease*. London: Saunders Elsevier, p.10–30, 2011.

BLAINEY, J. D.; NORTHAM, B.E. Amylase excretion by the human kidney. *Clin Sci*.v.32, p.377–383, 1967.

BOENIGER, M. F.; LOWRY, L. K.; ROSENBERG, J. Interpretation of urine results used to assess chemical exposure with emphasis on creatinine adjustments: a review. *Am Ind Hyg Assoc J*, v.54, p.615–627, 1993.

BRAGATO, N. Ultrassonografia em modo b e Doppler pulsado para a avaliação da injúria renal aguda induzida em cães adultos. 2015. 81f. Dissertação (Mestrado)- Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia. Disponível em <<https://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/5714>> Acesso em jan/2021.

BRAUN, J. P.; LEFEBVRE, H.; WATSON, A. D. Creatinine in the dog: a review. *Veterinary Clinical Pathology*, v.32, n.4, p.162-179, 2003.

BROWN, S. A. Management of chronic kidney disease. In: ELLIOTT, J.; GRAUER, G. F. *BSAVA Manual of canine and feline nephrology and urology*. 2 ed. London: BSAVA, 2007. p.223-230.

BROWN, N.; SEVEG, G.; FRANCEY, T.; KASS, P.; COWGILL, L. D. Glomerular filtration rate, urine production, and fractional clearance of electrolytes in acute kidney injury in dogs and their association with survival. *Journal Veterinary Internal Medicine*, v.29, n.1, p.28-34, 2015.

CARUANA, R. J.; ALTMAN, R.; FOWLER, B.; BLANSIT, B.; CHAUDHARY, B. A.; WEINSTEIN, R. S. Correlates of amylase and lipase levels in chronic dialysis patients. *The International Journal of Artificial Organs*, v.11, n.6, p.454-458, 1988.

CARVALHO, M. B. Insuficiência renal aguda. In: JERICÓ, M.M; NETO, J.P.A.; KOGIKA, M.M. *Tratado de medicina interna de cães e gatos*. 1ed., Roca, p.1364-1393, 2015.

CHEW, D. J.; DIBARTOLA, S. P.; SCHENCK, P. A. Chronic Renal Failure. In: CHEW, D. J.; DIBARTOLA, S. P.; SCHENCK, P. A. *Canine and Feline Nephrology and Urology*. 2ed., Elsevier Saunders, p.145-196, 2011.

COCA, S. G.; YALAVARTHY, R.; CONCATO, J.; PARIKH, C. R. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney International*, v.73, n.9, p.1008-1016, 2008.

CONCORDET, D.; VERGEZ, F.; TRUMEL, C.; DIQUELOU, A.; LANORE, D.; LEGARRERES, A.; BRAUN, J. P. A multicentric retrospective study of serum/plasma urea and creatinine concentrations in dogs using univariate and multivariate decision rules to evaluate diagnostic efficiency. *Vet Clin. Pathol.* v.37, n.1, p.96-103, 2008.

CORAZZA, M.; TOGNETTI, R.; GUIDI, G.; BUONACCORSI, A. Urinary α -amylase and serum macroamylase activities in dogs with proteinuria. *J Am Vet Med Assoc*, v.205, p.438-440, 1994.

CORTELLINI, S.; PELLIGAND, L.; SYME, H.; CHANG, Y. M.; ADAMANTOS, S. Neutrophil gelatinase-associated lipocain in dogs with sepsis undergoing emergency laparotomy: a prospective case control study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.29, n.6, p.1595-1602, 2015.

COWGILL, L. Grading of acute kidney injury. International Renal Interest Society, 2016. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/pdf/4_ldc-revised-grading-of-acute-kidney-injury.pdf>. Acessado em 24/11/2021.

- DALTON, R. N. Creatinina sérica e taxa de filtração glomerular: percepção e realidade. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v.47, n.11, p.10-11, 2011.
- DESSEN, M. Abordagem da insuficiência renal aguda. *Rev. SOCERJ*, v.14, n.2, p.74-81, 2001.
- DEVARAJAN, P. Update on mechanisms of ischemic acute renal failure. *Journal of the American Society Nephrology*, v.17, n.6, p.1503–1520, 2006.
- DIBARTOLA, S. P. Clinical Approach and Laboratory Evaluation of renal Disease In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. *Textbook of veterinary internal medicine*. 7ed. Missouri: Saunders Elsevier, v.2. p.1955-1968, 2010.
- DIRKES, S. Acute kidney injury: not just acute renal failure anymore. *Critical Care*, v.31, n.1, p.37-51, 2011.
- DOI, K.; RABB, H. Impact of acute kidney injury on distant organ function: recent findings and potential therapeutic targets. *Kidney International*, v.89, p.555-564, 2016.
- DOSSIN, O. Laboratory tests for diagnosis of gastrointestinal and pancreatic diseases. *Topics in companion animal medicine*. v.26, n.2, p.86-97, 2011.
- EDELSTEIN, C. L.; FAUBEL, S. Biomarkers in acute kidney injury. In: EDELSTEIN, C. L. *Biomarkers of kidney disease*, London: Saunders Elsevier, p. 179-222, 2011.
- ELNOUR, K. S.; MAHGOUB, A.; BAHROUN, S.; ELAZOMI, A. Evaluation of Serum α -Amylase Activity in Sudanese Patients with Chronic Renal Failure. *Libyan Journal of Medical Research*, v.13, n.10, 2019.
- FERREIRA, M.; COELHO, R.; LUZIO, J.; COUTINHO, P. Elevação da lipase e amilase no doente crítico. Estudo retrospectivo. *Rev Bras Ter Intensiva*, v.20, n.4, p.362-369, 2008.
- FELDMAN, H. I.; APPEL, L. J.; CHERTOW, G. M.; et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: Design and methods. *J Am Soc Nephrol*, v.14, n.2, p.148–153, 2003.
- FREITAS, G.C.F.; VEADO, J.C.C.; CARREGARO, A.B. Testes de Avaliação de Injúria Renal Precoce em Cães e Gatos. *Semina*, v.35, n.1, p.411-426, 2014.
- FOJUT-PALKA, B.; WINNICKA, A.; SZAREK, J. Ratio of urinary alfa-amylase activity to creatinine concentration: a new diagnostic marker for pancreatitis in dogs? *Bull Vet Inst Pulawy*, v.55, p.479-483, 2011.
- GABRIEL, I. C.; NISHIDA, S. K.; MASTROIANNI, K. Cistatina C sérica uma alternativa pratica para avaliação da função renal. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v.33, n.2, p.262-267, 2011.
- GASKELL, C. J. Sistema Urinário. In: CHANDLER, E. A. e GASKELL, C. J. *Medicina e terapêutica de felinos*. São Paulo: Manole, 1988. p.149-169.

GEIST, M.; LANGSTON, C. Laboratory evaluation of kidney disease: the results of routine blood and urine evaluation can reveal early indicators of renal disease. Know what to be on the lookout for to help you intervene before life-threatening damage occurs. *Veterinary Medicine*, n.1, v.1, p.242-246, 2011.

GRAUER, G. F. Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. *Veterinary Clinics Small Animal*. v.35, n.3, p.581-596, 2005.

GRAUER, G. F. Measurement, interpretation, and implications of proteinuria and albuminuria. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, v.37, n.2, p.283-295, 2007.

GRAUER, G. F. Acute failure and chronic kidney disease, In: NELSON, R. W.; COUTO, C.G. *Small Animal Internal Medicine*, 4 ed., Missouri: Mosby Elsevier, 2009. p.645-660.

GRAUER, G. F. Proteinuria; measurement and interpretation. *Topics in Companion Animal Medicine*, v.26, n.3, p.121-127, 2011.

GRIFFITHS, L.; KANAGASUNDARAM, N. S. Assessment and initial management of acute kidney injury. *Medicine*, v.37, n.2, p.390-398, 2011.

GRAUER, G.F. Measurement and Interpretation of Proteinuria and Albuminuria, 2016. Disponível em <<http://www.iris-kidney.com>>, acessado em Dez.2021.

GWOZDZ, G. P.; STEINBERG, W. M.; WERNER, M.; HENRY, J. P.; PAULEY, C. Comparative evaluation of the diagnosis of acute pancreatitis based on serum and urine enzyme assays. *Clin Chim Acta*, v.187, p.243-254, 1990.

GAMBILL, E. E.; MASON, H. L. One-hour value for urinary amylase in 96 patients with pancreatitis. *JAMA*, v.186, p.24-28, 1963.

HEINE, R.; LEFEBVRE, H. P. Assessment of renal function. In: ELLIOT, J.; GRAUER, G. F. *Manual of canine and feline nephrology and urology*. 2 ed. London: BSAVA, 2007. p.117-126.

HEINE, N. J.; LANGSTON, C. L. Urinalysis Interpretation: how to squeeze out the maximum information from a small sample. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v.20, n.1, p.2- 10, 2005.

HENDY-WILLSON, V. E. V.; PRESSLER, B. M. An overview of glomerular filtration rate testing in dogs and cats. *Vet. Journal*, v.18, n.2, p.156-165, 2011.

HEYMSFIELD, S. B.; ARTEAGA, C.; MCMANUS, C.; SMITH, J.; MOFFITT, S. Measurement of muscle mass in humans: Validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr*, v.37, p.478-494, 1983

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. IRIS Grading of Acute Kidney Injury (AKI) in dogs and cats (2013). Disponível em:<http://www.iris-kidney.com/guidelines/en/staging_ckd.shtml> Acesso em: 05 de novembro de 2021.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. IRIS Staging of CKD (modified 2019). Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/guidelines/en/staging_ckd.shtml>

kidney.com/pdf/IRIS_2017_Staging_of_CKD_09May18.pdf.> Acessado em 20/12/2021.

IX, J. H.; DE BOER, I. H.; WASSEL, C. L.; CRIQUI, M. H.; SHLIPAK, M. G.; WHOOLEY, M. A. Urinary creatinine excretion rate and mortality in persons with coronary artery disease: The Heart and Soul Study. *Circulation*, v.121, n.11, p.1295–1303, 2010

JACOBS, R. M. Renal disposition of amylase, lipase, and lysozyme in the dog. *Veterinary Pathology*, v.25, n.6, p.443-449, 1988.

JACOBS, R. M. Relationship of urinary amylase activity and proteinuria in the dog. *Vet Pathol*, v.26, p.349-350, 1989.

JIANG, C. F.; NG, K. W.; TAN, S. W.; WU, C. S.; CHEN, H. C.; LIANG, C. T.; CHEN, Y. H. Serum level of amylase and lipase in various stages of chronic renal insufficiency. *Zhonghua yi xue za zhi= Chinese medical journal; Free China ed*, v.65, n.2, p.49-54, 2002 (abstract).

JUNGE, W.; MÁLYUSZ, M.; EHRENS, H. J. The role of the kidney in the elimination of pancreatic lipase and amylase from blood. *J Clin Chem Clin Biochem*, v.23 p.387–92, 1985.

KALLI, I. V.; ADAMAMA-MORAITOU, K. K.; PATSIKA, M. N. PARDALI, D.; STEINER, J. M.; SUCHODOLSKI, J. S.; RALLIS, T. S. Prevalence of increased canine pancreas-specific lipase concentrations in young dogs with parvovirus enteritis. *Veterinary Clinical Pathology*, v.46, n.1, p.111–119, 2017.

KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, 6 ed. Burlington: Elsevier, 928p., 2008.

KENNEY E. M.; ROZANSKI, E. A.; RUSH, J. E. et al. Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases (2003–2007). *Journal American Veterinary Medical Association*, v.236, n.1, p.83–7, 2010.

KEOGH, J. B.; MCGEENEY, K. F.; DRURY, M. I.; COUNIHAN, T. B.; O'DONNELL, M. D. Renal clearance of pancreatic and salivary amylase relative to creatinine in patients with chronic renal insufficiency. *Gut*, v.19, n.12, p.1125–30, 1978.

KIRWAN, C. J.; PHILIPS, B. J.; MACPHEE, I. A. Estimated glomerular filtration rate correlates poorly with four-hour creatinine clearance in critically patients with acute kidney injury. *Critical Care Research and Practice*, v.13, p.2-10, 2013.

KOVARIKOVA, S. Indirect markers of glomerular filtration rate in dogs and cats: a review. *Veterinárni medicína*, v.63, n.9, p.395-412, 2018.

KWON, S. W.; WANG, C. S.; KIM, K. H.; HONG, S. S. Renal excretion of pancreatic enzyme in dogs. *Korean J Urol*, v.16, p.11-24, 1975.

LAMEIRE, N.; VAN BIESEN, W.; VANHOLDER, R. Acute renal failure. *Lancet*, v.4, n.365, p.417-30, 2005.

- LANGSTON, C. Managing Fluid and Electrolyte Disorders in Kidney Disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, v. 47, n. 2, p. 471-490, 2017.
- LEES, G. E. Early diagnosis of renal disease and renal failure. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, v.34, n.4, p.867-885, 2004.
- LEFEBVRE, H. Renal function testing In: BARTGES, J.; POLSIN, D. *Nephrology and urology of small animals*, London: Wiley-Blackwell, 2011. p.91-97.
- LEGATTI, S. A. M.; EL DIB, R.; LEGATTI E. et al. Acute kidney injury in cats and dogs: A proportional meta-analysis of case series studies. *PLoS ONE*, v.13, n.1, p.e0190772, 2018.
- LI, R.; MUGFORD, A.; HUMM, K. Acute kidney injury in dogs and cats 2. Management, treatment and outcome. *In Practice*, v.35, n.6, p.302-316, 2013.
- LINNETZ, E. H.; GRAVES, T. K. Glomerular filtration rate in general small practice. *Compendium Continuing Education for Veterinarians*, v.32, n.10, p.1- 5, 2010.
- LUNN, K. F. The kidney in critically ill small animals. *Veterinary Clinics Small Animal*, v.41, n.4, p.727-744, 2011.
- MARTEN, A.; BEALES, D.; ELIAS, E. Mechanism and specificity of increased amylase/creatinine clearance ratio in pancreatitis. *Gut*, v.18, n.9 p.703–708, 1977.
- MARUHN, D.; STROZYK, K.; GIELOW, L.; BOCK, K. D. Diurnal variations of urinary enzyme excretion. *Clin Chim Acta*, v.75, n.3, p.427–433, 1977.
- MARTIN-MORENO, P. L. Interpretacion del urinanálisis: protocolos de práctica asistencial. *Medicine*, v.10, n.79, p.5383-5385, 2011.
- MATIAS, E. Validação da técnica imunoturbidimétrica para dosagem de cistatina C e sua comparação com outros marcadores de injúria renal aguda em cães criticamente enfermos. 2017. 124f. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- MATTIX, H. J.; HSU, C. Y.; SHAYKEVICH, S.; CURHAN, G. Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: implications of sex and race. *J Am Soc Nephrol*, v.13, n.4, p.1034-1039, 2002.
- McMAHON, G. M.; WAIKAR, S. Biomarkers in Nephrology: core curriculum 2013. *American Journal Kidney Disease*, v.62, n.1, p.165-178, 2013.
- McMAHON, M. J.; PLAYFORTH, M. J.; RASHID, S. A.; COOPER, E. H. The amylase-to-creatinine clearance ratio—a non-specific response to acute illness? *Br J Surg*, v.69, n.1, p.29–32, 1982.
- McGROTTY, Y. Diagnosis and management of chronic kidney disease in dogs and cats. *In Practice*, v.30, n.9, p.502-507, 2008.
- MENDES, R. S.; BREGMAN, R. Avaliação e metas do tratamento da proteinúria. *Revista Brasileira de Hipertensão*, v.17, n.3, p.174-177, 2010.

- MENEZES, L. B.; FIORAVANTI, M. C. S.; SILVA, M. S. B. et al. Avaliação do efeito da clorpromazina sobre a função renal de cães submetidos à isquemia e reperfusão. *Pesq. Vet. Bras*, v.30, n.2, p.108-114, 2010.
- MIYAGAWA, Y.; TAKEMURA, N.; HIROSE, H. Factors that affect glomerular filtration rate and indirect markers of renal function in dogs and cats. *Journal of Veterinary Medicine Science*, v.72, n.9, p.1129-1136, 2010.
- MORTON, W. J.; TEDESCO, F. J.; HARTER, H. R.; ALPERS, D.H. Serum amylase determinations and amylase to creatinine clearance ratios in patients with chronic renal insufficiency. *Gastroenterology*, v.71, n.4, p.594-598, 1976.
- MUDFORD, A.; LI, R.; HUMM, K. Acute kidney injury in dogs and cats: pathogenesis and diagnosis. *In Practice*, v.35, n.5, p.253-264, 2013.
- MURRAY, P. T.; DEVARAJAN, P.; LEVEY, A. S.; ECKARDT, K. U.; BONVENTRE, J. V.; LOMBARDI, R. et al. A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments. *Clinical Journal American Society Nephrology*, v.3, n.3, p.864-868, 2008.
- NEGUYEN, M. T.; DEVARAJAN, P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr. Nephrol.* v.23, n.12, p.2151-2157, 2008.
- NIVETHA, C.; KASIM, V. M.; SHIVASHEKAR, R. M.; WILLIAM, E. Study of Serum and Urinary Amylase in Renal Disorders. *International Journal Of Pharmaceutical And Clinical Research*, v.5, n.3, p.122-124, 2013.
- NORDIN, B. E. Assessment of calcium excretion from the urinary calcium/creatinine ratio. *Lancet*, v.2, p.368-371, 1959.
- NUNES, T. F.; BRUNETTA, D. M.; LEAL, C. M.; PISI, P. C.; RORIZ-FILHO, J. S. Insuficiência renal aguda. *Biblioteca Escolar em Revista*, v.43, n.3, p.272-282, 2010.
- OKAMOTO, T. Y.; DIAS Y.; CHRISTIANE, J. et al. Insuficiência renal aguda em pacientes com sepse grave: fatores prognósticos. *Scientia Medica*, v.22, n.3, p.138-141, 2012.
- OSBORNE, C. A.; LULICH, J. P.; ALBASAN, H. The ins and outs of urine collection In: BARTGES, J. E.; POLSIN, D. J. *Nephrology and urology of small animals*. Iowa: Willey- Blackwell. 2011, p. 28-42.
- PARRAH, J. D.; MOULVI, B. A.; MOHSIN. A. et al. Importance of urinalysis in veterinary practice: a review. *Veterinary Wosx*, v.6, n.9, p.640-646, 2013.
- PELANDER, L.; LJUNGVALL, I.; EGENVALL, A.; SYME, H.; ELLIOTT, J.; HÄGGSTRÖM, J. Incidence of and mortality from kidney disease in over 600,000 insured Swedish dogs. *Veterinary Record*, v.176, n.25, p.656-656, 2015.
- PERIANAYAGAM, M. C.; SABRA, V. F.; TIGHIOUART, H. Serum cystatin C for prediction of dialysis requirement or death in acute kidney injury: a comparative study. *Am. Journal Kidney Disease*, v.54, n.6, p.1025-1033, 2009.

- POLZIN, D. J. Chronic kidney disease in small animals. *Veterinary Clinical Small Animal*, v.41, n.1, p.15-30, 2011.
- POLZIN, D. J. Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. v.23, n.2, p.205–215, 2013.
- PONG, S.; SETO, W.; ABDOLELL E. T. M. et al. 12-hour versus 24-hour creatinine clearance in critically ill pediatric patients. *Pediatric Research*, v.58, n.1, p.83-89, 2005.
- PRESSLER, B. M. Clinical approach to advanced renal function testing in dogs and cats. *Vet. Clin. Small Anim.*, v.43, n.6, p.1193-1208, 2013.
- RAHMAN, M.; SHAD, F.; SMITH, M. C. Acute kidney injury: A guide to diagnosis and management. *American Family Physician*, v.86, n.7, p.632-639, 2012.
- RALIB, A. M.; PICKERING, J. W.; SHAW, G. M.; DEVARAJAN, P.; EDELSTEIN, C. L.; BONVENTRE, J. V.; ENDRE, Z. H. Test characteristics of urinary biomarkers depend on quantitation method in acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*, v.23, n.2, p.322-333, 2012.
- REGENITER, A.; FREIDANK, H.; DICKENMANN, M. et al. Evaluation of proteinuria and GFR to diagnose and classify kidney disease: systematic review and proof of concept. *European Journal Medicine*, v.20, n.6, p.556-561, 2009.
- ROSA, D. B.; VEADO, J. C.; CEREGATTI, M. G.; FAVATO, J. A.; PESSOA, A. C. M.; SILVA, K. R.; COELHO, N. G. D; LEME, F. O. Predisposition to acute pancreatitis in dogs with severe acute renal failure. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.41, 2021.
- ROSS, L. Acute Kidney Injury in dogs and cats. *Vet Clin Small Anim*, v.41, n.1, p.1–14, 2011.
- SANTOS, E. S.; MARINHO, C. M. S. Principais causas de insuficiência renal aguda em unidades de terapia intensiva: intervenção de enfermagem. *Revista de Enfermagem*, v.3, n.9, p.181-189, 2013.
- SEGEV, G. Scoring systems in acute kidney injury. Advance Therapies Symposium. New York, p.78-80, 2012. Disponível em: <www.amcny.org/sites/.../files/ARTS%202012%20Proceedings.pdf> Acesso em nov. 2021.
- SEGEV, G.; DAMINET, S.; MEYER, E. et al. Characterization of kidney damage using several renal biomarkers in dogs with naturally occurring heatstroke. *The Veterinary Journal*, v.206, n.2, p.231-235, 2015.
- SEGEV, G.; KASS, P.H.; FRANCEY, T.; COWGILL, L.D. A Novel Clinical Scoring System for Outcome Prediction in Dogs with Acute Kidney Injury Managed by Hemodialysis. *J Vet Intern Med*, v.22, p.301–308, 2008.
- SEGEV, G.; LANGSTON, C.; TAKADA, K. Validation of a clinical scoring system for outcome prediction in dogs with acute kidney injury managed by hemodialysis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 30, n. 3, p. 803-807, 2016.

SCHEPPER, J.; CAPIAU, E.; VAN BREE, H.; DE COCK, I. The diagnostic significance of increased urinary and serum amylase activity in bitches with pyometra. *Zentralbl Veterinarmed*, v.36, p.431-437, 1989.

SHARMA, R. K. Biomarker of acute kidney injury. *Clinical Queries: Nephrology*, v.1, n.1, p.13-17, 2012.

SHOUKATH, A. R.; PATIL, S. Serum Cystatin C concentration levels as a marker of acute renal failure in critical ill patient. *Al Ameen Journal Medicine Science*, v.7, n.1, p.65-71, 2014.

SILVA, M. M. H.; BRUNE, M. F. S. S. Importância do cálculo da taxa de filtração glomerular na avaliação da função renal de adultos. *Revista Brasileira Farmácia*, v.92, n.3, p.160-165, 2011.

STEINBACH, S.; WEIS, J.; SCHWEIGHAUSER, A. et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in dogs with acute kidney injury or chronic kidney disease. *Journal Veterinary Internal Medicine*, v.28, n.2, p.264-269, 2014.

STEINER, J. M.; NEWMAN, S. J.; XENOULIS, P.; WOOSLEY, K.; SUCHODOLSKI, J.; WILLIAMS, D.; BARTON, L. Sensitivity of serum markers for pancreatitis in dogs with macroscopic evidence of pancreatitis. *Vet. Ther.* v. 9, n. 4, p. 263-273, 2008.

SOUZA, S. P. *Preditores de diálise e mortalidade em pacientes críticos*. 2012. 106 f. Dissertação (Mestrado)-Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA. Disponível em <https://repositorio.ufba.br/ri/.../Dissertacao_Med_Sergio%20Pinto%20de%20Souza.pdf> Acesso em nov..2021.

TANAKA, T.; OKAMURA, T.; MIURA, K.; KADOWAKI, T.; UESHIMA, H.; NAKAGAWA, H.; HASHIMOTO, T. A simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and potassium excretion using a casual urine specimen. *Journal of human hypertension*, v.16, n.2, p.97-103, 2002.

TANG, K. W. A.; TOH, Q. C.; TEO, B. W. Normalisation of urinary biomarkers to creatinine for clinical practice and research—when and why. *Singapore medical journal*, v.56, n.1, p.7, 2015.

TERUI, K.; HISHIKI, T.; SAITO, T.; MITSUNAGA, T.; NAKATA, M.; YOSHIDA, H. Urinary amylase/urinary creatinine ratio (uAm/uCr)-a less-invasive parameter for management of hyperamylasemia. *BMC pediatrics*, v.13, n.1, p.1-6, 2013.

THOEN, M. E.; KERL, M. E. Characterization of acute kidney injury in hospitalized dogs and evaluation of a veterinary acute kidney injury staging system. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, v.21, p.648–657, 2011.

THRALL, M. A.; WEISER, G.; ALLISON, R. W.; CAMPBELL, T. W. *Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária*. 2 ed. São Paulo: Roca, cap. 23, 2015.

ULLEBERG, T.; ROBBEN, J.; NORDAHL, K. M.; ULLEBERG, T.; HEIENE, R. Plasma creatinine in dogs: intra-and inter-laboratory variation in 10 European veterinary laboratories. *Acta Vet Scand*, v.53, n.1, p.25, 2011.

VADEN, S. L.; LEVINE, J.; BREITSCHWERDT, E. B. A Retrospective Case-Control of Acute Renal Failure in 99 Dogs. *J Vet Intern Med*, v.11, n.2, p.58-64, 1997.

VAIDYA, V. S.; FERGUSON, M. A.; BONVENTRE, J. B. Biomarker of acute kidney injury. *Annual Rev. Pharmacology Toxicology*, v.48, p.463-493, 2008.

VEGE, S. S. Approach to the patient with elevated serum amylase or lipase. *Uptodate*, 2020. Disponível em <<https://www.medilib.ir/uptodate/show/5643>> acesso em 03 jan 2022.

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

WAIKAR, S. S.; SABBISSETTI, V. S.; BONVENTRE, J. V. Normalization of urinary biomarkers to creatinine during changes in glomerular filtration rate. *Kidney international*, v.78, n.5, p.486-494, 2010.

WALLER, S. L.; RALSTON, A. J. The hourly rate of urinary amylase excretion, serum amylase, and serum lipase: Part I In control subjects and patients with renal disease. *Gut*, v.12, n.11, p.878-883, 1971.

WAMSLEY, H.; ALLEMAN, R. Complete Urinalysis In: ELLIOT, J.; GRAUER, G. F. *Manual of canine and feline nephrology and urology*. 2 ed., London: BSAVA, 2007. p.87-116.

WANG, X.; BONVENTRE, J. V.; PARRISH, A. R. et al. The aging kidney: increased susceptibility to nephrotoxicity. *International Journal of Molecular Science*, v.15, n.9, p.15359-15376, 2014.

WARSHAW, A. L.; FULLER, J. R. A. F. Specificity of increased renal clearance of amylase in diagnosis of acute pancreatitis. *New England Journal of Medicine*, v.292, n.7, p.325-328, 1975.

WATSON, A. D. J.; LEFEBVRE, H.P.; ELLIOTT, J. Using urine specific gravity, 2015, Disponível em <www.iris-kidney.com> acesso em 19 nov 2021.

WATSON, A. D. J.; LEFEBVRE, H. P.; CONCORDET, D. et al. Plasma exogenous creatinine clearance test in dogs: comparison with other methods and proposed limited sampling strategy. *Journal Veterinary Internal Medicine*, v.16, n.1, p.22-33, 2002.

WERNER, M.; HEILBRON, D. C.; MARUHN, D.; ATOBA, M. Patterns of urinary enzyme excretion in healthy subjects. *Clinica Chimica Acta*, v.29, n.3, p.437-449, 1970.

WYSS, M.; KADDURAH-DAOUK, R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev*, v.80, p.1107-1213, 2000.

YAQOUB, M. M. Renal Disease In: KUMAR, P.; CLARK, M. *Clinical medicine*. 2 ed. London: Saunders Elsevier, 2009. p. 571-648.

YARLAGADDA, S.; PERAZELLA, M. A. Acute renal failure in the hospital: diagnosis and management. *Hospital Physician*, v.3, n.2, p.51-58, 2006.

YILMAZ, U. E.; YILMAZ, N.; TITIZ, I.; BASARANOGLU, M.; TARCIN, O. The utility of amylase and lipase as reliable predictive markers for functioning renal graft. *Ann Transplant*, v.1, n.3, p.77-84, 2012.

XIN, G.; WANG, M.; JIAO, L. L. et al. Protein-to-creatinine ratio in spot urine samples as a predictor of quantitation of proteinuria. *Clinica Chimica Acta*, v.350, n.1-2, p.35-39, 2004.