

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
ESCOLA DE VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

FUNÇÃO E INTEGRIDADE RENAL DE CÃES COM *DIABETES MELLITUS*

Andréa Cruvinel Rocha Silva

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria Clorinda Soares Fioravanti

GOIÂNIA
2012



Termo de Ciência e de Autorização para Disponibilizar as Teses e Dissertações Eletrônicas (TET-DE) na Biblioteca Digital da UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás-UFG a disponibilizar gratuitamente através da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações – BDTD/UFG, sem resarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, à título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: **Dissertação** **Tese**

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Autor: **Andréa Cruvinel Rocha Silva** E-mail: **andreacruvinelrochasilva@gmail.com**

Seu e-mail pode ser disponibilizado na página? Sim Não

Vínculo Empregatício do autor: Agência de fomento:

País: UF: CNPJ: Sigla:

Título: Função e integridade renal de cães com diabetes mellitus Palavras-chave: **caninos, diagnóstico precoce, doença renal crônica, nefropatia diabética**

Título em outra língua: **Renal function and integrity of dogs with diabetes mellitus**

Palavras-chave em outra língua: **canine, chronic kidney disease, diabetic nephropathy, early diagnosis**

Área de concentração: **Patologia, clínica e cirurgia animal** Data defesa: (dd/mm/aaaa)
19/09/2012

Programa de Pós-Graduação: **PPGCA-Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal**

Orientador(a): **Profª Dra Maria Clorinda Soares Fioravanti** E-mail: **clorinda@vet.ufg.br**

Co-orientador(1): **Prof. Dr. Adilson Donizeti Damasceno** E-mail: **addamasceno@vet.ufg.br**

Co-orientador(2): **Profª. Dra Márcia Marques Jericó** E-mail: **marciajerico@anhembi.br**

3. Informações de acesso ao documento:

Liberação para disponibilização?¹ total parcial

Em caso de disponibilização parcial, assinale as permissões:

[] Capítulos. Especifique:

[] Outras restrições:

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF ou DOC da tese ou dissertação.

O Sistema da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações garante aos autores, que os arquivos contendo eletronicamente as teses e ou dissertações, antes de sua disponibilização, receberão procedimentos de segurança, criptografia (para não permitir cópia e extração de conteúdo, permitindo apenas impressão fraca) usando o padrão do Acrobat.

Goiânia 11 de fevereiro de 2014


Andréa Cruvinel Rocha Silva
 Assinatura do(a) autor(a)

¹ Em caso de restrição, esta poderá ser mantida por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Todo resumo e metadados ficarão sempre disponibilizados.

ANDRÉA CRUVINEL ROCHA SILVA

FUNÇÃO E INTEGRIDADE RENAL DE CÃES COM *DIABETES MELLITUS*

Dissertação apresentada para a obtenção
do grau de Mestre em Ciência Animal
junto à Escola de Veterinária e Zootecnia
da Universidade Federal de Goiás

Área de concentração:
Patologia, Clínica e Cirurgia Animal

Linha de Pesquisa:
Alterações clínicas, metabólicas e toxêmicas dos
animais e meios auxiliares de diagnóstico

Orientadora:
Prof^a Dr^a Maria Clorinda Soares Fioravanti – UFG

Comitê de Orientação:
Prof. Dr. Adilson Donizeti Damasceno- UFG
Prof^a. Dr^a Márcia Marques Jericó – Anhembi / Morumbi

GOIÂNIA
2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
GPT/BC/UFG

Silva, Andréa Cruvinel Rocha.

S586f Função e integridade renal de cães com *diabetes mellitus*
[manuscrito] / Andréa Cruvinel Rocha Silva. - 2012.
89 f. : il., figs., tabs.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Clorinda Soares Fioravanti;
Coorientadores: Prof. Dr. Adilson Donizeti Damasceno, Prof^a. Dr^a. Márcia Marques Jericó.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Goiás,
Escola de Veterinária e Zootecnia, 2012.

Bibliografia.

Inclui lista de figuras, abreviaturas, siglas e tabelas.

Anexos.

1. Cães – Doença renal crônica – Diagnóstico precoce. 2. Cães – Nefropatia. I. Título.

CDU: 636.7:616.61

ANDRÉA CRUVINEL ROCHA SILVA

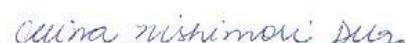
Dissertação defendida e aprovada em 19/09/2012, pela Banca
Examinadora constituída pelos professores:



Profa. Dra. Maria Clorinda Soares Fioravanti
(ORIENTADOR (A))



Profa. Dra. Márcia Mery Kogika - USP



Dra. Celina Tie Nishimori Duque – PD – Reuni - UFG

**Dedico a minha família,
sentido maior de minha
vida!**

Ao meu amado esposo
Aurélio, meu eterno
companheiro, pelo
incentivo, pelo mútuo
respeito, admiração,
carinho e reconhecimento
do valor pessoal, familiar
e profissional. Por todos
os momentos vividos
juntos até hoje!

Ofereço aos meus filhos:
Athos, Ariadne e Arthur,
que amo demais! Que
admiro pela
compreensão, que me
encantam e me dão razão
para viver.

Gostaria que o sentimento
de gratidão tivesse
palavras próprias para
expressarem tudo que
sinto por vocês. Do fundo
do meu coração:
**OBRIGADA, MEUS
AMORES!**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela minha vida! Pela oportunidade que tive de estudar, pela capacidade de aprender e pela realização de mais um sonho.

À minha orientadora e mestra, professora Maria Clorinda Soares Fioravanti, não só pela orientação, transmitindo-me todos os conhecimentos necessários para a realização deste trabalho, mas principalmente pela amizade sincera que já atravessa décadas – desde as épocas de colégio quando me dava aulas de Biologia. Quanto você contribuiu para minha formação profissional! Admiro-lhe pelo exemplo de ser humano e agradeço-lhe pela confiança.

À minha mãe, Marivalda Cruvinel, e ao meu pai, Antônio de Pádua, pelo apoio, amor, incentivo e sacrifício, que me permitiram alçar voos maiores. Aos meus familiares pelo apoio e compreensão, que sempre poderei contar.

Aos meus co-orientadores, professores Adilson Donizeti Damasceno, da UFG e Márcia Marques Jericó, da Faculdade Anhembi / Morumbi, pelas orientações e sugestões na parte experimental deste trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, EVZ-UFG pelo apoio e oportunidade imensuráveis.

Aos professores Emmanuel Arnhold, da UFG, e Odilon José de Oliveira Neto, da UFU, pela atenção e enorme contribuição na parte estatística desta Dissertação.

A minha amiga e colega do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal doutoranda Saura Nayane de Souza pela imensurável colaboração na execução do projeto, não medindo esforços para me ajudar em todas as etapas experimentais, contribuindo muito para a realização deste trabalho.

A querida professora Naida Cristina Borges, Diretora do Hospital Veterinário da UFG, pela amizade, orientações e permissão do uso do Hospital para realizar parte do projeto.

A minha amiga Rejane Guerra Ribeiro, professora da Universidade de Rio Verde – UNIRV, pela colaboração na realização dos exames

ultrassonográficos, pela força, companheirismo, e principalmente por me alegrar em todos os momentos.

A professora Vivian Alonso, ex-diretora da Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade de Rio Verde – UNIRV, pelo apoio concedido.

As professoras Márcia Mery Kogika – FMVZ/USP e Celina Tie Nishimori Duque – EVZ/UFG pela disponibilidade em participarem como membros da banca examinadora desta dissertação.

Aos colegas do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal Juliana Job Seródio, Liliane Aparecida Benatti, Andréia Vítor Couto do Amaral, Roberta Dias da Silva e Marcos Fernando Oliveira Costa, pela imensa colaboração na realização deste trabalho.

Aos colegas veterinários do Hospital Veterinário da UFG Ana Paula Araújo, Andria de Melo Bogoevich, Juliana Aparecida Silva, Ângela Moni Fonseca, Fernanda Maria Ozelim, Mariana Brito Lobo, Thais Domingos, Tânia Alkmin Beda, Juan Carlos Duque Moreno pela grande boa vontade demonstrada em auxiliar no projeto.

Aos funcionários do Laboratório de Patologia Clínica do HV/UFG, Wesley Francisco Neves e Helton Freires Oliveira pela colaboração na parte experimental do projeto.

A funcionária responsável pelo Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Rio Verde - UNIRV, Marivanda Santos Pereira pela amizade e imenso auxílio nas análises laboratoriais.

Ao amigo professor Deliomar Emídio Martins da FAI (Faculdade de Iporá) pelo auxílio na parte escrita da Dissertação.

As minhas queridas ex-alunas da Universidade de Rio Verde – UNIRV, Virgínia Gouvêa da Silva, Arilene Cândida Gonçalves, Débora Delfino Duarte e Cássia Arruda Oliveira, pela valiosa contribuição na etapa inicial do projeto, referente ao levantamento do diabetes canino junto às clínicas veterinárias de Goiânia e Rio Verde.

A todos os proprietários dos 31 cães que participaram do projeto, pela disponibilidade em contribuir com a Ciência.

Aos colegas veterinários: Alcione Nunes, Alberto Guerra, Murici Segato, Andiara Martins, Suzanne Santos, Mirian Peres Borges, João Fidélis (*in memoriam*), Washington, Ronaldo Medeiros, Valéria S. Souza, Bárbara

Hess, Roseane Stecca, Andréa Cintra, Bruno Grasso e Tiago Marques por confiarem seus pacientes e suas clínicas ao projeto, pela boa vontade e enorme contribuição que deram à Ciência.

A Royal Canin pelo patrocínio concedido, doando as rações específicas para cães diabéticos.

A todos os colegas do curso de mestrado e funcionários da EVZ/UFG.

Aos animais não poderia deixar de agradecer, pois mesmo em momentos tão difíceis para eles, eu podia enxergar no fundo de seus olhares a certeza de estarem contribuindo com a Evolução. Que Deus os abençoe onde quer que estejam e deposite no coração de cada um meu sentimento de gratidão.

A todos que contribuíram e acreditaram nesse projeto, meus profundos e sinceros agradecimentos. Que Deus abençoe a todos!

"Chico Xavier possuía um lindo cão. Chamava-se Lorde. Era diferente dos outros cães. Conhecia, nas pessoas que visitavam seu dono, quais os bem intencionados, quais os curiosos e aproveitadores. Dava logo sinal, latindo insistentemente ou mudamente balançando a cauda, à chegada de alguém, dizendo nesse sinal se a visita vinha para o bem ou para o mal..."

Chico conta-nos lindos casos sobre seu saudoso cão.

Depois, tristemente, acrescenta:

- Senti-lhe sobremodo, a morte. Fez-me grande falta. Era meu inseparável companheiro de oração. Toda manhã e à noite, em determinada hora, dirigia-me para orar. Lorde chegava logo em seguida. Punha as mãos sobre a cama, abaixava a cabeça e ficava assim em atitude de recolhimento, orando comigo.

Quando eu acabava, ele também acabava e ia deitar-se a um canto do quarto. Em minhas preces mais sentidas, Lorde levantava a cabeça e enviava-me seus olhares meigos, compreensivos, às vezes cheios de lágrimas, como a dizer que me conhecia o íntimo, ligando-se ao meu coração.

Desencarnou. Lembranças... Saudades...

Ah! Sim! Os animais também têm alma e valem pelos melhores amigos!"

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	2
2.1 Histórico e definição do <i>diabetes mellitus</i>.....	2
2.2 Etiologia e classificação do <i>diabetes mellitus</i> em cães.....	2
2.3 Fisiopatologia do <i>diabetes mellitus</i> em cães.....	4
2.4 Fisiopatologia da nefropatia diabética humana.....	5
2.5 Ocorrência do <i>diabetes mellitus</i> em cães.....	7
2.6 Manifestações clínicas do <i>diabetes mellitus</i>.....	8
2.7 Diagnóstico do <i>diabetes mellitus</i> e da doença renal crônica.....	9
2.8 Tratamento do diabetes mellitus em cães.....	13
2.9 Concentração sérica ou plasmática da frutosamina.....	14
2.10 Prognóstico do <i>diabetes mellitus</i> em cães.....	16
2.11 Justificativa.....	17
3 OBJETIVOS.....	18
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	19
4.1 Planejamento do estudo.....	19
4.2 Critério de inclusão e acompanhamento clínico dos animais.....	19
4.3 Delineamento experimental.....	20
4.4 Pressão arterial sistólica.....	21
4.5 Avaliações laboratoriais.....	22
4.5.1 Hemograma e fibrinogênio.....	22
4.5.2 Bioquímica sanguínea e urinária.....	22
4.5.3 Exame de urina.....	25
4.6 Razão proteína/creatinina urinária (RPC).....	26
4.7 Excreção fracional de sódio e potássio.....	26
4.8 Análise estatística.....	26
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
5.1 Avaliação clínica.....	27
5.2 Avaliação laboratorial.....	31
5.2.1 Perfil hematológico.....	31
5.2.2 Fibrinogênio.....	33
5.2.3 Perfil bioquímico sanguíneo.....	34
5.2.4 Perfil bioquímico urinário.....	40
5.2.5 Exame de urina.....	43
5.3 Avaliação da pressão arterial sistólica.....	47
5.4 Reavaliações clínicas, laboratoriais e da pressão arterial sistólica.....	49
6 CONCLUSÕES.....	51
REFERÊNCIAS.....	52
ANEXOS.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS

Acetil-CoA	Acetil-coenzima A
AGEs	Produtos avançados da glicosilação não-enzimática
AUC	Área sob a curva
BP	<i>Borderline-proteinuric</i> (limite-proteinúrico)
CAD	Cetoacidose diabética
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DMID	<i>Diabetes mellitus</i> insulino dependente
DMNID	<i>Diabetes mellitus</i> não insulino dependente
DM1	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 1
DM2	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2
DR	Doença renal
DRC	Doença renal crônica
ECA	Enzima conversora de angiotensina
EDTA	Ácido etilenodiaminotetraacético
EF	Excreção fracional
EFe	Excreção fracional de eletrólitos
GGT	Gama glutamiltransferase
IDD	<i>Insulin deficiency diabetes</i> (diabetes insulino deficiente)
IEF	Índice de excreção fracional
IGF1	Fator de crescimento semelhante à insulina
IR	Insuficiência renal
IRC	Insuficiência renal crônica
IRD	<i>Insulin resistance diabetes</i> (diabetes insulino resistente)
IRIS	Sociedade Internacional de Interesse Renal
ITU	Infecção do trato urinário
KDOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
NP	Não-proteinúrico
ON	Óxido nítrico
Pr	Proteinúrico
PAS	Pressão arterial sistólica
PTH	Paratormônio
PU/CU	Razão proteína:creatinina urinária
PU/PD	Poliúria / Polidipsia
RPC	Razão proteína:creatinina urinária
TFG	Taxa de filtração glomerular
VLDL	<i>Very low density lipoprotein</i> (proteína de muito baixa densidade)

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 Procedimento de mensuração de pressão arterial.....	21
FIGURA 2 Divisão em grupos dos 31 cães diabéticos estudados: G1 (cães sem DR e/ou sem IR), G2 (cães com ITU) e G3 (cães com DR no estádio 1).....	28
FIGURA 3 Índice de proteinúria urinária obtido utilizando o escore de gravidade da lesão renal observada no exame de urina de rotina, nos grupos G1, G2 e G3.....	45

LISTA DE QUADROS

QUADRO	Predisposição racial ao DM.....	08
1		
QUADRO	Concentrações de frutosamina em cães saudáveis e	
2	diabéticos.....	15
QUADRO	Escore de gravidade da lesão renal observada na urinálise	
3	de rotina.....	25

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Frequência absoluta e relativa dos sintomas e sinais clínicos observados em cães ($n = 31$) com DM, 2012.....	29
TABELA 2	Perfil do eritrograma dos cães dos grupos G1, G2 e G3, com valores de média, desvio-padrão (DP), mediana, coeficiente de variação (CV) e intervalo de confiança (IC), 2012.....	31
TABELA 3	Perfil do leucograma dos cães dos grupos G1, G2 e G3, com valores de média, desvio-padrão (DP), mediana, coeficiente de variação (CV) e intervalo de confiança (IC), 2012.....	33
TABELA 4	Parâmetros de fibrinogênio dos cães dos grupos G1, G2 e G3 com valores de média, desvio-padrão (DP), mediana, coeficiente de variação (CV) e intervalo de confiança (IC), 2012.....	34
TABELA 5	Perfil bioquímico sanguíneo dos cães dos grupos G1, G2 e G3, com valores de média, desvio-padrão (DP), mediana, coeficiente de variação (CV) e intervalo de confiança (IC), 2012.	35
TABELA 6	Parâmetros urinários e de EF de eletrólitos dos cães dos grupos G1, G2 e G3 com valores de média, desvio-padrão (DP), mediana, coeficiente de variação (CV) e intervalo de confiança (IC), 2012.....	40
TABELA 7	Valores médios dos pontos obtidos no escore de gravidade da lesão renal baseados no exame de urina dos grupos G1, G2 e G3, 2012.....	46
TABELA 8	Valores médios dos pontos obtidos no escore de gravidade da lesão renal baseados no exame de urina dos grupos G1, G2 e G3, 2012.....	47
TABELA 9	Parâmetros de PAS dos cães dos grupos G1, G2 e G3 com valores de média, desvio-padrão (DP), mediana, coeficiente de variação (CV) e intervalo de confiança (IC), 2012.....	48

RESUMO

O diagnóstico precoce do *diabetes mellitus* (DM) em cães ou o reconhecimento de complicações possibilitam aumentar a taxa de sobrevida dos animais. Em humanos as complicações renais causadas pelo DM estão bem estabelecidas, diferente dos caninos. Este trabalho objetivou verificar se cães com DM desenvolvem alterações que levam à doença renal (DR). Foram estudados 31 cães diabéticos, que foram divididos em três grupos, em que G1 compreendeu os cães sem DR; G2, com infecção do trato urinário (ITU) e o G3, com DR no estádio 1. A avaliação dos animais constou de anamnese; exame clínico; mensuração da pressão arterial sistólica (PAS) e exames laboratoriais: hemograma, exame de urina, bioquímica sanguínea (fibrinogênio, glicose, uréia, creatinina, proteína total, albumina, globulina, fósforo, cálcio, sódio, potássio, frutosamina e colesterol) e bioquímica urinária (proteína, creatinina, sódio e potássio e determinada a atividade da gama glutamiltransferase - GGT). Estabeleceu-se a razão proteína:creatinina urinária (RPC) e a excreção fracional (EF) de sódio e potássio. Os resultados mostram relação entre DM e DR e as alterações mais relevantes encontradas foram ITU e aumento da RPC, do fósforo sérico, da GGT urinária, do colesterol, do fibrinogênio e da EF de sódio e potássio. E quanto aos sinais clínicos, poliúria, polidipsia, catarata, polifagia, emagrecimento, desidratação e neoplasias. Cães com idade média de nove anos, fêmeas e da raça Poodle são mais predispostos ao DM. Cães que passaram a receber dietas específicas, além da monitoração laboratorial, conseguiram o controle glicêmico e melhoria na qualidade de vida.

Palavras-chave: caninos, diagnóstico precoce, doença renal crônica, nefropatia diabética.

ABSTRACT

Early diagnosis of diabetes mellitus (DM) in dogs or recognition of complications helps to increase the survival rate of animals. In human kidney complications caused by diabetes are well established, unlike canines. This study aimed to determine whether dogs with DM develop changes that lead to renal disease. We studied 31 diabetic dogs, which were divided into three groups, G1 realized that dogs without DR, G2, with urinary tract infection (UTI) and G3, with DR in stage 1. The evaluation consisted of history of animals, clinical examination, measurement of systolic arterial pressure (SAP) and laboratory tests: blood count, urinalysis, blood biochemistry (fibrinogen, glucose, urea, creatinine, total protein, albumin, globulin, phosphorus, calcium, sodium, potassium, fructosamine and cholesterol) and urine biochemistry (protein, creatinine, sodium, potassium and determined the activity of gama glutamiltransferase - GGT). Established the UPC and fractional excretion (EF) of sodium and potassium. The results show relation between DM and DR and the most relevant were found ITU and increase in the UPC, serum phosphorus, urinary GGT, cholesterol, fibrinogen and EF sodium and potassium. About the clinical signs observed polyuria, polydipsia, cataracts, polyphagia, weight loss, dehydration, and neoplasms. Dogs with a mean age of nine years, females, and the Poodle are more predisposed to diabetes. Dogs that have received specific diets, as well as laboratory monitoring, managed glycemic control and improved quality of life.

Keywords: canine, chronic kidney disease, diabetic nephropathy, early diagnosis.

1 INTRODUÇÃO

Somente na segunda metade do século XIX é que o *diabetes mellitus* (DM) passou a ser considerado uma doença endócrina e não renal (EKNOYAN, 2006). De acordo com RAND et al. (2004), o DM é uma das doenças endócrinas mais frequentes que afetam cães e sua prevalência está aumentando.

BROWNLEE et al. (1988) afirmaram que, no homem, a exposição prolongada à hiperglicemia constitui a principal causa para o desenvolvimento das complicações diabéticas. Retinopatia, neuropatia e nefropatia diabética ocorrem com pouca frequência em animais de pequeno porte e os achados clínicos e histopatológicos observados ainda são discutidos (MUÑANA, 1995).

A maioria dos animais com DM apresenta complicações clínicas no momento do diagnóstico da endocrinopatia, como cetoacidose diabética (CAD), cetose sem acidose ou síndrome hiperosmolar não cetótica (NICHOLS, 1997).

KANEKO et al. (1979) relataram a ocorrência de doença renal crônica (DRC) funcional leve em cerca de 60% dos casos de cães diabéticos, e parece não haver nenhuma relação aparente com a gravidade do diabetes. Sobre a nefropatia diabética, NELSON (2009) indicou que deve haver minucioso controle metabólico do estado diabético, manejo conservador da DRC e controle da hipertensão arterial sistêmica.

Há uma carência enorme de informações de cunho científico quanto à epidemiologia e etiopatogenia do DM em cães, o que tem resultado em deficientes protocolos de tratamento e controle. Adicionalmente, em um grande número de casos, o diagnóstico é realizado tarde, quando os problemas crônicos já se instalaram.

Sabendo-se que em humanos as complicações renais causadas pelo DM estão bem estabelecidas e que o mesmo não ocorre com os cães, este estudo teve o propósito de verificar se há desenvolvimento de alterações que levam à doença renal (DR) nessa enfermidade, avaliando-se clínica e laboratorialmente a função renal de cães diabéticos, considerando que a detecção precoce da DR amplia as possibilidades de estabilizar a enfermidade e a expectativa de vida, acompanhada da melhoria na qualidade de vida.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Histórico e definição do *diabetes mellitus*

O DM é uma doença reconhecida desde a antiguidade, pela produção excessiva de urina e como uma doença do trato urinário. "Diabetes" é derivada de sifão, palavra grega que significa "fluxo". Thomas Willis, em 1674, foi o primeiro a diferenciar o diabetes de outras causas de poliúria, pelo "sabor doce" da urina, adicionando o nome "*mellitus*" à doença (do latim: *mellitus* = mel *like*). Em 1815, foi identificada a glicose, porém, o aparecimento desta na urina continuou a ser atribuído à DR até o meio do século XIX (EKNOYAN, 2006).

O DM espontâneo em cães foi descrito pela primeira vez em 1861 em dois relatos de caso (LEBLANC & THIERNESSE, 1861, citados por FALL, 2009). MINKOWSKI (1929), também citado por FALL (2009), informou que os cães foram fundamentais, tanto para a reprodução experimental do DM em cães submetidos à pancreatectomia, em 1889, realizada por Mering e Minkowski, quanto para a descoberta e isolamento da insulina, em 1921, por Banting e Best, estabelecendo claramente o *diabetes* como uma doença endócrina, confirmando o papel do pâncreas na patogênese da doença. A fase do DM como uma doença dos rins estava acabada, mas a relação do *diabetes* como causa de DR, ficou plenamente estabelecida dentro de pouco tempo.

2.2 Etiologia e classificação do *diabetes mellitus* em cães

De acordo com THRALL et al. (2007), o DM é causado por produção insuficiente de insulina ou pelo comprometimento à sua ação em tecidos-alvo, resultando em metabolismo anormal da glicose. Então, o DM ocorre quando há deficiência relativa ou absoluta de insulina, sendo que a relativa está associada com a resistência insulínica e a absoluta com a destruição de células β pancreáticas (RAND et al., 2004). Em humanos, essa destruição normalmente é decorrente de um processo autoimune e está associada a fatores genéticos e

ambientais ainda pouco definidos. Em cães, as causas mais comuns dessa destruição são processos autoimunes e secundários à pancreatite (CATCHPOLE et al., 2005).

Apesar de não haver estudos que comprovem a presença de imunidade celular no DM canino (DAVISON et al., 2005), já foram encontrados anticorpos contra as ilhotas de Langerhans em 50% de um grupo de cães recém diagnosticados com DM (RAND et al., 2004; GALE, 2005; CATCHPOLE et al., 2005; NELSON, 2005). No entanto, ainda não são conhecidos quais os抗ígenos específicos para esta imunidade anti-ilhota e a insulina não parece ser o alvo.

Considerando a causa primária, o DM é classificado em tipo 1 e tipo 2 (DM1 e DM2). E dependendo da severidade da resistência à insulina e/ou do status funcional das células β , ou seja, de acordo com a dependência do animal acometido à insulinoterapia, classifica-se em *diabetes mellitus* dependente de insulina (DMID) e *diabetes mellitus* não dependente de insulina (DMNID). Esses dois sistemas de classificação se sobrepõem, originando confusão a respeito do tipo de DM que acomete os animais (KIRK et al., 1993; THRALL et al., 2007).

Tanto o tipo 1 quanto o 2 são reconhecidos em cães e gatos (KIRK et al., 1993). De acordo com THRALL et al. (2007), o DM1 decorre da destruição imune mediada das células β pancreáticas por mecanismos humorais ou celulares, sendo, então dependentes de insulina. Já o tipo 2, resulta do comprometimento à função das células β , devido a outras causas não relacionadas à destruição imune mediada.

O DM1 é mais prevalente em cães e o DM2 mais comum em gatos. Os DM2 podem ser tanto DMID como DMNID. NELSON (2009) afirmou que ao contrário dos gatos, praticamente todos os cães são DMID no momento do diagnóstico. A etiologia do DMID ou do DM1 não foi caracterizada nos cães, mas sem dúvida é multifatorial, sendo considerados fatores predisponentes: genética, destruição imune mediada das células β pancreáticas, agentes infecciosos, diestro e gestação, doenças insulino-antagônicas (hiperadrenocorticismo ou acromegalia), drogas e obesidade induzindo resistência à insulina e a destruição de células β , secundária à pancreatite (HOENIG & DAWE, 1992; CATCHPOLE et al., 2005).

CATCHPOLE et al. (2008) defenderam que a DM canina deve ser classificada de acordo com a patogênese da doença e não consoante a resposta clínica ao tratamento com insulina. Os autores sugerem a classificação em diabetes com deficiência de insulina (IDD, *insulin deficiency diabetes*) e diabetes com resistência à insulina (IRD, *insulin resistance diabetes*). Relatam ainda que em Medicina Veterinária, não existem critérios internacionalmente aceitos para a classificação do DM.

2.3 Fisiopatologia do *diabetes mellitus* em cães

Para THRALL et al. (2007), a glicemia é controlada pela interação de vários fatores: tempo após a última refeição, influência hormonal e uso de glicose pelos tecidos periféricos. Segundo EILER (2006), a hiperglicemia causada pela deficiência de insulina resulta, primariamente, na utilização tecidual diminuída de glicose.

De acordo com THRALL et al. (2007), a insulina reduz a glicemia pelo estímulo à absorção de glicose no fígado, no músculo esquelético e na gordura; pela inibição da gliconeogênese hepática e pela facilitação do armazenamento hepático de glicogênio. A insulina também acelera a conversão de glicose em gordura, antecipa a oxidação de glicose e promove a síntese de proteína e glicogênio no músculo.

A resistência ou a insuficiência insulínica provoca a diminuição da utilização da glicose, dos aminoácidos e dos ácidos graxos pelos tecidos, acelera a glicogenólise e a gliconeogênese hepáticas, provocando assim hiperglicemia, que aumenta mais à medida que o animal se alimenta. A glicose, sendo uma molécula pequena, é filtrada pelo glomérulo renal e reabsorvida em seguida pelos túbulos renais (PETRIE, 2004).

Em cães, quando a concentração de glicose sérica excede 180 a 220 mg/dL, a capacidade das células tubulares renais de reabsorverem a glicose pelo filtrado glomerular é extrapolada. Esse mecanismo resulta em glicosúria (FELDMAN & NELSON, 2004; NELSON, 2009).

Durante as fases iniciais de diabetes, no homem, antes do surgimento da microalbuminúria, uma série de alterações ocorre no rim: hipertrofia glomerular, hiperplasia, mudanças na matriz extracelular (ABRASS, 1984) e aumento na taxa de filtração glomerular (TFG) (ANDERSON & BRENNER, 1988; HOSTETTER, 1990).

Na medicina humana, DM, hipertensão e nefropatia são frequentemente associadas, embora ainda não esteja claro se hipertensão é a consequência ou a causa da nefropatia diabética (MAZZI et al., 2008). Em cães, estas relações têm sido pouco estudadas e a hipertensão tem sido associada a várias doenças (BODEY & MICHELL, 1996).

Para o homem, o DM é a principal enfermidade que necessita, no seu tratamento, de hemodiálises e transplantes renais (KIRSZTAJN, 2007). Por outro lado, sabe-se que a DRC nos caninos tem como principal causa as glomerulopatias primárias (WARE, 2006).

2.4 Fisiopatologia da nefropatia diabética humana

No homem com DM1, a DR tem um curso previsível. Inicia-se pela microalbuminúria, geralmente associada a hipertensão, evolui para síndrome nefrótica e termina em insuficiência renal (IR) ou morte. A proteinúria persistente é o sinal laboratorial mais importante da nefropatia diabética humana, sendo detectável aos 14 a 19 anos após o início do diabetes (REDDI & CAMERINI-DAVALOS, 1990).

Como a microalbuminúria representa a etapa inicial da DRC, tornou-se indispensável o estudo dos principais fatores responsáveis pelo controle do fluxo transglomerular de proteínas. Alterações metabólicas próprias do DM na permeabilidade da membrana basal dos capilares glomerulares, alterando a barreira "carga e tamanho-seletividade", que podem modificar a síntese dos glicosaminoglicanos ricos em sulfato de heparan, responsáveis pela carga negativa da membrana basal e que podem impedir a passagem da albumina, também negativa, associada à rarefação de poros que levariam à proteinúria

caracterizam a síndrome nefrótica do diabetes (MYERS et al., 1982; DEEN et al., 1985).

Na fase inicial da nefropatia, devido à elevada quantidade de glicose exercer importante influência no crescimento celular renal e metabolismo da matriz extracelular, como estímulo à biossíntese de colágeno e outras moléculas da matriz, levando à expansão do mesângio glomerular, a nefromegalía ocorre devido à hipertrofia tanto do glomérulo quanto do túbulo intersticial, associada com aumento de superfície, porém sem espessamento da membrana basal glomerular e tubular (OSTERBY et al., 1990; LARKINS & DUNLOP, 1992).

OSTERBY et al. (1990) afirmaram que o espessamento da membrana basal glomerular é uma característica marcante da glomeruloesclerose diabética e que parece ser um processo lento e gradual, que inicialmente pode ser demonstrado pela microscopia eletrônica e posteriormente pela óptica.

O aumento na TFG parece ser devido ao aumento no fluxo plasmático renal, causado por maior redução na resistência da arteriola aferente que na eferente, com consequente aumento no gradiente de pressão hidrostática transcapilar glomerular (HOSTETTER, 1990).

A hiperfiltração glomerular pode se estabelecer por vários mecanismos bem mais complexos resultantes de processos hormonais, como o acúmulo do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) no rim destes animais (WERNER et al., 1990) ou de processos bioquímicos, como o estresse oxidativo, que tem sido proposto para explicar as anormalidades estruturais e funcionais associadas com a exposição prolongada dos tecidos vasculares à hiperglicemia. Com isso observou-se indícios de que a capacidade antioxidante endógena esteja prejudicada nos indivíduos diabéticos, dificultando a remoção dos radicais livres (SANTINI et al., 1997).

Concomitante às alterações estruturais causadas pela hiperglicemia, a associação de hipertensão arterial parece ser um fator de relevante importância no desenvolvimento da nefroesclerose diabética. Quando a nefropatia diabética progride e instala-se a DRC, praticamente 100% destes pacientes tornam-se hipertensos. E cerca de 30% a 50% dos pacientes que tem DM1 por mais de 30 anos apresentarão hipertensão, sendo este subgrupo representado pela grande

maioria que desenvolve nefropatia diabética, diferente do que ocorre com os que não desenvolveram a nefropatia (MOGENSEN et al., 1991).

Segundo TAVERNA (2009), os principais genes estudados na nefropatia diabética correspondem a moléculas envolvidas na ação e metabolismo da glicose, como aldose redutase e receptores dos produtos secundários da glicação e de moléculas associadas ao risco vascular, como a enzima conversora de angiotensina (ECA), o angiotensinogênio e o óxido nítrico sintetase.

Assim, de acordo com REIS et al. (2008) e TAVERNA (2009), as principais vias fisiopatológicas da nefropatia diabética em seres humanos podem ser: ativação da via do poliol, que resulta no acúmulo de sorbitol, metabólito intracelular com grande capacidade osmótica; a via da glicação das proteínas (AGEs) acelerada pela hiperglicemia, em que os rins consistem no principal alvo das lesões; via do estresse oxidativo, apresentando um estado de envelhecimento tissular rápido; a via da disfunção endotelial, levando a desregulação da vasodilatação vinculada a defeitos na ação e/ou produção de óxido nítrico (ON); a via da proteinoquinase C e do diacilglicerol, estimulando as citocinas, os fatores de crescimento e a matriz extracelular; a via da trombogênese: em que o diabético, exibe um importante e permanente estado pró-trombótico.

2.5 Ocorrência do *diabetes mellitus* em cães

O DM é a desordem pancreática mais frequente em cães e gatos e é uma endocrinopatia comum em cães (FELDMAN & NELSON, 2004). A incidência é desconhecida, uma vez que todos os estudos epidemiológicos publicados foram transversais ou hospitalares. Determinadas raças têm sido mais prevalentes, o que implica a existência de fatores genéticos na etiologia (DAVISON et al., 2005).

A predisposição racial ao DM encontra-se descrita no Quadro 1, considerando diferentes estudos.

Ocorre com mais frequência em animais entre quatro e 14 anos, com um pico entre sete e nove anos. As fêmeas são mais afetadas que os machos

(NELSON, 2003). Não foi encontrado nenhum estudo epidemiológico de DM em cães no Brasil.

QUADRO 1 – Predisposição racial ao *Diabetes Mellitus*

Risco	RAND et al. (2004)	FRACASSI et al. (2004)*	DAVISON et al. (2005)	CATCHPOLE et al. (2005)	HERRERA et al. (2007)
Alto risco	Samoieda Poodle Rottweiller	Irish Setter Poodle Yorkshire Terrier English Setter	Labrador Retriever Sem Raça Definida Collie Yorkshire Terrier	Samoieda Terrier do Tibete Cairn Terrier	Keeshond Golden Retriever Poodle Dachshund Schnauzer Beagle Cairn terrier Pinscher
Risco relativamente baixo		Boxer Pastor Alemão Doberman Pinscher	Border terrier Pastor Alemão Springer Spaniel Inglês Boxer	Boxer Pastor Alemão	

*A diferença entre este estudo e os outros pode dever-se à diferente distribuição geográfica das raças e a componentes genéticos diferentes responsáveis pela DMID dentro da mesma espécie (FRACASSI et al., 2004).

2.6 Manifestações clínicas do *diabetes mellitus*

De acordo com NELSON (2009), a gravidade das manifestações clínicas está diretamente relacionada com a gravidade da hiperglicemias. Os cães com DM mostram todos os sintomas clássicos observados em seres humanos, sendo que as principais queixas são geralmente poliúria e polidipsia. FOSTER (1975) relatou que se pode também notar perda de peso, acompanhada de polifagia, bem como dermatopatias, apatia, catarata bilateral e infecções.

O catabolismo proteico promove a perda de peso e atrofia muscular (GRECO, 1997). Também desencadeia comprometimento à utilização da glicose

no centro da saciedade do hipotálamo que, combinado com a perda calórica na forma de glicosúria, resulta em polifagia e perda de peso (GANONG, 2005).

De acordo com POLZIN et al. (2000) e WARE (2006), a probabilidade da progressão para nefropatia é maior no DM1 e o achado do exame físico mais frequente é a desidratação, evoluindo para uremia, caracterizando a natureza polissistêmica da DRC.

2.7 Diagnóstico do *diabetes mellitus* e da doença renal crônica

GRECO (2001) e NELSON (2003) estabeleceram que o diagnóstico de DM necessita da presença de sinais clínicos clássicos, associados a evidente hiperglicemia (no cão saudável a faixa de normalidade da glicose sérica é de 70 a 110mg/dL, em jejum de 12 horas) e glicosúria.

De acordo com NELSON (2009), uma vez estabelecido o diagnóstico de DM, uma avaliação clínico-patológica completa de rotina é recomendada, incluindo hemograma, bioquímica e exame de urina com cultura, para identificar qualquer doença que possa estar causando ou contribuindo para o estado diabético, resultando no DM ou ainda que possa interferir com o tratamento, como por exemplo, a ITU.

Caso o DM se compleique com o surgimento de uma nefropatia, deverão ser utilizados os indicadores clínico-laboratoriais comumente empregados no diagnóstico da DRC, que em cães referem-se à azotemia, hiperfosfatemia, aumento da concentração sérica de paratormônio (PTH), acidose metabólica, anemia não regenerativa, hipercalcemia ou hipocalcemia, isostenúria, proteinúria, hipercolesterolemia, aumento da fosfatase alcalina e ITU (KRONFELD, 1994; POLZIN, 1997).

No cão, ao contrário do que acontece no gato e no homem, não existe hipomagnesemia na DM não complicada. A hipomagnesemia, no homem, é justificada pelo aumento da excreção renal de magnésio. A diurese osmótica e a acidose são ainda associadas a hipermagnesiúria (FINCHAM et al., 2004).

Independente da etiologia da DRC, ela é caracterizada por lesões renais irreversíveis, que podem evoluir progressivamente para insuficiência renal crônica (IRC), falência renal e uremia (POLZIN, 2010).

A proteinúria, na ausência de um sedimento urinário ativo, é um marcador precoce de DR geralmente precedendo a azotemia (CHEW & DiBARTOLA, 1989).

No homem, a definição de DRC é baseada em três componentes: um componente anatômico ou estrutural (marcadores de dano renal); um componente funcional (baseado na TFG) e um componente temporal. Com base nessa definição, seria portador de DRC qualquer indivíduo que, independente da causa, apresentasse TFG diminuída ou com TFG normal associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso, como proteinúria, presente há pelo menos três meses (KDOQI, 2002).

A Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI), patrocinada pela National Kidney Foundation, sugeriu que a DRC deveria ser classificada em estádios baseados na TFG. Proteinúria (ou albuminúria) é apresentada como marcador de dano renal, já que é mais frequentemente utilizada para esse fim; mas outros marcadores de dano renal também podem ser empregados, tais como outras alterações na urina, como a hematúria; imagens ultrassonográficas anormais, como cistos na doença renal policística do adulto, ou alterações histopatológicas vistas em biópsias renais, como alterações glomerulares com ou sem envolvimento túbulo-intersticial (BASTOS & KIRSZTAJN, 2011).

Também de acordo com JOHNSON (2011), a avaliação da excreção de albumina e / ou proteína na urina é um passo fundamental para a detecção precoce e o manejo adequado da DRC.

De acordo com REGO et al. (2001), o método quantitativo mais adequado para a avaliação dos níveis de proteína na urina refere-se à sua determinação em uma amostra de 24 horas. A RPC substitui com vantagens o volume urinário total de 24 horas, já que a creatinina é produzida em uma taxa constante e filtrada livremente. Assim, ao aplicar-se o índice, o efeito do volume de urina sobre a concentração de proteína em uma única amostra é anulado. A condição para realização dessa relação é o sedimento urinário estar inativo.

A classificação da proteinúria baseia-se em critérios temporais (transitória e permanente) e anatômicos (pré-renal, renal e pós-renal) (REGO et al., 2001).

Cães hígidos apresentam $RPC < 0,5$; sendo valores entre 0,5 e 1,0 questionáveis e indicativos de proteinúria renal de origem ou glomerular ou tubular; os valores entre 1,0 e 2,0 são mais indicativos de lesão tubular; a $RPC > 2,0$ indica doença glomerular, sendo que nos casos de glomerulonefrite ou amiloidose é maior que 3,0 (REGO et al., 2001; WALLACE, 2001; GRAUER, 2005). JACOB et al. (2003) avaliaram a RPC de 45 cães e demonstraram que cães com DRC que apresentaram $RPC > 1,0$ apresentaram maior risco de desenvolver crise urêmica do que cães com DRC com $RPC < 1,0$.

O homem normal geralmente excreta quantidades muito pequenas de proteína na urina. O aumento persistente da excreção de proteína é normalmente um marcador de dano renal. A excreção de tipos específicos de proteínas, tais como albumina ou de baixo peso molecular, globulinas, depende do tipo de doença renal, que está presente. Aumento da excreção de albumina é um marcador sensível para a DRC devido à diabetes, doença glomerular e hipertensão (KDOQI, 2002).

Segundo LESS et al. (2005), proteinúria renal persistente geralmente indica a presença de DRC, que, por vezes, é uma doença progressiva, a sua detecção identifica cães que apresentam risco aumentado para a saúde. Assim, o teste de urina que vai detectar proteinúria deve ser um componente das avaliações clínicas dos cães sob todas as circunstâncias, alertando os veterinários para também executar avaliações hematológicas e bioquímicas séricas. No mínimo, este teste deve consistir de uma análise de urina completa, que inclui um teste semi-quantitativo para proteínas, e positiva deve ser devidamente acompanhado com mais testes. A resposta apropriada para proteinúria renal persistente depende da magnitude da proteinúria e do estado do paciente.

De acordo com CHEW & DiBARTOLA (1989), a proteinúria pré-renal é resultado da saturação dos rins com grandes quantidades de proteínas capazes de escapar a barreira glomerular, como por exemplo: na toxicidade por cebola, por paracetamol, por cobre, na anemia hemolítica autoimune, na erliquiose, na

polimiosite, dentre outros. Segundo OSBORNE & FINCO (1995), a proteinúria de origem renal decorre de alterações na barreira glomerular, que causam a passagem de uma quantidade maior de proteínas em direção ao filtrado glomerular, ou da não reabsorção destas proteínas pelos túbulos proximais. A de origem pós-renal resulta da adição de proteína ao longo do trato urinário inferior, proveniente de processos patológicos (como as ITUs), geralmente acompanhada de hematúria e leucocitúria (REGO et al., 2001).

A *International Renal Interest Society* (IRIS, 2009) baseando-se na concentração sérica de creatinina propôs um sistema de classificação da DRC em quatro estádios em cães:

- estádio I – Não azotêmico: a creatinina é menor que 1,4 mg/dL, alguma anormalidade deve ser detectada para se suspeitar que há DR, podendo incluir: inadequada capacidade de concentração da urina, sem causa não-identificável renal, tamanho ou forma do rim anormal confirmado pelo diagnóstico por imagem, proteinúria persistente de origem renal, resultados anormais de biópsia renal;
- estádio II – a creatinina está entre 1,4 e 2,0 mg/dL e o animal apresenta azotemia renal discreta, geralmente com manifestações clínicas leves ou ausentes;
- estádio III – a creatinina está entre 2,1 e 5,0 mg/dL e o animal apresenta azotemia renal moderada devido ao declínio da TFG, manifestações clínicas sistêmicas podem estar presentes;
- estádio IV – a creatinina é maior que 5,0 mg/dL e o animal apresenta sinais clínicos sistêmicos referentes ao quadro de síndrome urêmica.

Ainda de acordo com a IRIS (2009), após o estadiamento baseado na concentração de creatinina, os cães são subdivididos em categorias por meio da mensuração da proteinúria e da pressão arterial. A avaliação dessas duas variáveis é recomendada porque cada uma pode ocorrer separadamente ou em conjunto, em qualquer estádio da DRC, e porque ambas são conhecidos fatores de risco independentes para lesão renal progressiva na medicina humana (ELLIOTT & WATSON, 2009). Segundo GRAUER (2005), a proteinúria persistente foi definida em um consenso comissionado pelo Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária como positiva a cada três urinálises, em intervalos de pelo menos duas semanas. Se os resultados dos testes de triagem para a

proteinúria são persistentemente positivos, a excreção córtico urinária deve ser quantificada. Isso ajuda a avaliar a gravidade da lesão renal e avaliar a resposta ao tratamento ou progressão da doença.

Segundo LESS et al. (2005), em cães, proteinúria persistente renal com valores $RPC > ou = 2,0$ geralmente é devido a doença glomerular renal. Em cães com insuficiência renal, com um valor $RPC > 1,0$ em avaliação inicial está associada com risco aumentado de uremia, morbidade e mortalidade. Além disso, o risco de resultados adversos aumenta à medida que aumenta a proteinúria. Em cães, $RPC > 0,5$ são evidência de proteinúria renal persistente quando são encontrados repetidamente em três ou mais amostras obtidas duas ou mais semanas de intervalo e não pode ser atribuída a uma causa pré-renal ou pós-renal.

Segundo ELLIOTT & WATSON (2009), a avaliação da proteinúria de origem renal por meio da RPC, permite estabelecer para cães a seguinte classificação: não-proteinúrico (NP) – $RPC < 0,2$; limite-proteinúrico (*borderline-proteinuric* – BP) – índice entre 0,2 e 0,5; proteinúrico (P) – índice maior que 0,5. Pacientes nos estádios NP e BP podem ser considerados microalbuminúricos e devem ser monitorados. A pressão arterial sistólica (PAS) está subdividida em quatro estádios: estádio 0 – mínimo risco ($PAS < 150$ mmHg), estádio 1 – baixo risco (entre 150 e 159 mmHg), estádio 2 – risco moderado (entre 160 e 179 mmHg) e estádio 3 – alto risco (maior ou igual a 180 mmHg).

2.8 Tratamento do *diabetes mellitus* em cães

A administração de insulina exógena é a base da terapia de todos os cães afetados. Mesmo os cães diabéticos com funcionamento residual de células β normalmente possuem capacidade secretória de insulina inadequada para permitir o uso de hipoglicemiantes orais (FLEEMAN & RAND, 2001). Além da insulinoterapia, devem ser instituídos exercícios físicos (exceto em pacientes muito magros ou obesos), dieta adequada e tratamento para qualquer distúrbio concomitante (FELDMAN & NELSON, 2004).

Quando houver um apropriado controle glicêmico associado à abolição dos sinais clássicos do DM, o manejo será bem sucedido e mantido (GRAHAM, 2009). Curvas glicêmicas são essenciais para determinar a dose adequada de insulina (BRIGGS et al., 2000).

De acordo com NELSON (2009), na monitoração em longo prazo dos cães diabéticos ou daqueles cães agressivos, excitados ou assustados, ou ainda se houver discrepância entre o histórico, o exame físico e os achados de glicemia, a concentração de glicose no sangue é conhecida por ser pouco confiável, assim a determinação das concentrações séricas da frutosamina deve ser realizada para avaliar o controle glicêmico.

É recomendada a avaliação das concentrações das proteínas glicosiladas em animais diabéticos que se apresentam para a avaliação periódica cada três a quatro meses. Se, na consulta, a história, as alterações de peso, a glicemia e as concentrações de frutosamina apontam para um controle da glicemia adequado, não é necessário recorrer a uma curva glicêmica seriada, ao contrário realiza-se a curva e alterações na insulinoterapia, consoante a avaliação da mesma (COOK, 2007).

A concentração de frutosamina volta a ser avaliada duas a três semanas mais tarde e quando as alterações foram apropriadas, a concentração deve diminuir (PETRIE, 2004).

BROWN (2006) salientou a importância de caracterizar, em cada paciente, a progressão da DR para a instituição do protocolo de tratamento mais adequado.

2.9 Concentração sérica ou plasmática da frutosamina

De acordo com THRALL et al. (2007), frutosamina é um termo geral que se refere a qualquer proteína glicada, constituindo compostos estáveis, não-enzimáticos, resultantes da combinação irreversível de glicose com grupos aminas da albumina e de outras proteínas do sangue.

Como as proteínas séricas têm um tempo médio de vida menor que o da hemoglobina, elas só revelam informação sobre os níveis médios de glicemia

entre uma a três semanas anteriores (GULIKERS & MONROE, 2003; COOK, 2007). Assim, as dosagens de frutosamina permitem uma detecção mais rápida da deterioração do controle da glicemia do que por meio da hemoglobina glicosilada (GULIKERS & MONROE, 2003; PETRIE, 2004).

Também de acordo com NELSON (2009), o grau de glicação dessas proteínas está diretamente relacionado com a glicemia sanguínea. Não é afetada, portanto, por aumentos agudos da glicemia como ocorre com o estresse ou excitação, mas podendo ser afetada pela hipoalbuminemia (<25 g/dL), devido à albumina ser a proteína que mais se incorpora à molécula de frutosamina e pela hiperlipidemia (triglicérides > 1,7mmol/L) (REUSCH & HABERER, 2001).

THRALL et al. (2007) relataram que é possível analisar amostra de soro ou plasma (com heparina ou ácido etilenodiaminotetraacético [EDTA], mas não com fluoreto de sódio). É estável por até duas semanas quando a amostra não estiver hemolisada e for mantida sob refrigeração; se congelada, sua estabilidade é de até dois meses. De acordo com NELSON (2009), a frutosamina é determinada no soro, que deve ser congelado e enviado ao laboratório.

Alguns autores associam concentrações específicas de frutosamina com níveis específicos de controle de glicemia (Quadro 2) (LOSTE et al., 2001; PETRIE, 2004), no entanto, parece haver uma sobreposição das concentrações de frutosamina dos diabéticos descompensados e dos bem controlados (e mesmo de animais saudáveis) o que pode dificultar a interpretação dos resultados (GULIKERS & MONROE, 2003).

QUADRO 2 – Concentrações de frutosamina em cães saudáveis e diabéticos

	Glicemia (mg/dL)	Frutosamina (mol/L)
Não diabético	59,4 - 120,6	187 - 386
Diabético não tratado	288,0 - 4 86,0	325 - 834
Diabético bem controlado	52,2 - 198,0	216 - 474
Diabético controlado	198,0 - 306,0	295 - 528
Diabético mal controlado	306,0 - 576,0	382 - 745

Fonte: PETRIE (2004)

NELSON (2009) ponderou que a frutosamina aumenta quando o controle glicêmico do diabético piora e diminui quando esse controle melhora. Assim as concentrações de frutosamina estão relacionadas com a gravidade da hiperglicemia e com a sua cronicidade (PETRIE, 2004; COOK, 2007).

Baseado em um intervalo de referência de 225 a 365 µmol/L, considera-se um bom controle glicêmico, valores de frutosamina entre 400 e 450 µmol/L. Os valores séricos de frutosamina acima de 450-500 µmol/L são indicativos de controle recente inadequado da glicemia e necessidade de ajustes na dose de insulina e os abaixo de 300 µmol/L são preocupantes em virtude dos períodos de hipoglicemia e sugerem a necessidade de reduzir a dose de insulina (NELSON et al., 2009).

De acordo com PETRIE (2004), as concentrações específicas de frutosamina estão associadas com níveis específicos de controle de glicemia, considerando valores normais de frutosamina para cães diabéticos bem controlados de 216 a 474 mg/dL e de glicose, de 52,2 a 198 mg/dL. Já para diabéticos descompensados, os valores de frutosamina deveriam variar de 382 a 745 mg/dL e os de glicose, de 306 a 576 mg/dL.

Tal como a concentração de hemoglobina glicosilada, as concentrações séricas de frutosamina normais em alguns animais diabéticos refletem só ter ocorrido DM pouco tempo antes do diagnóstico (LOSTE et al., 2001; PETRIE, 2004).

A determinação da frutosamina pode ser adotada para a avaliação do controle glicêmico, a cada três a seis meses, para verificar o efeito do estresse, elucidar discrepâncias entre histórico, exame físico e os exames de glicose sanguínea, e para avaliar as alterações na insulinoterapia (ELLIOT et al., 1999).

2.10 Prognóstico do *diabetes mellitus* em cães

Segundo FELDMAN & NELSON (2004), o prognóstico para cães com diagnóstico de DM depende, em parte, do compromisso do proprietário para tratar a enfermidade, da facilidade na regulação da glicemia, da presença e da reversibilidade das doenças concomitantes, bem como da prevenção das complicações crônicas associadas ao estado diabético, sendo que o tempo médio de sobrevida é de aproximadamente três anos desde o diagnóstico da doença.

A mortalidade de quase 50% dos cães diabéticos estudados por PÖPPL & GONZÁLEZ (2005) entre quatro e nove meses após o diagnóstico

indica ainda que os primeiros seis meses sejam decisivos para o controle da doença (FLEEMAN & RAND, 2005).

Com cuidados apropriados por parte dos proprietários, avaliações regulares por parte do veterinário e uma boa comunicação entre ambos, muitos animais diabéticos podem viver normalmente durante vários anos (FLEEMAN & RAND, 2005; COOK, 2007).

2.11 Justificativa

Por ser a endocrinopatia mais comum em cães, torna-se, premente conhecer mais sobre a doença. Foi verificado se o que ocorre nos seres humanos, com relação à DR, também acontece nos cães, principalmente no que diz respeito aos mecanismos etiopatogênicos da nefropatia diabética, que ainda são desconhecidos nos caninos.

A utilização correta das ferramentas de diagnóstico possibilita a identificação precoce do DM e, consequentemente, a instituição do manejo dietético e do protocolo de tratamento adequados, mantendo a enfermidade estável e aumentando a qualidade e expectativa de vida do cão. Da mesma forma, com a evolução das metodologias de diagnóstico laboratorial é possível e indispensável realizar o diagnóstico precoce de uma possível nefropatia diabética, que uma vez estabelecido, exigiria avaliações clínico-laboratoriais mais precisas e monitoramento periódico, também com a finalidade de promover bem-estar e aumentar a sobrevida dos cães diabéticos.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Verificar se cães com *diabetes mellitus* desenvolvem alterações que levam à doença renal.

3.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos consistiram em:

- Avaliar clinicamente o paciente diabético, pela anamnese e exame físico completo, com ênfase para as alterações relacionadas à endocrinopatia e à DR.
- Verificar a PAS do cão diabético em repouso e sem estresse.
- Realizar os seguintes exames laboratoriais: hemograma, bioquímica clínica e urinálise. No plasma foram quantificados o fibrinogênio e a glicose; no soro, uréia, creatinina, proteína total, albumina, globulina, fósforo, cálcio, sódio, potássio, frutosamina e colesterol total. Na urina foram quantificados a proteína, creatinina, sódio e potássio e determinada a atividade da gama glutamiltransferase (GGT). Por meio de equações foram determinadas a RPC e a excreção fracional (EF) de sódio e potássio.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Planejamento do estudo

Foi realizada uma busca de informações sobre a ocorrência de DM em cães junto às principais clínicas veterinárias associadas à ANCLIVEPA-GO (Associação Nacional de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais - Goiás) e nos Hospitais Veterinários da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás - HV/EVZ-UFG e da Universidade de Rio Verde - UNIRV, em registros clínicos a partir de janeiro de 2008, por meio de contatos telefônicos e por e-mail. A partir das informações colhidas, foi feita a seleção dos pacientes com DM, independente de sexo, idade, raça, estádio da doença ou do grau de controle da glicemia e também o contato com os respectivos proprietários.

Os animais selecionados permaneceram com seus donos e sob os cuidados de seus respectivos clínicos veterinários durante a realização do estudo. Eles foram atendidos em locais diversos: em seus domicílios; em Goiânia: no HV/EVZ-UFG e nas clínicas Veterinárias Bicho de Estimação, Dog Center, Plutão e Vira-Lata; em Inhumas, na Clínica Veterinária Cães e Gatos; em Rio Verde: no HV da UNIRV e nas clínicas Veterinárias Agro-Raça, Clinicão, Clube Animal, República dos Bichos, São Francisco e São Lázaro.

Para executar o estudo houve necessidade do consentimento do proprietário do animal e também do Médico Veterinário responsável, que o acompanhava. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFG e recebeu o protocolo 002/11.

4.2 Critério de inclusão e acompanhamento clínico dos animais

Foi usado como critério de inclusão o registro médico de diagnóstico laboratorial de DM, baseado em hiperglicemia (glicose sérica maior que 110 mg/dL em cães em jejum) concomitante com glicosúria (glicose urinária maior que 40 mg/dL) de animais atendidos na rotina das clínicas. A terapia com insulina não excluiu o cão do estudo.

A partir do levantamento da ocorrência de DM, selecionou-se 31 cães diabéticos. Foram realizados anamnese e exame clínico (ficha clínica própria), mensuração da pressão arterial e exames laboratoriais, para diagnosticar o estado geral do paciente e para os cães com DR, realizou-se o estadiamento, de acordo com a concentração sérica de creatinina e sinais clínicos, em estádios I, II, III ou IV, como proposto pela IRIS (2009). Os cães foram acompanhados por 15 meses (novembro de 2010 a janeiro de 2012), exceto os que vieram a óbito. A periodicidade do acompanhamento clínico dos cães seria assim determinada:

- Cães sem DR ou no estádio I da DR: reavaliação a cada 120 dias (todos os cães do experimento estavam aqui enquadrados);
- Cães no estádio II da DR: reavaliação a cada 90 dias;
- Cães no estádio III da DR: reavaliação a cada 60 dias;
- Cães no estádio IV da DR, sem uremia: reavaliação a cada 30 dias;
- Cães no estádio IV da DR, com uremia: reavaliação a cada 15 dias.

4.3 Delineamento experimental

Foi utilizada uma amostragem de conveniência (à medida que os cães foram aparecendo), composta por 31 cães, machos e fêmeas, em diferentes faixas etárias e de diversas raças ou sem raça definida. Os cães diabéticos foram divididos em três grupos de acordo com as características clínicas e laboratoriais apresentadas no momento da inclusão no estudo:

- Grupo G1 ($n = 10$) – compreendeu os cães diabéticos sem doença glomerular e/ou IR. Os cães enquadrados nesse grupo não apresentavam hipertensão, azotemia, leucocitúria, hematúria e proteinúria e apresentavam $RPC < 0,5$.
- Grupo G2 ($n = 9$) - compreendeu cães diabéticos com ITU comprovada pela presença de leucocitúria, hematúria e proteinúria.
- Grupo G3 ($n = 12$) - composto por cães diabéticos com DR no estádio 1, segundo a IRIS (2009). Os cães enquadrados neste grupo não apresentavam azotemia, mas exibiam $RPC > 0,5$ e/ou hipertensão.

4.4 Pressão arterial sistólica

Foi monitorada a PAS na artéria mediana da região palmar do membro torácico por meio de esfigmomanômetro aneróide (marca Premium, fabricante Accumed Produtos Médico-Hospitalares Ltda – Duque de Caxias, Brasil), manguito e aparelho de Doppler vascular (Doppler Vascular Portátil Veterinário Modelo DV 610®, Medmega Indústria de Equipamentos Médicos Ltda – Franca, Brasil). Os manguitos utilizados tinham larguras de aproximadamente 30% a 40% da circunferência do membro no sítio de colocação dos mesmos. O manguito era acoplado na região epifisária proximal do rádio do membro torácico esquerdo e o sensor do Doppler era posicionado na artéria mediana da região palmar do metacarpo para estimar o pulso, fazendo-se prévia tricotomia desta região (Figura 1). Para cada cão foram obtidas, no mínimo, três determinações, sendo registrada a média destas como o valor da PAS. Foram considerados hipertensos os cães com valores de PAS maiores que 160 mmHg, de acordo com o proposto por FINCO (2004).



FIGURA 1 – Procedimento de mensuração da pressão arterial: A. tricotomia da região palmar do metacarpo do membro torácico esquerdo, B. manguito posicionado na região epifisária proximal do rádio, C. Sensor do aparelho de Doppler vascular, D. Doppler vascular, E. Esfigmomanômetro aneróide

4.5 Avaliações laboratoriais

Para a avaliação laboratorial foram realizados hemograma, bioquímica clínica e exame de urina. No plasma foram quantificados o fibrinogênio e a glicose; no soro foram analisadas a uréia, a creatinina, a proteína total, a albumina, a globulina, o fósforo, o cálcio, o sódio, o potássio, a frutosamina e o colesterol total. Na urina foram quantificadas a proteína, a creatinina, o sódio e o potássio e determinada a atividade da GGT. Por meio de equações foram determinadas a RPC e a EF de sódio e potássio.

Para avaliação e acompanhamento dos cães selecionados, amostras de sangue e urina foram colhidas, em jejum alimentar de 12 horas.

As análises foram realizadas no Laboratório Multiusuário do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da EVZ da UFG.

4.5.1 Hemograma e fibrinogênio

Para o hemograma e fibrinogênio foram obtidos 2,0 mL de sangue por venopunção jugular em tubo com EDTA. A contagem das células sanguíneas foi determinada pelo método automático utilizando-se o aparelho BC – 2800 vet (Auto Hematology Analyzer, Mindray® Bio-Medical Electronics Co. Ltda, Shenzhen - Guangdong), adaptado com o cartão próprio de leitura para a espécie canina. Para contagem diferencial de leucócitos foram utilizados esfregaços sanguíneos confeccionados com sangue *in natura* e corados com Leishman. O fibrinogênio foi determinado pela técnica de precipitação no tubo de microhematócrito a 56°C (JAIN, 1993). Esses exames foram realizados no máximo até 8 horas após a colheita do sangue.

4.5.2 Bioquímica sanguínea e urinária

Para as provas de bioquímica sérica foram obtidos 8,0 mL de sangue por venopunção jugular em tubo sem anticoagulante, que foi centrifugado após retração do coágulo. Em seguida, o soro foi dividido em alíquotas, armazenadas em microtubos de polipropileno de 1,5 mL (Eppendorf®, Alemanha) e submetidas ao congelamento (-20° C) até o momento da realização dos exames. Já para a avaliação da glicose foram colhidos 2,0 mL de sangue por venopunção jugular em

tubo com fluoreto de sódio, sendo centrifugado e analisado o mais rapidamente possível, sem ultrapassar 8 horas.

Para a determinação da glicose foi usado reagente comercial (Glicose HK Liquiform Labtest®), em sistema enzimático e fotometria ultravioleta.

A concentração de frutosamina foi determinada no soro congelado sem ultrapassar dois meses, pelo ensaio colorimétrico usando cloridrato de tetrazolium nitroblue.

A quantidade de uréia foi determinada por meio de método enzimático colorimétrico, por reação com a urease e a leitura feita utilizando-se um comprimento de onda de 610 nm. A creatinina sérica foi determinada por método colorimétrico, por reação com o picrato alcalino, sendo realizada a leitura em um comprimento de onda de 510 nm.

A proteína total sérica foi determinada por método colorimétrico, por reação com o biureto, utilizando-se na leitura um comprimento de onda de 510 nm. A albumina foi avaliada por meio de método colorimétrico, por reação com o verde de bromocresol, em um comprimento de onda de 610 nm. As globulinas foram calculadas pela diferença entre o valor de proteína total e albumina.

Os níveis séricos de sódio e potássio foram determinados após a calibração do fotômetro com água destilada (ajustada em zero) e com o padrão ajustado em 140 mmol/L para o sódio e 5 mmol/L para o potássio. As amostras e o padrão foram diluídos em solução de água destilada numa proporção de 1:100.

As amostras de 10 mL de urina foram obtidas, de maneira asséptica, por cistocentese, com os cães em decúbito dorsal. Após palpação da vesícula urinária foi realizada a punção, utilizando-se agulha hipodérmica de 25x7 mm e seringas descartáveis de 10 mL (Becton Dickinson Ind. Cirúrgicas Ltda, Brasil). A urinálise e a determinação da atividade urinária da GGT foram realizadas no máximo dentro de 8 horas após a colheita do material.

Para os demais testes bioquímicos na urina, as amostras foram centrifugadas, subdivididas em microtubos de polipropileno de 1,5 mL (Eppendorf®, Alemanha) e congeladas (- 20°C) até o momento da realização dos exames.

A creatinina urinária foi determinada pelo mesmo método que a sérica e utilizou-se diluição da urina nas proporções de 1:25 sendo os resultados da leitura multiplicados por 25.

A determinação da concentração de proteína urinária foi realizada utilizando-se método colorimétrico, por reação com o vermelho de pirogalol, a uma absorbância de 610 nm.

Os valores urinários de sódio e potássio foram determinados da mesma forma que os séricos. As amostras de urina foram anteriormente diluídas em água destilada nas proporções de 1:11 e posteriormente em 1:100, sendo os resultados da leitura multiplicados por 11.

Para cada metabólito analisado, seja sanguíneo ou urinário, exceto sódio e potássio, foram utilizados reagentes comerciais padronizados (Labtest® - Labtest Diagnóstica S.A., Lagoa Santa-MG), com metodologias cinéticas, enzimáticas ou colorimétricas, em temperatura de 37°C, sendo a leitura realizada em espectrofotômetro semi-automático (Analizador Bioquímico Bio-Plus®, Produtos para Laboratórios Ltda, Barueri-SP).

O sódio e o potássio foram determinados por meio de fotometria de chama (Fotômetro de Chama FC-180 CELM®, Cia Equipadora de Laboratórios Modernos, Barueri-SP), utilizando-se um padrão de calibração específico.

Após a determinação da GGT urinária, o resultado foi calculado segundo DeSCHEPPER et al. (1989), que utilizaram a densidade urinária de 1.025 como fator de correção para o fluxo urinário de uma única amostra colhida de cada animal, por meio da seguinte fórmula:

$$X = \frac{Y \times 25}{Z}$$

No qual: X é a atividade de GGT urinária calculada; Y é a atividade da GGT urinária da amostra e Z corresponde aos últimos dois dígitos da densidade urinária da amostra.

O cálcio sérico foi analisado pelo método colorimétrico, por reação com a púrpura de ftaleína, em um comprimento de onda de 570nm. Os níveis de fósforo sérico foram obtidos por meio de método colorimétrico, por reação com o molibdênio, utilizando-se um comprimento de onda de 640 nm.

O colesterol foi determinado por método enzimático, por reação com a aminoantipirina, em um comprimento de onda de 600 nm.

4.5.3 Exame de urina

A análise da urina compreendeu exame físico, químico e microscópico. Ao exame físico avaliou-se volume, cor, aspecto e densidade. O exame químico consistiu na avaliação do pH, de proteína, glicose, cetonas, bilirrubina, hemácias, hemoglobina, urobilinogênio, nitrito e leucócitos empregando tiras reagentes (Biocolor, Bioeasy Diagnóstica Ltda, Belo Horizonte-MG). No exame microscópico avaliou-se o sedimento quanto aos componentes: hemácias, leucócitos, cilindros, bactérias, leveduras, parasitos, cristais, filamentos de muco e artefatos.

Para realizar a interpretação estatística da sedimentoscopia, usou-se um índice representativo da gravidade da lesão renal observada no exame de urina de rotina. Foram utilizados valores atribuídos a cada componente do exame como descrito no quadro 3 (SOUZA, 2011). O valor final dado a cada cão foi o somatório de pontos de cada item avaliado.

QUADRO 3 – Escore de gravidade da lesão renal observada na urinálise de rotina

Urinálise		Escore
Cilindros	Proteína	+
	Hialinos	+
	Granulosos finos	+
	Granulosos grossos	+
	Epitelial	+
	Hematínico	+
	Leucocítico	+
	Cereos	+
Células	Pélvica	+
	Descamativa	+
	Renal	+
Leucócitos e hemácias		1-5
		6-10
		11-20
		Acima de 20

Fonte: SOUZA (2011)

4.6 Razão proteína/creatinina urinária (RPC)

Os valores obtidos nas mensurações de proteína e creatinina na urina foram aplicados na seguinte fórmula, conforme OSBORNE & FINCO (1995):

$$\text{RPC} = \frac{\text{Proteína total (mg/dL)}}{\text{Creatinina (mg/dL)}}$$

4.7 Excreção fracional de sódio e potássio

A EF de sódio e potássio foi calculada para a avaliação da função tubular, a partir dos resultados obtidos na bioquímica sérica e urinária. A EF, fração de depuração urinária dos eletrólitos em relação à creatinina, foi calculada a partir da fórmula proposta por FLEMING et al. (1991), representada a seguir.

$$\text{EF (\%)} = \frac{E_u}{E_s} \times \frac{Cr_s}{Cr_u} \times 100$$

Na qual: E: eletrólito; Cr: creatinina; _u: urinário; _s: sérico.

4.8 Análise estatística

Após a tabulação dos dados foram avaliados os valores de média, desvio-padrão, coeficiente de variação (CV) e mediana e definidos os valores de intervalo de confiança (IC).

O comportamento das variáveis quanto à normalidade foi verificado pelo teste de Lilliefors. O teste ANOVA foi usado para comparar os dados paramétricos e o teste de Kruskal-Wallis para comparar os dados não paramétricos. Os pós-testes empregados foram Tukey e Student Newman Keuls. As diferenças foram consideradas significativas quando $p <$ ou $= 0,05$. Todos os testes citados foram calculados por meio do programa computacional BIOESTAT 5.0.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Avaliação clínica

A seleção dos animais diabéticos foi criteriosa, preocupação fundamentada no fato de que muitas doenças ou situações estressantes podem acarretar aumento da glicemia e até glicosúria. Portanto, todos os dados dos registros dos animais com diagnóstico de DM foram averiguados.

Quanto ao número de cães utilizados no estudo, a definição da amostra baseou-se na busca ativa destes animais em registros clínicos a partir de janeiro de 2008, junto às principais clínicas veterinárias associadas à ANCLIVEPA-GO e nos HV da UFG e da Universidade de Rio Verde, nos municípios goianos de Goiânia e Rio Verde, determinando-se uma quantidade mínima de animais que permitisse análises estatísticas.

As avaliações clínicas e laboratoriais realizadas para o acompanhamento dos 31 cães diabéticos iniciaram-se em novembro de 2010 e terminaram em janeiro de 2012. Neste período 16 cães vieram a óbito, sendo que em 14 (87,5%) a causa foi a CAD. Considerando as reavaliações, 18 animais (58%) foram submetidos à segunda avaliação e destes, seis (19,35% do total) foram submetidos à terceira avaliação. Isso ocorreu em função dos momentos diferentes em que cada um foi inserido no estudo e também dos óbitos e assim, como não houve a possibilidade dos 31 cães serem reavaliados as médias aqui apresentadas são referentes à primeira avaliação.

A maioria dos cães diabéticos apresentou algum tipo de alteração renal, totalizando 21 cães (67,74%), que formaram os grupos 2 e 3. Dentre as alterações a mais prevalente foi a DR no estádio 1 ($n=12$). A distribuição em grupos pode ser visualizada na figura 2.

A maior parcela dos cães, no momento do diagnóstico do DM, apresentava entre seis e doze anos de idade, com prevalência maior entre sete e onze anos, sendo a idade média de nove anos (NELSON, 2003). Apenas um cão teve diagnóstico antes de um ano de idade, caracterizando o DM juvenil, o que é incomum na clínica Veterinária (HESS et al., 2000).

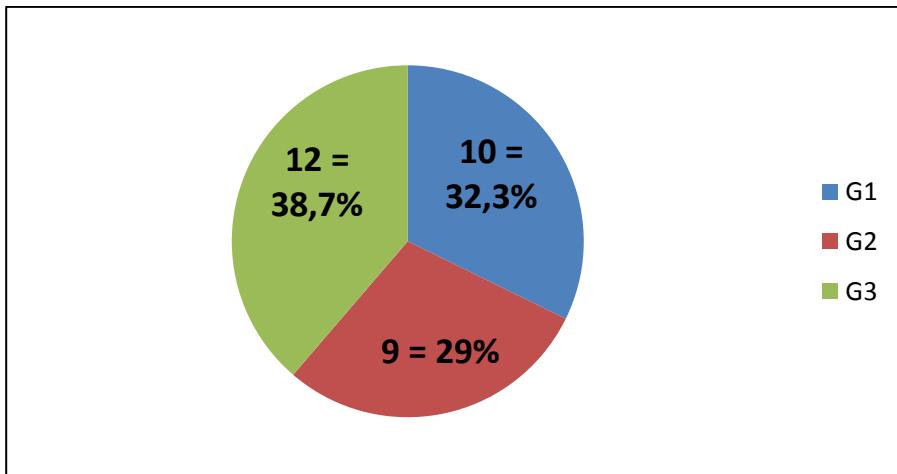


FIGURA 2 – Divisão em grupos dos 31 cães diabéticos estudados: G1 (cães sem DR e/ou sem IR), G2 (cães com ITU) e G3 (cães com DR no estádio 1)

As fêmeas (67,74%) foram mais afetadas que os machos (32,25%), concordando com NELSON (2003) e PÖPPL & GONZÁLEZ (2005), apesar de existirem estudos em que a maior prevalência é de machos (DAVISON et al., 2005).

A raça predominante de cães diabéticos neste estudo foi a Poodle com 38,7%, seguida da raça Pinscher, com 19,35%, depois os sem raça definida (SRD), com 12,9%. Na sequência, o Yorkshire Terrier (6,45%) e as raças Boxer, Bull Terrier, Lulu da Pomerânia, Dachshund, Pastor Alemão, Rottweiller e Labrador participaram com apenas um animal cada (3,22% cada). A maior predominância da DM na raça Poodle também foi relatada por RAND et al. (2004), FRACASSI et al. (2004) e HERRERA et al. (2007).

Todos os cães do estudo eram insulino-dependentes. Os principais sinais clínicos apresentados pelos cães diabéticos estão apresentados na tabela 1 e são similares aos descritos na literatura. De acordo com PETRIE (2004); PÖPPL & GONZÁLEZ (2005) e FLEEMAN & RAND (2005), a história clínica de quase todos os animais diabéticos inclui os sinais clássicos poliúria e polidipsia (PU/PD), polifagia e perda de peso. Nos cães, o estímulo iatotrópico pode ser cegueira súbita, devido à formação de cataratas e, frequentemente, micção dentro de casa (PÖPPL & GONZÁLEZ, 2005).

TABELA 1 – Frequência absoluta e relativa dos sintomas e sinais clínicos observados em cães (n = 31) com DM, 2012

Sinais Clínicos	Frequência	
	Absoluta	Relativa
Poliúria/polidipsia	31/31	100%
Catarata	31/31	100%
Perda de peso	19/31	61,29%
Polifagia	17/31	54,84%
Atrofia muscular	10/31	32,26%
Tumor mamário	9/31	29,03%
Dor à palpação renal	7/31	22,58%
Apatia	6/31	19,35%
Obesidade	6/31	19,35%
Desidratação	5/31	16,13%

A presença de PU/PD foi observada em 100% dos casos. Isso, devido a concentração de glicose sanguínea exceder os valores de 180 a 220 mg/dL, resultando em glicosúria que provoca diurese osmótica, levando a poliúria (PETRIE, 2004). PU/PD pode também ocorrer quando há perda de função de aproximadamente 66% dos néfrons (GRANT & FORRESTER, 2001). A perda de capacidade em concentrar urina e a presença de PU/PD ocorre anteriormente a azotemia, cuja ocorrência se dá apenas quando 75% dos néfrons estão comprometidos (REINE & LANGSTON, 2010).

A presença de catarata também foi observada em 100% dos casos, sendo resultado de DM descompensado. Sua formação está relacionada à singular rota metabólica do sorbitol, pela qual a glicose é metabolizada no cristalino. A alteração estrutural inicial no cristalino consiste de tumefação e degeneração hidrópica das fibras lenticulares. Em fases posteriores, ocorrem agregação e precipitação de macromoléculas das proteínas lenticulares normalmente translúcidas e formação de fendas interfibrilares. Isso resulta em opacidade difusa do cristalino, frequentemente bilateral (CARLTON & McGAVIN, 1998).

A polifagia foi observada em mais da metade dos casos (54,84%). O centro da saciedade na região ventromedial do hipotálamo é responsável pelo controle da sensação de fome, pela quantidade de glicose que ingressa nas células sob a influência da insulina. Como no DM há ausência relativa ou absoluta

de insulina, a glicose não ingressa nestas células, o centro da saciedade não é inibido, e o animal torna-se polifágico, a despeito da presença de hiperglicemia (ETTINGER & FELDMAN, 1997).

Observou-se perda de peso em 61,29% dos cães. A falta de insulina provoca o catabolismo proteico que, contribuindo ainda mais para a hiperglicemia (através da utilização de aminoácidos na gliconeogênese), leva à perda de peso. Justifica-se o emagrecimento também pela mobilização de gorduras, somados a diminuição da glicogeniogênese e lipogênese, além da perda calórica por glicosúria (GRECO, 2004; FLEEMAN & RAND, 2005).

A desidratação, presente em 16,13% dos animais no presente trabalho, ocorreu como consequência principalmente da poliúria. As crescentes concentrações séricas de glicose e corpos cetônicos nos casos de DM resultam em sua excreção na urina, criando diurese osmótica. Além disto, a natureza aniônica dos corpos cetônicos, mesmo num pH urinário ácido, obriga a excreção de íons positivamente carregados, como o sódio e o potássio. A perda urinária de líquidos e sais é importante fator contributivo para a ocorrência da desidratação (ETTINGER & FELDMAN, 1997).

Das 21 fêmeas que participaram do estudo, nove tinham tumor de mama, perfazendo 42,86% das fêmeas e 29,03% do total de animais. Sabendo-se que neoplasia é uma causa reconhecida de ineficácia da insulina ou de resistência à mesma em cães e gatos diabéticos (GULIKERS & MONROE, 2003; PETRIE, 2004; PÖPPL & GONZÁLEZ, 2005) justifica-se o aparecimento aumentado de tumores nos cães diabéticos desse estudo.

Dos 31 cães estudados, seis (19,35%) eram obesos. VEIGA et al., (2008) constataram que os caninos obesos apresentam alta suscetibilidade ao DM, o que foi verificada por maiores valores de colesterol, triglicerídeos, frutosamina, área sob as curvas (AUC) glicêmica e de insulina, relação insulina/glicose e relação AUC insulina/AUC glicose em 31 animais daquele estudo. A maioria dos cães obesos mostrou resistência periférica à ação da insulina, sendo considerados fortes candidatos para o desenvolvimento da síndrome metabólica, alteração ainda pouco estudada na espécie canina.

5.2 Avaliação laboratorial

5.2.1 Perfil hematológico

O eritrograma dos cães dos grupos G1, G2 e G3 e a comparação entre os grupos estão apresentados na Tabela 2.

TABELA 2 – Eritrograma dos cães dos grupos G1, G2 e G3, com valores de média, desvio-padrão (DP), mediana, coeficiente de variação (CV) e intervalo de confiança (IC), 2012

Eritrograma	Grupos	n	Média	DP	Mediana	CV(%)	IC (0,95)
Hemácias ($10^6/\mu\text{L}$)	G1	10	6,35 ^a	0,84	6,12	13,30	5,8 – 6,9
	G2	09	6,03 ^a	1,19	6,18	19,80	5,2 – 6,8
Kruskal-Wallis	G3	12	6,15 ^a	1,09	6,25	17,74	5,5 – 6,8
Hemoglobina (g/dL)	G1	10	14,70 ^a	2,31	14,35	15,73	13,3 – 16,1
	G2	09	13,97 ^a	2,87	13,90	20,58	12,1 – 15,8
ANOVA	G3	12	15,38 ^a	3,37	16,25	21,92	13,5 – 17,3
Hematócrito (%)	G1	10	43,14 ^a	5,81	42,00	13,46	39,5 – 46,7
	G2	09	42,12 ^a	8,17	44,20	19,39	36,8 – 47,5
ANOVA	G3	12	41,92 ^a	6,87	42,75	16,39	38,0 – 45,8
VCM (fL)	G1	10	68,88 ^a	5,98	69,40	8,68	65,2 – 72,6
	G2	09	69,02 ^a	2,39	68,99	3,46	67,5 – 70,5
Kruskal-Wallis	G3	12	68,36 ^a	3,94	67,65	5,76	66,1 – 70,6
HCM (g/dL)	G1	10	23,44 ^a	3,10	24,00	13,24	21,5 – 25,4
	G2	09	23,1 ^a	3,66	23,90	15,82	20,7 – 25,5
ANOVA	G3	12	24,83 ^a	3,03	25,45	12,20	23,1 – 26,5
CHCM (%)	G1	10	34,09 ^a	3,53	33,70	10,36	31,9 – 36,3
	G2	09	33,60 ^a	5,41	34,00	16,11	30,0 – 37,1
ANOVA	G3	12	36,43 ^a	4,18	36,40	11,46	34,1 – 38,8
Plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$)	G1	10	506,90 ^a	313,69	497,50	61,88	312,5 – 701,3
	G2	09	465,67 ^a	269,59	546,00	57,89	289,5 – 641,8
ANOVA	G3	12	488,50 ^a	255,03	535,00	52,21	344,2 – 632,8

VCM – Volume Corpuscular Médio, HCM – Hemoglobina Corpuscular Média, CHCM – Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média

Não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os grupos G1, G2 e G3. Os maiores coeficientes de variação foram observados nas plaquetas.

Os valores de hemácia, hemoglobina, hematócrito e plaqueta nos grupos G1, G2 e G3 estiveram dentro dos valores de referência descritos para a espécie canina. Segundo PÖPPL & GONZÁLEZ (2005) e COOK (2007), o

hemograma, em animais diabéticos sem outras complicações é normal, o que ocorreu nos animais deste estudo. Já no estudo de HERRERA et al. (2007), 90% dos animais ($n=40$ cães) apresentava alterações no hemograma, 47,5% dos quais apresentava anemia, principalmente não regenerativa normocítica e normocrômica, que ocorreu pela redução da produção de eritrócitos e pelas alterações na eritropoiese.

Para os cães deste estudo os valores de plaquetas estiveram dentro da normalidade (grupos G1, G2 e G3). Segundo COMAZZI et al. (2002), exceto para o número aumentado de plaquetas, não são observadas alterações nos parâmetros hematológicos ao comparar cães normais e diabéticos, concluindo que, diferente do que se encontra na literatura para felinos e humanos diabéticos, mínimas são as alterações nas funções eritrocitárias em cães sob insulinoterapia. Já em estudo realizado posteriormente, foi observada anemia devido ao aumento da fragilidade osmótica e do volume corpuscular médio dos eritrócitos em condições de hiperglicemia verificada *in vitro* (COMAZZI et al., 2004).

O leucograma dos cães dos grupos G1, G2 e G3 e a comparação entre os grupos estão apresentados na Tabela 3. Os valores de leucócitos totais estavam dentro da faixa de normalidade em todos os grupos e não diferiram significativamente ($p>0,05$). HERRERA et al. (2007) descreveram que uma leucocitose grave pode revelar a presença de um processo infeccioso ou inflamatório (como pancreatite) e que a presença de neutrófilos tóxicos ou degenerativos ou de desvio à esquerda corrobora a presença de um processo infeccioso como causa da leucocitose.

Os valores de bastonetes encontravam-se acima dos valores de referência descritos para o cão, caracterizando um desvio à esquerda, sendo os valores do grupo G2 superiores em relação aos outros dois grupos, porém sem diferença significativa ($p>0,05$). Animais com DM apresentam resistência diminuída contra infecções bacterianas e fúngicas e frequentemente desenvolvem infecções crônicas ou recorrentes. Esse aumento da suscetibilidade a infecção em pacientes com DM descompensado pode, em parte, ser relacionado a prejuízos nas funções quimiotáticas, fagocíticas, microbicidas e de aderência em neutrófilos polimorfonucleares (CARLTON & McGAVIN, 1998). Outra causa pode ser a presença de glicose no sangue que pode estimular a proliferação de

bactérias e o surgimento de infecções, que leva a um leucograma inflamatório, com leucocitose e desvio à esquerda (MEYER & HARVEY, 1998).

Os valores de segmentados, eosinófilos, linfócitos e monócitos estavam dentro da faixa de normalidade em todos os grupos e não apresentaram diferença significativa ($p>0,05$). Já no estudo de HERRERA et al. (2007), a linfopenia e eosinopenia podiam se justificar pelo estresse, o que acontece frequentemente em diabéticos, principalmente quando se encontram em CAD.

TABELA 3 – Leucograma dos cães dos grupos G1, G2 e G3, com valores de média, desvio-padrão (DP), mediana, coeficiente de variação (CV) e intervalo de confiança (IC), 2012

Leucograma	Grupos	n	Média	DP	Mediana	CV(%)	IC (0,95)
Leucócitos Totais ($10^3/\mu\text{L}$)	G1	10	11.070,00 ^a	4.254,68	11.000,00	38,43	8.433 – 13.707
	G2	09	14.033,33 ^a	7.398,99	13.200,00	52,72	9.199 – 18.867
ANOVA	G3	12	10.975,00 ^a	5.119,50	10.800,00	46,65	8.078 – 13.872
Bastonetes ($/\mu\text{L}$)	G1	10	314,80 ^a	268,77	265,00	85,38	148 – 481
	G2	09	678,44 ^a	664,12	312,00	97,89	245 – 1112
Kruskal- Wallis	G3	12	331,00 ^a	408,73	171,00	123,48	100 – 562
Segmentados ($/\mu\text{L}$)	G1	10	7.148,40 ^a	3.215,05	6.636,00	44,98	5.156 – 9.141
	G2	09	10.426,89 ^a	5.617,17	11.076,00	53,87	6.757 – 14.097
Kruskal- Wallis	G3	12	7.280,42 ^a	2.507,87	7.644,00	34,45	5.861 – 8.699
Eosinófilos ($/\mu\text{L}$)	G1	10	408,40 ^a	342,11	442,00	83,77	196 – 620
	G2	09	289,44 ^a	251,71	156,00	86,96	125 – 454
ANOVA	G3	12	499,50 ^a	495,90	377,50	99,28	219 – 780
Linfócitos ($/\mu\text{L}$)	G1	10	2.311,90 ^a	1.508,57	2.212,00	65,25	1.377 – 3247
	G2	09	2.139,44 ^a	1.746,26	1.635,00	81,62	999 – 3280
Kruskal- Wallis	G3	12	2.407,00 ^a	2.963,42	1.765,00	123,12	730 – 4084
Monócitos ($/\mu\text{L}$)	G1	10	404,00 ^a	404,00	418,00	86,17	188 – 620
	G2	09	499,11 ^a	499,11	598,00	63,52	292 – 706
ANOVA	G3	12	398,33 ^a	324,54	336,50	81,47	215 – 582

5.2.2 Fibrinogênio

Os valores de fibrinogênio (Tabela 4) apresentaram-se dentro dos valores de referência para a espécie canina. A concentração de fibrinogênio dos

grupos G2 ($p=0,04$) e G3 ($p=0,02$) foi significativamente maior que a do grupo G1. Para cães, o valor de normalidade do fibrinogênio é compreendido entre 100 e 500 mg/dL (SCHALM, 1970). O fibrinogênio é considerado uma proteína de fase aguda que se eleva nas primeiras horas após o início da inflamação, entretanto, diferentemente dos bovinos e equinos, nos cães a hiperfibrinogemia de origem inflamatória persiste apenas 24 a 72 horas (VECINA et al., 2006).

Nos cães deste estudo os valores de fibrinogênio foram mais elevados nos animais com algum tipo de enfermidade do sistema urinário (G2 e G3). Em seres humanos a concentração do fibrinogênio está frequentemente elevada no DM, particularmente no tipo 2 e nos pacientes com complicações vasculares. Entretanto, mesmo nos diabéticos tipo1 e naqueles sem complicações vasculares, os níveis do fibrinogênio têm se mostrado elevados (GANDA & AARKIN, 1992). No estudo de PICCIRILLO et al. (2004), porém, não houve diferença nos níveis plasmáticos de fibrinogênio entre os 48 pacientes diabéticos e os 66 não diabéticos. EL KHAWAND et al. (1993) também não observaram níveis de fibrinogênio aumentados em pacientes diabéticos quando comparados aos indivíduos não diabéticos.

TABELA 4 – Parâmetros de fibrinogênio dos cães dos grupos G1, G2 e G3 com valores de média, desvio-padrão (DP), mediana, coeficiente de variação (CV) e intervalo de confiança (IC), Goiânia, 2012

	Grupos	n	Média	DP	Mediana	CV(%)	IC (0,95)
Fibrinogênio (mg/dL)	G1	10	190,00 ^b	87,56	200,00	46,08	136 – 244
	G2	09	427,78 ^a	265,88	400,00	62,15	254 – 601
	G3	12	295,83 ^a	121,47	275,00	41,06	227 – 365

Médias seguidas de letras diferentes, dentro da mesma coluna, diferem estatisticamente pelo teste de Kruskal-Wallis ($p < 0,05$)

5.2.3 Perfil bioquímico sanguíneo

O perfil bioquímico dos cães dos grupos G1, G2 e G3 e a comparação entre os grupos estão apresentados na Tabela 5. Não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os grupos no que se refere aos exames bioquímicos avaliados.

TABELA 5 – Perfil bioquímico sanguíneo dos cães dos grupos G1, G2 e G3, com valores de média, desvio-padrão (DP), mediana, coeficiente de variação (CV) e intervalo de confiança (IC), 2012

Bioquímica sérica	Grupos	n	Média	DP	Mediana	CV(%)	IC (0,95)
Creatinina (mg/dL)	G1	10	0,84 ^a	0,28	0,78	33,46	0,67 – 1,01
	G2	09	0,77 ^a	0,29	0,76	37,05	0,58 – 0,96
Kruskal- Wallis	G3	12	0,75 ^a	0,12	0,76	15,29	0,68 – 0,82
Uréia (mg/dL)	G1	10	37,88 ^a	14,10	35,10	37,23	29,14 – 46,62
	G2	09	40,08 ^a	16,00	38,20	39,92	29,63 – 50,53
ANOVA	G3	12	48,28 ^a	23,74	41,45	49,16	34,85 – 61,71
Proteína total (g/dL)	G1	10	8,13 ^a	1,51	7,95	18,56	7,19 – 9,07
	G2	09	9,21 ^a	2,82	8,00	30,64	7,37 – 11,06
ANOVA	G3	12	9,38 ^a	2,86	9,05	30,51	7,76 – 11,00
Albumina (g/dL)	G1	10	3,56 ^a	0,92	3,15	25,86	2,99 – 4,13
	G2	09	3,63 ^a	1,38	3,89	37,91	2,73 – 4,53
ANOVA	G3	12	3,40 ^a	1,04	3,15	30,62	2,81 – 3,99
Globulina (g/dL)	G1	10	4,57 ^a	1,67	4,20	36,51	3,54 – 5,60
	G2	09	5,58 ^a	3,06	4,39	54,81	3,58 – 7,58
ANOVA	G3	12	5,97 ^a	2,65	5,86	44,40	4,47 – 7,47
Colesterol (mg/dL)	G1	10	310,26 ^a	153,26	257,56	49,40	215,27 – 405,25
	G2	09	366,04 ^a	187,95	355,00	51,35	243,24 – 488,84
ANOVA	G3	12	370,65 ^a	143,13	419,86	38,62	289,67 – 451,63
Cálcio (mg/dL)	G1	10	8,39 ^a	1,02	8,59	12,15	7,76 – 9,02
	G2	09	8,52 ^a	3,52	8,38	41,35	6,22 – 10,82
Kruskal- Wallis	G3	12	9,15 ^a	2,21	9,41	24,16	7,90 – 10,40
Fósforo (mg/dL)	G1	10	4,16 ^a	1,41	4,05	33,93	3,29 – 5,03
	G2	09	5,32 ^a	3,57	4,35	67,18	2,99 – 7,65
Kruskal- Wallis	G3	12	4,62 ^a	2,15	4,30	46,46	3,40 – 5,84
Sódio (mEq/L)	G1	10	121,50 ^a	33,68	134,50	27,72	100,63 – 142,37
	G2	09	133,67 ^a	14,27	138,00	10,68	124,35 – 142,99
Kruskal- Wallis	G3	12	120,92 ^a	26,67	127,00	22,06	105,83 – 136,01
Potássio (mEq/L)	G1	10	4,69 ^a	1,24	4,80	26,41	3,92 – 5,46
	G2	09	4,11 ^a	1,38	4,80	33,56	3,21 – 5,01
Kruskal- Wallis	G3	12	4,23 ^a	1,60	4,70	37,79	3,33 – 5,13
Glicose (mg/dl)	G1	10	312,93 ^a	185,28	303,50	59,21	198,1 – 427,76
	G2	09	238,41 ^a	140,15	256,16	58,79	146,85 – 329,97
ANOVA	G3	12	225,71 ^a	105,62	220,72	46,80	165,95 – 285,47
Frutosamina (mg/dl)	G1	10	252,08 ^a	121,61	233,65	48,24	176,71 – 327,45
	G2	09	233,23 ^a	92,46	176,10	39,64	172,82 – 293,64
Kruskal- Wallis	G3	12	187,90 ^a	98,95	174,60	52,66	131,91 – 243,89

A) Creatinina e uréia

As concentrações médias de creatinina e uréia sérica (Tabela 5) nos grupos 1, 2 e 3 estavam dentro da faixa de normalidade e não houve diferença significativa entre eles ($p>0,05$).

Os valores normais de creatina e uréia observados nos cães diabéticos deste estudo eram esperados, uma vez que mesmo os pacientes com DR, ainda não apresentavam a IR. Para COOK (2007), a concentração sérica de creatinina

e uréia é normal em diabéticos controlados e o aumento destes parâmetros deve-se a IR primária ou uremia pré-renal devido à desidratação.

B) Proteína total, albumina e globulina

As concentrações médias de proteína total nos grupos G1, G2 e G3 (Tabela 5) estiveram entre 8,13 g/dL (G1) e 9,38 g/dL (G3), não havendo diferença significativa entre eles ($p>0,05$). Esses valores encontravam-se acima dos valores de referência descritos para a espécie canina (KANEKO et al., 1997). Nos grupos G1 (40% / n=4), G2 (66,6% / n=6) e G3 (41,66% / n=5) vários cães apresentavam hiperalbuminemia indicando desidratação, comum no DM (MEYER et al., 1995).

Também as concentrações de globulinas estiveram acima dos valores de referência para a espécie em vários animais dos grupos G1 (40% / n=4), G2 (44,4% / n=4) e G3 (75% / n=9), indicando a presença de processo inflamatório crônico, que leva ao aumento das proteínas de fase aguda (ECKERSALL & BELL, 2010).

C) Colesterol

Os valores médios de colesterol encontraram-se acima dos valores de referência descritos para a espécie canina, caracterizando uma hipercolesterolemia, sendo os valores médios dos grupos G2 (366,04 mg/dL) e G3 (370,65 mg/dL) superiores em relação aos outros dois grupos, embora sem diferença estatística ($p>0,05$). No grupo G1 50% dos cães apresentaram hipercolesterolemia, no grupo G2, 66,66% e no grupo G3, 75%.

A hipercolesterolemia dos animais deste estudo foi atribuída ao DM. É frequente encontrar hiperlipidemia e lipemia em animais diabéticos devido ao aumento da concentração sanguínea de triglicérides, colesterol, lipoproteínas, quilomicrons e ácidos graxos livres (HESS et al., 2003; PETRIE, 2004; PÖPPL & GONZÁLEZ, 2005; THOMASON et al., 2007). A insuficiência de insulina provoca a diminuição da atividade da lipoproteína lipase, a enzima responsável por remover os quilomicrons e triglicérides de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL, *very low density lipoprotein*) da circulação (PÖPPL & GONZÁLEZ, 2005; THOMASON et al., 2007).

O grande número de cães com hipercolesterolemia no grupo G3 (75%) pode ter sido ocasionado, além do DM, pela lesão glomerular, concordando com VADEN (2005), que descreveu que as lipoproteínas de baixa densidade podem alterar a função das células mesangiais, aumentando a formação de matriz mesangial e favorecendo o desenvolvimento de glomeruloesclerose. BUEMI et al. (2005) também relataram que a hipercolesterolemia tem sido referida em cães com síndrome nefrótica, forma específica de doença glomerular, e é um achado muito frequente em cães com doenças glomerulares, podendo estar presente em mais de 75% dos casos.

D) Fósforo e cálcio

Os valores médios de fósforo (Tabela 5) dos grupos foram 4,16 mg/dL (G1), 5,32 mg/dL (G2) e 4,62 mg/dL (G3). As concentrações de fósforo dos grupos G1, G2 e G3 estavam dentro da normalidade e não diferiram significativamente entre si ($p>0,05$). Resultados diferentes foram descritos por LAZARETTI et al. (2006), NOTOMI et al. (2006) e MARTÍNEZ & CARVALHO (2010) em estudos comparando cães com IRC e cães saudáveis, isso porque, inicialmente na IRC ocorre queda da reabsorção tubular renal de fósforo mantendo os níveis séricos normais e posteriormente, à medida que a TFG diminui, ocorre elevação na concentração do fósforo sérico e nos níveis de PTH (LAZARETTI et al., 2006).

Nos grupos G2 (22,2% / n=2) e G3 (16,6% / n=2) alguns cães apresentavam hiperfosfatemia, demonstrando que mesmo antes da concentração sérica de creatinina se elevar, sua ponderação pode servir como indicativo da incapacidade renal de excretar o fósforo pelos túbulos, à medida que a TFG vai declinando, corroborando os resultados de CORTADELLAS et al. (2010) e MARTÍNEZ & CARVALHO (2010), em que a avaliação da concentração de fósforo sérico e da excreção renal de fósforo evidenciou déficit da função renal mesmo nos estádios iniciais da DRC, podendo ser empregada como meio para diagnóstico precoce de IR. Nos cães com DR, o hiperparatireoidismo é um achado comum corroborando os relatos em humanos (HSU, 1997; SLATOPOLSKY, 2011).

Os valores médios de cálcio (Tabela 5) não diferiram entre os grupos

G1 (8,39 mg/dL), G2 (8,52 mg/dL) e G3 (9,15 mg/dL) ($p>0,05$), com os valores de G1 e G2 abaixo dos valores de referência (FERREIRA, 2006), caracterizando hipocalcemia, apresentada por vários cães, G1 - 70% (n=7), G2 - 55,5% (n=5) e G3 - 41,7% (n=5), semelhante aos resultados encontrados por HESS et al. (2000b), em que 47% dos cães (n=221) com DM apresentaram hipocalcemia e 52% de 127 cães com CAD exibiram cálcio iônico baixo.

Neste mesmo estudo, cães que não sobreviveram tiveram concentrações de cálcio ionizado mais baixas que aqueles que sobreviveram. Esse cálcio possui um elevado potencial para poder ser usado como indicador de prognóstico. É o cátion mais abundante nos mamíferos, desempenhando funções celulares essenciais e sendo altamente controlado através de mecanismos homeostáticos muito rígidos (CHOI & HWANG, 2008).

Os valores de referência do cálcio total são amplos e variam entre laboratórios, e a variação dos resultados laboratoriais depende da idade, dieta, tempo de jejum antes da recolha, tempo decorrido da recolha à medição e outras diferenças associadas com o método analítico. Os valores normais de referência em cães adultos estão compreendidos entre 9,0-11,5 mg/dL ou 2,2- 3,8 mmol/L (SCHENCK et al., 2006).

E) Sódio e potássio

Os níveis de sódio dos grupos (Tabela 5) foram 121,5 mEq/L (G1), 133,67 mEq/L (G2) e 120,92 mEq/L (G3), e não diferiram estatisticamente entre os grupos ($p>0,05$). Considerando os limites de normalidade preconizados por FERREIRA (2006), que relata valores de sódio entre 128,8 mEq/L a 145,6 mEq/L em cães saudáveis alimentados com teores de 22% de proteína bruta, os valores médios de sódio dos grupos G1 e G3 estavam abaixo dos valores de referência, caracterizando hiponatremia. Apenas o G2 estava dentro do normal. Para LANGSTON (2008), a concentração de sódio sérico pode estar normal, aumentada ou diminuída na IR e para MARTÍNEZ & CARVALHO (2010) a perda da capacidade de manter o balanço de sódio na IRC ocorre quando a TFG cai para menos do que 10% do valor normal.

Os valores médios de potássio (Tabela 5) não diferiram entre os grupos ($p>0,05$), porém G2 (4,11 mEq/L) e G3 (4,23 mEq/L) estavam abaixo dos valores

de referência, caracterizando hipocalemia. NELSON (2005) e GRECO (2004) relataram que os animais com poliúria estão predispostos para hipocalemia severa, enquanto os que se apresentam com oligúria ou anúria estão predispostos para hipercalemia grave. NOTOMI et al. (2006) e SOUZA (2011) relataram hipercalemia na maioria dos cães que apresentavam DRC.

LANGSTON (2008) relatou que múltiplos mecanismos podem contribuir para o desenvolvimento de hipocalemia, incluindo a perda renal associada à poliúria. No estudo, 100% dos cães apresentavam poliúria, pela diurese osmótica, porém apesar de a maioria dos grupos apresentarem valores médios de sódio e potássio abaixo dos valores de referência, caracterizando hiponatremia e hipocalemia, analisando-se individualmente os animais, a minoria era hiponatrêmico e hipocalêmico, 40% e 37,5% do total respectivamente, sendo G1 (30% / n=3 para sódio e 20% / n=2 para potássio), G2 (33,3% / n=3 para sódio e 44,4% / n=4 para potássio) e G3 (50% / n=6 para sódio e 41,6% / n=5 para potássio).

F) Glicose e frutosamina

Os níveis séricos de glicose do grupo G1 (Tabela 5) excederam os valores de referência normais. As médias de frutosamina entre os grupos foram 252,08 mg/dL (G1), 233,23 mg/dL (G2) e 187,90 mg/dL (G3) e as médias de glicose entre os grupos foram 312,93 mg/dL (G1), 238,41 mg/dL (G2) e 225,71 mg/dL (G3) não havendo diferença estatística entre eles ($p>0,05$).

Pode-se considerar que os valores médios de glicose e de frutosamina dos cães deste estudo, independente do grupo em que foram alocados, estavam dentro ou próximos da normalidade, indicando DM controlada, na maioria dos pacientes. Em um estudo realizado por BELTRAME (2011), com 100 cães adultos sadios, machos e fêmeas, os valores sanguíneos médios obtidos para frutosamina foram de 273,51 a 382,29 $\mu\text{mol/L}$, podendo ser adotados como referência. Neste mesmo estudo foram avaliados 19 cães diabéticos e os valores médios obtidos foram para frutosamina 687,0 $\mu\text{mol/L}$ e para a glicose 494,2 mg/dL.

5.2.4 Perfil bioquímico urinário

A) RPC

As médias da RPC nos grupos (Tabela 6) foram de 0,17 (G1), 1,78 (G2) e 1,81 (G3), sendo G2 ($p=0,0008$) e G3 ($p=0,007$) significativamente maiores que o G1. Apesar do grupo G2 apresentar um valor médio maior que 1,0, não podemos considerar como DR em virtude do sedimento estar ativo, pela leucocitúria e hematúria resultantes da ITU.

TABELA 6 – Parâmetros urinários e de EF de eletrólitos dos cães dos grupos G1, G2 e G3 com valores de média, desvio-padrão (DP), mediana, coeficiente de variação (CV) e intervalo de confiança (IC), 2012

Parâmetros urinários	Grupos	n	Média	DP	Mediana	CV(%)	IC (0,95)
RPC	G1	10	0,17 ^b	0,14	0,12	84,68	0,08 – 0,26
ANOVA	G2	09	1,78 ^a	1,21	1,61	67,68	0,99 – 2,57
	G3	12	1,81 ^a	1,73	1,17	95,62	0,83 – 2,79
GGT (UI/L)	G1	10	37,58 ^a	24,91	29,48	66,29	22,14 – 53,02
ANOVA	G2	09	89,64 ^b	87,11	42,50	97,18	32,73 – 146,55
	G3	12	51,79 ^a	34,56	42,50	66,74	32,24 – 71,34
EF de sódio (%)	G1	10	2,63 ^a	3,47	1,75	131,89	0,48 – 4,78
	G2	09	2,72 ^a	2,80	2,55	102,66	0,89 – 4,55
Kruskal-Wallis	G3	12	2,34 ^a	3,65	1,43	156,05	0,28 – 4,40
EF de potássio (%)	G1	10	27,53 ^a	30,21	17,27	109,72	8,81 – 46,25
	G2	09	26,38 ^a	14,37	28,00	54,47	16,99 – 35,77
Kruskal-Wallis	G3	12	22,23 ^a	12,30	23,59	55,32	15,27 – 29,19
pH	G1	10	5,90 ^a	0,46	6,00	7,79	5,61 – 6,19
Kruskal-	G2	09	6,00 ^a	0,75	6,00	12,50	5,51 – 6,49
Wallis	G3	12	6,13 ^a	0,96	6,00	15,62	5,59 – 6,67
Densidade	G1	10	1035,50 ^a	12,99	1038,50	1,25	1027,45 – 1043,55
Kruskal-	G2	09	1024,56 ^a	9,62	1028,00	0,94	1018,28 – 1030,84
Wallis	G3	12	1032,58 ^a	8,26	1030,00	0,80	1027,91 – 1037,25

Médias seguidas de letras diferentes, dentro da mesma coluna, diferem estatisticamente pelo teste ANOVA e pelo teste de Kruskal-Wallis ($p < 0,05$)

O resultado da RPC nos grupos demonstrou a magnitude da proteinúria apresentada pelo grupo G3, confirmando a presença de DR. Este grupo apresentou a maior dispersão em relação à média, cujo CV foi 95,6%.

Verificou-se que 83,3% dos cães deste grupo tinham $RPC > 0,5$ e 50% tinham este índice $> 1,0$. Dos 12 animais deste grupo, 41,6% ($n=5$) tinha $RPC > 2,0$.

As médias apresentadas pelos cães do grupo G1 (sem DR e /ou IR) estavam dentro da normalidade, corroborando os resultados para cães sadios, relatado por REGO (2006) e SOUZA (2011) que encontraram, respectivamente, valores médios de RPC igual a 0,12 e entre 0,12 e 0,18. Para cães com IRC, REGO (2006) encontrou valores médios de RPC igual a 3,5 e SOUZA (2011) valores de 1,53, ambos superiores aos encontrados em cães sadios.

Neste estudo optou-se por considerar anormais os valores $RPC > 0,5$; pois trabalhos demonstraram que valores de RPC em cães sadios variam entre 0,2 e 0,3. Inicialmente eram considerados como normais valores até 1,0; recentemente passou-se a considerar como normais valores menores que 0,5 para cães e 0,4 para gatos, já $RPC > 2,0$ é fortemente sugestiva de enfermidade glomerular (GRAUER, 2007).

B) GGT urinária

As médias da atividade urinária da GGT (Tabela 6) nos grupos foram de 37,58 UI/L (G1), 89,64 UI/L (G2) e 51,79 UI/L (G3). Houve diferença estatística entre os três ($p=0,1$), sendo G2 significativamente maior que G1 ($p=0,08$) e G3 ($p=0,18$). Neste caso o grupo G2 apresentou a maior dispersão em relação a média, cujo CV foi 97,18%. Os grupos G2 e G3 tiveram valores da atividade da GGT urinária maiores que os considerados normais por SOUZA (2011) em cães saudáveis, que foram de 36,93 UI/L a 46,40 UI/L, mostrando que o aumento da GGT urinária possibilita o diagnóstico precoce de lesão renal tubular, sendo excelente marcador de integridade morfológica do túbulo renal. MENEZES et al. (2010) relataram aumento da atividade da GGT urinária em cães tratados ou não com clorpromazina, em decorrência da lesão em células tubulares causada pelo processo de isquemia e reperfusão, apontando médias entre 86,52 UI/L e 115,62 UI/L nos momentos críticos da lesão renal e médias entre 27,52 UI/L e 38,12 UI/L para os períodos sem lesão renal, corroborando os resultados de SOUZA (2011).

C) Excreção fracional de sódio e potássio

As médias dos valores de EF de sódio foram 2,63% (G1), 2,72% (G2) e 2,34% (G3). Esses índices estiveram acima dos valores encontrados por SOUZA (2011), que variaram de 0,44% a 0,89% em cães hígidos. Similarmente aos encontrados por FERREIRA (2006), cujos valores de EF de sódio variaram de 0,36% a 0,50% e aos de BENNETT et al. (2006), que propuseram como referência valores menores ou iguais a 0,72%. Fazendo uma análise individual dos cães deste estudo, apresentaram valores de EF de sódio maiores que 0,5%, 60% dos cães (n=6) do G1, 88,9% (n=8) dos cães do G2 e 91,7% (n=11) dos cães do G3.

As médias dos valores de EF de potássio foram 27,53% (G1), 26,38% (G2) e 22,23% (G3). Esses índices também estavam acima dos valores encontrados em cães saudáveis por SOUZA (2011), que variaram de 9,11% a 11,39%, e por FERREIRA (2006), de 4,19% a 7,62%. BENNETT et al. (2006) propuseram como referência valores menores ou iguais a 12,2%. Também analisando-se individualmente, os cães deste estudo, apresentaram valores de EF de potássio maiores que 7,62%, 100% dos cães (n=9) do G1, 88,9% (n=8) dos cães do G2 e 83,3% (n=10) dos cães do G3.

As concentrações de sódio e potássio no sangue são mantidas dentro de estreita diferença e, para a manutenção da homeostase, grande parte desses eletrólitos é reabsorvida nos túbulos renais (DeMORAIS & CHEW, 1992). Esse mecanismo tubular compensatório é capaz de manter a homeostase de sódio e potássio até estádios tardios de IRC (CHEW & DiBARTOLA, 1989). Nos achados deste estudo, não houve diferença estatística entre os grupos ($p>0,05$), porém as elevações das excreções fracionadas de sódio e potássio indicam que, independente da causa primária da doença renal, glomerunefrite ou ITU, os túbulos renais estavam apresentando grau considerável de disfunção tubular.

BURANAKARL et al. (2007) demonstraram que a excreção fracionada de eletrólitos (EFe) foi mais elevada nos cães azotêmicos, pois quando há diminuição na TFG, o reflexo é o aumento na EFe e, quanto mais alta a EFe, mais defeituoso é o transporte das células tubulares renais, especialmente no túbulo proximal. Os mesmos autores observaram correlação entre creatinina sérica e EFe, sugerindo que a EFe possa ser um bom indicador de grau de redução da

TFG. MARTÍNEZ & CARVALHO (2010) e SOUZA (2011) relatam que a avaliação da excreção renal de Ca, P, Na, e K pode evidenciar déficit da função renal, mesmo nos estádios iniciais da DRC, e pode ser empregada como meio para diagnóstico precoce de IR. Neste estudo, os cães diabéticos, independente de apresentar ou não doença do trato urinário, tiveram elevação da EFe, indicando que no DM outro fator além da doença renal pode alterar a função tubular.

TOLEDO (2001), que estudou o perfil eletroforético de proteínas séricas e urinárias de cães sadios e portadores de IRC, constatou valores de EF de sódio inferiores a 1% nos animais normais (0,40% a 0,56%) e superiores a 7% nos animais doentes (7,24% a 7,79%), refletindo a diminuição da capacidade de conservação da água e de sódio, que se manifesta clinicamente pela poliúria (POLZIN, 2010). No presente estudo, a maioria dos cães apresentou EF de sódio maior que 1% (n=20, 64,5%), no grupo G1, 60% (n=6), no G2, 77,8% (n=7) e no G3, 41,6% (n=7). E uma minoria apresentou EF de sódio maior que 7% (n=4, 12,9%), no G1, 20% (n=2), no G2, 11,11% (n=1) e no G3, 8,33% (n=1) dos cães.

Os índices de EF de sódio e de potássio estavam acima dos valores de referência, e isto pode ser devido a EFe ser uma avaliação da função tubular, permitindo avaliar o grau de absorção ou reabsorção dos túbulos (POLZIN & OSBORNE, 1995), em que a diurese osmótica pode ser a principal causa destas alterações. Como as principais alterações renais em detrimento do DM ocorrem a nível glomerular, a não ser nas fases mais avançadas da DR, tornam-se prementes mais estudos para entender porque a alteração na EF apareceu antes dos demais sinais de DR.

5.2.5 Exame de urina

Ao exame físico da urina, a cor era predominantemente amarelo citrino (64,5% / n=20), ácida (96,7% / n=30) e com sedimento ativo (90,3% / n=28). A maioria dos cães apresentou glicosúria (77,4% / n=24), demonstrando que mesmo sendo insulino-dependentes, a glicemia não estava controlada. Sabe-se que com o aumento da concentração plasmática de glicose, a capacidade das células tubulares renais em reabsorver glicose do filtrado glomerular é excedido, resultando em glicosúria e isto ocorre quando a concentração plasmática de glicose excede 180 a 220mg/dL (BROBST, 1997).

A) Densidade

A densidade urinária média nos diferentes grupos (Tabela 6) foi de 1,035 (G1), 1,024 (G2) e 1,032 (G3). Não houve diferença estatística entre os grupos ($p>0,05$).

A densidade urinária permaneceu com valores dentro da faixa de normalidade citados pela literatura. De acordo com FINCO (1997), em geral, a densidade da urina na maioria das espécies animais oscila entre 1,015 e 1,045, podendo ocorrer valores de até 1,080, em situações de ajuste homeostático. Segundo HERRERA et al. (2007), a densidade urinária de cães diabéticos varia entre 1,020 e 1,052, devido à presença de glicosúria e proteinúria (PÖPPL & GONZÁLEZ, 2005).

Houve dois cães (6,45%) com isostenúria, densidade abaixo de 1,015, ambos do grupo G2 (1,008 e 1,011) e três acima de 1,045 (9,67%). Para REGO (2006), a isostenúria, ou seja, urina com mesma concentração do filtrado glomerular é uma alteração laboratorial frequente em cães com DRC e indica a incapacidade de concentração da urina pelos rins. Segundo McGROTTY (2008), esse achado pode ser uma das primeiras manifestações clínicas da DRC, principalmente em cães. No presente estudo não se observou alterações de densidade urinária no G3, composto por cães diabéticos com DR no estádio 1.

B) pH

Os valores médios de pH nos grupos (Tabela 6) foram de 5,90 (G1), 6,00 (G2) e 6,13 (G3). Os grupos não diferiram estatisticamente entre si ($p>0,05$) e os valores de pH estiveram dentro dos parâmetros de normalidade citados por HENDRIX (2002) que é de 5,2 a 6,8.

C) Proteína

O índice de proteínuria urinária foi obtido utilizando o escore de gravidade da lesão renal observada no exame de urina de rotina. O índice de proteinúria dos grupos G2 ($p=0,016$) e G3 ($p=0,0075$) foi significativamente superior ao dos animais do grupo G1 (Figura 3).

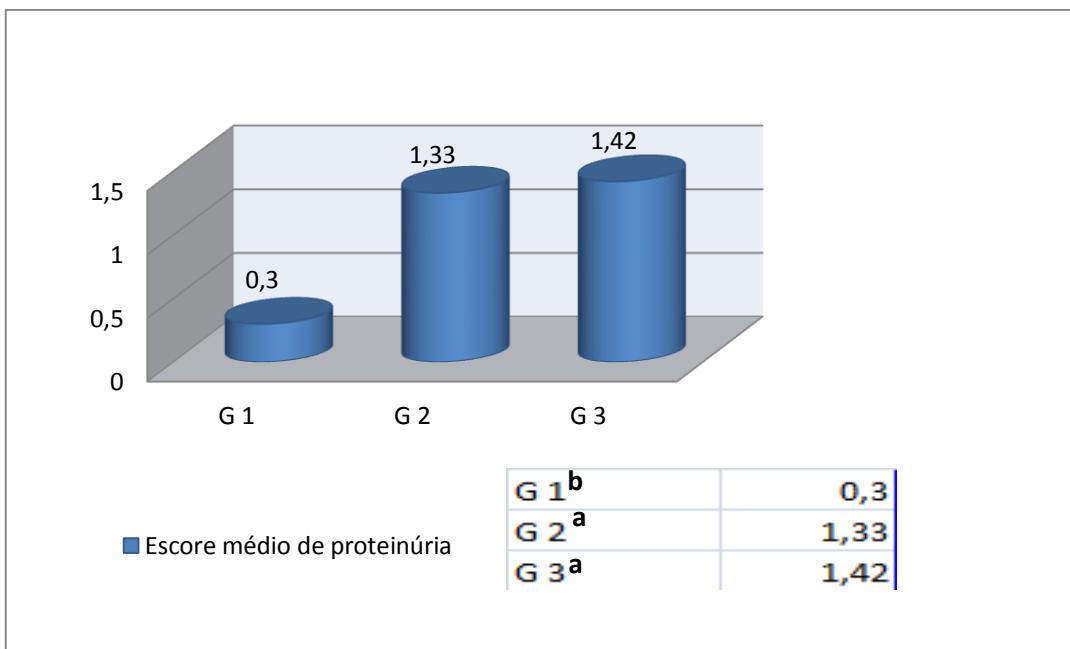


FIGURA 3 – Índice de proteinúria urinária obtido utilizando o escore de gravidade da lesão renal observada no exame de urina de rotina, nos grupos G1, G2 e G3

Médias seguidas de letras diferentes, dentro da mesma coluna, diferem estatisticamente pelo teste de Kruskal-Wallis ($p < 0,05$)

A proteína nos grupos G1, G2 e G3 variou de traços a +++ (500mg/dL). A urina de cães hígidos apresenta ocasionalmente traços ou no máximo + de proteína (KERR, 2003). Houve proteinúria em 64,5% dos casos ($n=20$) e destes, 35% ($n=7$) eram do grupo G2 (com ITU) e 50% ($n=10$) eram do G3 (com DR).

A proteinúria pode ser consequência de infecção das vias urinárias ou de lesão glomerular devido à alteração da membrana basal. Uma vez que as infecções urinárias são muito frequentes, no sedimento da urina devem ser procurados sinais de infecção como leucócitos, eritrócitos, proteínas e bactérias (FLEEMAN & RAND, 2005; COOK, 2007). Houve hematúria (22,6% / $n=7$) e leucocitúria (9,7% / $n=3$) em cães do G2 e bacteriúria em 32,25% ($n=10$) dos cães, sendo 70% ($n=7$) do grupo G2, confirmando a alta incidência de ITU em cães diabéticos (NELSON, 2009).

O aumento da excreção urinária de proteínas de alto peso molecular (>100.000 Da) e de albumina é indicativo de transtorno severo da permeabilidade seletiva glomerular, reabsorção tubular proximal diminuída, ou ambas (TOLEDO, 2001), isso ocorreu no grupo G3, em que mais de 80% dos cães tinham $RPC>0,5$ e 41,6% tinham $RPC>2,0$.

A RPC foi >0,5 em 58% dos 31 animais (n=18), sendo 25,8% (n=8) do G2 e 32,2% (n=10) do G3. Destes 18 cães, 66,7% (n=12) tinham este índice >1,0; 55,5% (n=10) tinham sedimento inativo (todos do G3) e apenas 27,8% dos casos (n=5) sugeriam doença glomerular (RPC>2,0).

D) Cilindros e células

Foi observada em alguns animais a presença de cilindros epiteliais granulares finos e grossos (Tabela 7), porém não foi observada diferença significativa entre os grupos ($p>0,05$).

TABELA 7 – Valores médios dos pontos obtidos no escore de gravidade da lesão renal baseados no exame de urina dos grupos G1, G2 e G3, 2012

Grupos	n	Cilindros finos	Cilindros grossos	Células renais	Células pérvicas	Células vesicais
G1	10	1,40 ^a	2,40 ^a	0,20 ^a	0,10 ^a	0,70 ^a
G2	9	0,89 ^a	1,67 ^a	1,56 ^a	0,44 ^a	1,00 ^a
G3	12	1,67 ^a	1,50 ^a	1,50 ^a	0,75 ^a	1,08 ^a

Os cilindros são formados por mucoproteínas e proteínas (proteína de Tamm-Horsfall e albumina) e podem estar aumentados em doenças que cursam com proteinúria (REINE & LANGSTON, 2010). Segundo DiBARTOLA (1997), os cilindros granulares grossos e finos representam a degeneração de células tubulares acompanhados por precipitação de proteínas plasmáticas filtradas, sendo sugestivos de DR glomerular ou tubular, corroborando os achados deste estudo. Houve cilindrúria em 60% (n=6) dos cães do grupo G1, em 44,4% (n=4) do grupo G2 e em 75% (n=9) do grupo G3.

Em relação à celularidade também não foram observadas diferenças significantes entre os grupos (Tabela 7). As células descamativas foram observadas em todos os grupos. De acordo com DiBARTOLA (1997), as células epiteliais podem ser encontradas no sedimento urinário, mas possuem pouco significado diagnóstico, sendo comuns em amostras coletadas por jatos de urina ou por cateterismo. Já as células renais são pequenas células epiteliais oriundas dos túbulos renais e estão presentes em situações de lesão tubular.

E) Leucócitos e hemácias

A leucocitúria e hematúria do grupo G2 foi significativamente maior que a dos demais grupos (Tabela 8), $p=0,0001$.

TABELA 8 – Valores médios dos pontos obtidos no escore de gravidade da lesão renal baseados no exame de urina dos grupos G1, G2 e G3, 2012

Grupos	n	Leucócitos	Hemácias
G1	10	1,00 ^a	0,90 ^a
G2	9	2,33 ^b	3,22 ^b
G3	12	1,08 ^a	1,08 ^a

Médias seguidas de letras diferentes, dentro da mesma coluna, diferem estatisticamente pelo teste de Kruskal-Wallis ($p < 0,05$)

Na urina de um animal com DM pode-se encontrar glicosúria, cetonúria, proteinúria e bacteriúria com ou sem piúria ou hematúria associados (PETRIE, 2004; PÖPPL & GONZÁLEZ, 2005). Os cães do grupo G2 apresentaram ITU, condizente com sedimento urinário ativo e proteinúria pós-renal, que é geralmente acompanhada de leucocitúria e hematúria (REGO, 2006).

Qualquer distúrbio que prejudique a superfície da mucosa ou a vasculatura do trato urogenital pode permitir o estravazamento das hemácias para o espaço urinário ocasionando a hematúria. As doenças glomerulares podem estar associadas à hematúria em cães e gatos (FORRESTER, 2004). A leucocitúria e a hematúria do grupo G3 foi considerada leve, em que a maioria dos cães (91,7%) apresentou escore de gravidade da lesão renal igual a um, ou seja, não ultrapassando cinco hemácias ou leucócitos por campo.

5.3 Avaliação da pressão arterial sistólica

Os valores médios de PAS entre os grupos foram 113,18 mmHg (G1), 138,43 mmHg (G2) e 152,74 mmHg (G3) (Tabela 9). Houve diferença significativa entre o grupo G1 e os grupos G2 e G3 ($p=0,0116$), em que os valores médios de PAS dos grupos com lesões ou alterações renais foram significativamente maiores que os do grupo sem doença renal (G1). Nenhum dos grupos apresentou valores médios acima de 160 mmHg, que é o valor de referência citado por

FINCO (2004) como hipertensão arterial.

TABELA 09 – Parâmetros de PAS dos cães dos grupos G1, G2 e G3 com valores de média, desvio-padrão (DP), mediana, coeficiente de variação (CV) e intervalo de confiança (IC), 2012

	Grupos	n	Média	DP	Mediana	CV(%)	IC (0.95)
Pressão arterial sistólica (mmHg)	G1	10	113,18 ^b	21,87	118,50	19,33	99,63 – 126,73
	G2	09	138,43 ^a	31,56	141,00	22,80	117,81 – 159,05
	G3	12	152,74 ^a	29,58	150,00	19,37	136,00 – 169,48

Médias seguidas de letras diferentes, dentro da mesma coluna, diferem estatisticamente pelo teste de Kruskal-Wallis ($p < 0,05$).

Foi importante escolher um valor de referência, pois muda de acordo com outros autores, a exemplo de POLZIN (2010), que estabeleceu o valor de 150 mmHg como valor de corte de pressão arterial, se comprovadas evidências extra-renais de lesão hipertensiva; e a faixa de 150 a 180 mmHg como hipertensão limítrofe, mesmo sem complicações extra-renais. Valores de PAS acima de 150 mmHg apresentam risco para o desenvolvimento de lesões de órgãos-alvo, tais como olhos, rins, coração e cérebro (BROWN et al., 2007).

No grupo G1, 40% dos animais ($n=4$) tiveram PAS média >120 mmHg, variando de 125 a 140 mmHg. No grupo G2, 77,8% dos animais ($n=7$) tiveram PAS média > 140 mmHg, variando de 140 a 178,6 mmHg. No grupo G3, 91,6% dos animais ($n=11$) tiveram PAS média >120 mmHg, variando de 123 a 209 mmHg, e destes, 66,7% tiveram PAS média >140 mmHg e 50% dos cães ($n=6$) tiveram PAS média maior ou igual a 160 mmHg, sendo considerados hipertensos.

Segundo REGO (2006), a hipertensão é um achado comum em pacientes diabéticos com microalbuminúria, havendo correlação positiva entre elas. STRUBLE et al. (1998) verificaram hipertensão (PAS >160 mm Hg) em 23 de 50 (46%) cães com DM. Vários destes cães eram também proteinúricos. Em outro estudo, BODEY & MICHELL (1996) relataram que, embora a diferença fosse pequena, a PAS de 31 cães com DM foi significativamente maior do que a de cães saudáveis. A função renal desses cães não foi avaliada. No presente trabalho apenas 25,8% dos cães diabéticos ($n=8$) eram hipertensos (PAS $>$ ou $=160$ mmHg), sendo que a maioria (19,35% / $n=6$) pertenceu ao grupo dos cães com DR (G3).

5.4 Reavaliações clínicas, laboratoriais e da pressão arterial sistólica

À medida que os cães eram inseridos no estudo, realizava-se sua classificação em cães sem DR ou com DR, e para estes, fazia-se o estadiamento proposto pela IRIS (2009) e a partir daí determinava-se a periodicidade do acompanhamento clínico. Todos os cães que participaram do estudo ou não tinham DR ou estavam no estádio I da mesma, assim as reavaliações foram feitas a cada 120 dias. Só não foram reavaliados os cães que vieram a óbito ou que foram inseridos por último (dois cães que entraram no estudo em janeiro de 2012, no grupo G2).

A) Segunda avaliação

Foram submetidos à segunda avaliação 18 animais (58%) e destes, seis (19,35% do total) foram submetidos à terceira avaliação.

Nesta avaliação, seis cães eram do G1 (60%), quatro eram do G2 (45%) e oito, do G3 (67%). Dos seis que eram do G1, cinco permaneceram no mesmo grupo e um cão passou para o G3, devido à hipertensão (PAS = 180 mmHg). Dos quatro cães do G2, dois permaneceram no mesmo grupo (continuavam com ITU), um passou para o G1, recuperando-se da infecção, e outro, apesar de continuar com ITU, passou a ter outra classificação, devido à azotemia (creatinina sérica igual a 3,8 mg/dL), hiperfosfatemia e isostenúria, pertencendo agora ao estádio três da DR. E dos oito animais do G3, três mantiveram a $RPC > 0,5$, continuaram proteinúricos sem ITU, por isso permaneceram no mesmo grupo (G3), dois cães passaram para o G2, pois não se pôde considerar o RPC alto ($> 0,5$) devido a ITU, e três cães passaram para o G1, devido à diminuição da proteinúria ($RPC < 0,5$) em dois animais e em um deles devido o tratamento da hipertensão com inibidor da ECA, diminuiu a PAS de 187 mmHg (primeira avaliação) para 160 mmHg.

B) Terceira avaliação

Na terceira avaliação, dos seis cães que foram reavaliados, um que era do G1 permaneceu neste grupo. Dos dois que eram do G2, um recuperou-se da infecção e passou para o G1 e o outro piorou, passando ao estádio dois da DR,

com azotemia (creatinina sérica igual a 1,5 mg/dL) e isostenúria, e acabou vindo a óbito por sepse uma semana depois. E dos três que eram do G3, dois permaneceram e um, apesar de ter passado para o G1, com $RPC < 0,5$, ainda apresentava outros sinais de DR, como isostenúria e hiperfosfatemia.

Os resultados deste estudo mostraram que existe relação entre diabetes descontrolado e doença renal e que as ferramentas de diagnóstico utilizadas em conjunto permitem identificar e caracterizar a nefropatia diabética nos caninos, revelando a importância da inclusão de exames como, exame de urina, urocultura, avaliação da PAS, análise sérica do fósforo e, principalmente, a quantificação da RPC, para determinar este índice, em exames de rotina.

Desconsiderando os cães diabéticos que tinham ITU, a RPC aumentada no grupo que apresentava DR foi excelente indicador precoce para identificar alterações renais que ainda não são observadas nas determinações séricas de creatinina e uréia. A ponderação do fósforo também se mostrou eficiente como indicativo da incapacidade renal de excretar o fósforo pelos túbulos, mesmo nos estágios iniciais da DRC. Os achados também comprovaram que animais diabéticos com alterações renais apresentam maior possibilidade de desenvolvimento de hipertensão.

É importante relatar que a maioria dos cães que sobreviveram e que passaram a receber dietas específicas para diabéticos, em horários determinados, além do acompanhamento criterioso por meio de exames laboratoriais, conseguiram ter suas glicemias controladas, os sinais clínicos resolvidos, o peso estabilizado e com melhor interação com o ambiente.

6 CONCLUSÕES

Cães com *diabetes mellitus* desenvolvem alterações que predispõem o aparecimento de infecção do trato urinário e/ou doença renal de estádio I. As alterações laboratoriais mais relevantes são leucocitúria, hematúria, leucograma inflamatório, aumento da RPC, do fósforo sérico, da GGT urinária, do colesterol, do fibrinogênio e da excreção fracional de sódio e potássio.

REFERÊNCIAS

1. ABRASS, C. K. Diabetic proteinuria: glomerular or tubular in origin? **American Journal of Nephrology**, Chicago, v. 4, p. 337-346, 1984.
2. ANDERSON, S.; BRENNER, B. M. Pathogenesis of diabetic glomerulopathy: hemodynamic considerations. **Diabetes Metabolism Research and Reviews**, Boston, v. 4, n. 2, p. 163-77, 1988.
3. BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v.33, n.1, p. 93-108, 2011.
4. BELTRAME, O. C. **Padronização da metodologia para determinação das concentrações sanguíneas de hemoglobina glicada e frutosamina em cães saudáveis, diabéticos e sob insulinoterapia**. 2011. 63 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba.
5. BENNETT, S. L.; ABRAHAM, L. A.; ANDERSON, G. A.; HOLLOWAY, S. A.; PARRY, B. W. Reference limits for urinary fractional excretion of electrolytes in adult non-racing Greyhound dogs. **Australian Veterinary Journal**, Brunswick, v. 84; p. 393-397, 2006.
6. BODEY, A. R.; MICHELL, A. R. Epidemiological study of blood pressure in domestic dogs. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 37, p. 116-125, 1996.
7. BRIGGS, C. E.; FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. Reliability of history and physical examination findings for assessing control of glycemia in dogs with diabetes mellitus: 53 cases (1995-1998). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 217, n. 1, p. 48-53, 2000.

8. BROBST, D. F. Pancreatic function. In: KANEKO, J. J.; HARVERY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical biochemistry on domestic animals**. ed. 5; Academic press, San Diego, p. 353-366, 1997.
9. BROWNLEE, M.; CERAMI, A.; VLASSARA, H.; Advanced glycosylation and products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. **The New England Journal of Medicine**, Walthan, v. 318, p. 1315-1321, 1988.
10. BROWN, S. A. Evaluation of chronic renal disease: a staged approach. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, Princeton, v. 21, p. 752-763, 2006.
11. BROWN, S. A.; ATKINS, C.; BAGLEY, R.; CARR, A.; COWGILL, L.; DAVIDSON, M.; EGNER, B.; ELLIOTT, J.; HENIK, R.; LABATO, M.; LITTMAN, M.; POLZIN, D.; ROSS, L.; SNYDER, P.; STEPIEN, R. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 21, p. 542-558, 2007.
12. BUEMI, M.; NOSTRO, L.; CRASCÌ, E.; BARILLÀ, A.; COSENTINI, V.; ALOISI, C.; SOFI, T.; CAMPO, S.; FRISINA, N. Statins in nephrotic syndrome: a new weapon against tissue injury. **Medicinal Research Reviews**, New York, v. 25, n. 6, p. 587-609, 2005.
13. BURANAKARL, C.; ANKANAPORN, K.; THAMMACHAROEN, S.; TRISIRIROJ, M.; MALEERATMONGKOL, T.; THONGCHAI, P.; PANASJAROEN, S. Relationships between degree of azotaemia and blood pressure, urinary protein:creatinine ratio and fractional excretion of electrolytes in dogs with renal azotaemia. **Veterinary Research Communications**, Amsterdam, v. 31, p. 245-257, 2007.
14. CARLTON, W. W.; McGAVIN, M. D. **Patología veterinaria especial de Thomson**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, p. 295-298, 1998.

15. CATCHPOLE, B.; KENNEDY, L. J.; DAVISON L. J.; OLLIER, W. E. R. Canine diabetes mellitus: from phenotype to genotype. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 49, p. 4-10, 2008.
16. CATCHPOLE, B.; RISTIC, J. M.; FLEEMAN, L. M. Canine diabetes mellitus: can old dogs teach us new tricks? **Diabetologia**, New York, v. 48, n. 10, p. 1948-1956, 2005.
17. CHEW, D. J.; DiBARTOLA, S. P. Diagnosis and pathophysiology of renal disease. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**, 3. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, v. 2, p. 1893-1961, 1989.
18. CHOI, Y. C.; HWANG, S. Y. The value of initial ionized calcium as a predictor of mortality and triage tool in adult trauma patients. **Journal of Korean Medicine Science**, Seoul, v.23 , p. 700-705, 2008.
19. COMAZZI, S.; PALTRINIERI, S.; SPAGNOLO, V.; SARTORELLI, P. Some aspects of erythrocyte metabolism in insulin-treated diabetic dog. **Research in Veterinary Science**, London, v. 72, p. 23-27, 2002.
20. COMAZZI, S.; SPAGNOLO, V.; BONFANTI, U. Erythrocyte changes in canine diabetes mellitus: in vitro effects of hyperglycaemia and ketoacidosis. **Comparative Clinical Pathology**, v. 12, p. 199-205, 2004.
21. COOK, A. K. The latest management recommendations for cats and dogs with nonketotic diabetes mellitus. **Journal of Veterinary Medicine**, Berlin, v. 102, n. 9, p. 600-614, 2007.
22. CORTADELLAS, O. ; FERNÁNDEZ DEL PALACIO, M. J.; TALAVERA, J.; BAYÓN, A. Calcium and phosphorus homeostasis in dogs with spontaneous chronic kidney disease at different stages of severity. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 24, n. 1, p. 73-79, 2010.

- 23.DAVISON, L. J.; HERRTAGE, M. E.; CATCHPOLE, B. Study of 253 dogs in the United Kingdom with diabetes mellitus. **Veterinary Record**, London, v. 156, n.15, p. 467-471, 2005.
- 24.DEEN, W. M.; BRIDGES, C. R.; BRENNER, B. M.; MYERS, B. D. Heteroporous cortico glomerular size selectivity: application to normal and nephrotic humans. **American Journal of Physiology**, Bethesda, v. 249, p. 374-389, 1985.
- 25.DeMORAIS, H. S. A.; CHEW D. J. Use and interpretation of serum and urine electrolytes. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)**, Philadelphia, p. 262-274, 1992.
- 26.DeSCHEPPER, J.; DE COCK, I.; CAPIAU, E. Urinary gamma glutamiltransferase and the degree of renal dysfunction in 75 bitches with pyometra. **Research in Veterinary Science**, London, v. 46, p. 396-400, 1989.
- 27.DiBARTOLA, S. P. Abordagem clínica e avaliação laboratorial da afecção renal. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária**. São Paulo: Manole, p. 2355-2373, 1997.
- 28.ECKERSALL, P. D.; BELL, R. Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. **The Veterinary Journal**, London, v. 185, n. 1, p. 23-27, 2010.
- 29.EILER, H. Glândulas endócrinas. In: **Dukes, Fisiologia dos animais domésticos**, 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 577-622, 2006.
- 30.EKNOYAN, G. A history of *diabetes mellitus* – A disease of the kidneys that became a kidney disease. **Journal of Nephrology**, Basel, v. 19, Suppl. 10, p. S71-S74, 2006.
- 31.EL KHAWAND, C.; LAVENNE, E.; JAMART, J. Hemostasis variables in type I diabetic patients without demonstrable vascular complications. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 16, p. 1137-45, 1993.

32. ELLIOT, D. A.; NELSON, R. W.; REUCH, C. E. Comparison or serum fructosamine and blood glycosylated hemoglobin concentrations for assessment of glicemic control in cats and dogs with diabetes mellitus. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 214, n. 12, p. 1794-1798, 1999.
33. ELLIOTT, J.; WATSON, A. D. J. IRIS 2009 **Staging of CKD**. Disponível em www.iris-kidney.com/pdf/IRIS2009_staging_CKD.pdf. Acesso em 14 mai. 2010.
34. ETTINGER, S. J., FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 4. ed. São Paulo: Manole, v. 2, p. 2085-2120, 1997.
35. FALL, T. **Characterization of diabetes mellitus in dogs** [online]. 2009. 70 f. Tese de Doutorado, Acta Universitatis Agriculturae Sueciae v. 45, 2009. Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science Department of Clinical Sciences, Uppsala. Disponível em: http://www.diss-epsilon.slu.se:8080/archive/00002137/02/fall_t_091021.pdf. Acesso em 24 jan. 2010.
36. FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. Diabetes mellitus In: **Canine and feline endocrinology and reproduction**, 3. ed. Philadelphia: Saunders, p. 339-391, 2004.
37. FERREIRA, R. P. **Função renal de cães adultos saudos alimentados com diferentes teores de proteína bruta**. 2006. 81 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Goiás, Goiânia.
38. FINCHAM, S. C.; DROBATZ, K. J.; GILLESPIE, T. N.; HESS, R. S. Evaluation of plasma ionized magnesium concentration in 122 dogs with diabetes mellitus: a retrospective study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 18, p. 612-617, 2004.
39. FINCO, D. R. Kidney function. In: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5. ed. San Diego: Academic Press, p. 441-484, 1997.

40. FINCO, D. R. Association of systemic hypertension with renal injury in dogs with induced renal failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 18, p. 289-294, 2004.
41. FLEEMAN, L. M.; RAND, J. S. Management of canine diabetes. **Veterinary Clinics North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 1, n. 5, p. 855-880, 2001.
42. FLEEMAN, L. M.; RAND, J. S. Beyond insulin therapy: achieving optimal control in diabetic dogs. **Waltham Focus Journal**, v. 15, n. 3, p. 12-18, 2005.
43. FLEMING, S. A.; HUNT, E. L.; RIVIERE, J. E.; ANDERSON, K. L. Renal "clearance" and fractional excretion of electrolytes over four 6-hour periods in cattle. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 52, n. 1, p. 5-8, 1991.
44. FORRESTER, D. S. Diagnostic approach to hematuria in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 34, p. 849-866, 2004.
45. FOSTER, S. J. Diabetes mellitus – a study of the disease in the dog and cat in Kent. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 16, n. 5, p. 295-315, 1975.
46. FRACASSI, F.; PIETRA, M.; BOARI, A.; ASTE, G.; GIUNTI, M.; FAMIGLIERGAMINI, P. Breed Distribution of Canine Diabetes Mellitus in Italy. **Veterinary Research Communications**, Amsterdam, v. 28, p. 339-342, 2004.
47. GALE, E. A. M. Do dogs develop autoimmune diabetes? **Diabetologia**, New York, v. 48, p. 1945-1947, 2005.
48. GANDA, O. P.; AARKIN, C. F. Hyperfibrinogenemia. An important risk factor for vascular complications in diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 15, p. 1245-1250, 1992.
49. GANONG, W. F. **Review of medical physiology**, 22. ed. San Mateo, CA: Mc Graw-Hill Medical. 2005. 928p.

50. GRAHAM, P. A. Diabetes descompensada. In: MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. **Manual de endocrinologia canina e felina**, 3. ed. São Paulo: Roca, cap.12, p. 79-90, 2009.
51. GRANT, D. C.; FORRESTER, S. D. Glomerulonephritis in dogs and cats: glomerular function, pathophysiology, and clinical signs. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, Princeton, v. 23, n. 8, p. 739-747, 2001.
52. GRAUER, G. F. Canine glomerulonephritis: new thoughts on proteinuria and treatment. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 46, p. 469-478, 2005.
53. GRAUER, G. F. Measurement, interpretation, and implications of proteinuria and albuminuria. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 37, p. 283-295, 2007.
54. GRECO, D. S. Endocrine pancreatic emergencies. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, Princeton, v. 19, p. 15-44, 1997.
55. GRECO, D. S. Diagnosis of diabetes mellitus in cats and dogs. **Veterinary Clinics North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 31, n. 5, p. 845-854, 2001.
56. GRECO, D. S. Diabetic ketoacidosis. In MOONEY, C.; PETERSON, M. (Eds.), **BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology**, 3.ed. Quedgeley, Glous: BSAVA, p. 142-149, 2004.
57. GULIKERS, K. P.; MONROE, W. E. Monitoring diabetic dogs, Part 2: Fructosamine and glycosylated hemoglobin concentrations. **Journal of Veterinary Medicine**, Berlin, v. 98, n. 12, p. 1034-1036, 2003.
58. HENDRIX, C. M. **Laboratory procedures for veterinary technicians**. 4. ed. St Louis: Elsevier, 2002. 559p.

59. HERRERA, S. G. J.; VARGAS, R. L. M.; BOUDA, J. Alteraciones en el hemograma y analitos bioquímicos selectos en perros diabéticos: estudio retrospectivo en 40 perros. **Veterinaria México**, Cidade do México, v. 38, n. 1, p. 55-62, 2007.
60. HESS, R. S.; KASS, P. H.; WARD, C. R. Breed distribution of dogs with diabetes mellitus admitted to a tertiary care facility. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 216, p.1414-1417, 2000.
61. HESS, R. S.; KASS, P. H.; VAN WINKLE, T. J. Association between diabetes mellitus, hypothyroidism or hyperadrenocorticism, and atherosclerosis in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Lawrence, v. 17, p. 489-494, 2003.
62. HESS, R. S.; SAUNDERS, H. M.; VAN WINKLE, T. J. Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993 – 1998). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 217, p. 1166-1173, 2000b.
63. HOENIG, M.; DAWE, D. L. A qualitative assay for beta cell antibodies. Preliminary results in dogs with diabetes mellitus. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Athens, v. 32, p. 195-203, 1992.
64. HOSTETTER, T. H. Pathogenesis of diabetic glomerulopathy: hemodynamic considerations. **Seminars in Nephrology**, Philadelphia, v. 10, p. 219-227, 1990.
65. HSU, C. H. Are we mismanaging calcium and phosphate metabolism in renal failure? **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 29, p. 641-649, 1997.
66. INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY - IRIS. **Staging of CKD**. 2009. Disponível em www.iris-kidney.com/pdf/IRIS2009_staging_CKD.pdf. Acesso em: 14 mai. 2010.
67. JACOB, F.; POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; NEATON, J. D.; LEKCHAROENSUK, C.; ALLEN, T. A.; KIRK, C. A.; SWANSON, L. L. Association between initial systolic blood pressure and risk of developing uremic crisis or of

- dying in dogs with chronic renal failure. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 222, n. 3, p. 322-329, 2003.
68. JAIN, N. C. **Essentials of veterinary hematology**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. 417p.
69. JOHNSON, D. W. Global proteinuria guidelines: are we nearly there yet? **Clinical Biochemist Reviews**, v. 32, n. 2, p. 89-95, 2011.
70. KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5. ed. San Diego: Academic Press, 1997. 932 p.
71. KANEKO, J. J.; MATTHEEUWS, D.; ROTTIERS, R. P.; VERMUELEN, A. Renal clearance, insulin secretion and glucose tolerance in spontaneous diabetes mellitus of dogs. **The Cornell Veterinarian**, Cornell, v. 69, n. 4, p. b375-383, 1979.
72. KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. **American Journal Kidney Disease**, New York, v.39; Suppl. 2: S1-S246, 2002.
73. KERR, M. G. **Exames laboratoriais em medicina veterinária – bioquímica clínica e hematologia**. 2. ed., São Paulo: Roca, 2003, 421p.
74. KIRK, C. A.; FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. Diagnosis of naturally acquired type-1 and type-2 diabetes mellitus in cats. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 54, n. 3, p. 463-467, 1993.
75. KIRSZTAJN, G. M. **Campanha de prevenção de doenças renais da SBN**. Mar/2007. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Disponível em: <http://www.sbn.org.br/previna/crescimento.htm>. Acesso em: 28 fev. 2010.
76. KRONFELD, D. S. Dietary management of renal senescence and failure in dogs. **Australian Veterinary Journal**, Brunswick, v. 71, n. 10, p. 328-331, 1994.

77. LANGSTON, C. Managing fluid and electrolyte disorders in renal failure. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 38, p. 677-697, 2008.
78. LARKINS, R. G.; DUNLOP, M. E. The link between hyperglycaemia and diabetic nephropathy. **Diabetologia**, New York, v. 35, p. 499-504, 1992.
79. LAZARETTI, P.; KOGIKA, M. M.; HAGIWARA, M. K.; LUSTOZA, M. D.; MIRANDOLA, R. M. S. Concentração sérica de paratormônio intacto em cães com insuficiência renal crônica. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 58, n. 4, p. 489-494, 2006.
80. LOSTE, A.; MARCA, M. C.; PÉREZ, M.; UNZUETA, A. Clinical value of fructosamine measurements in non-healthy dogs. **Veterinary Research Communications**, Amsterdam, v. 25, n. 2, p. 109-115, 2001.
81. MARTÍNEZ, P. P.; CARVALHO, M. B. Participação da excreção renal de cálcio, fósforo, sódio e potássio na homeostase em cães saudáveis e cães com doença renal crônica. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 10, p. 868-876, 2010.
82. MAZZI, A.; FRACASSI, F.; DONDI, F.; GENTILINI, F.; FAMIGLI BERGAMINI, P. Ratio of urinary protein to creatinine and albumin to creatinine in dogs with diabetes mellitus and hyperadrenocorticism. **Veterinary Research Communications**, Amsterdam, v. 32, Suppl 1: S299-S301, 2008.
83. McGROTTY, Y. Diagnosis and management of chronic kidney disease in dogs and cats. **Companion Animal Practice**, Santa Barbara, v. 30, p. 502-507, 2008.
84. MENEZES, L. B.; FIORAVANTI, M. C. S.; SILVA, M. S. B.; FRANCO, L. G.; SALES, T. P.; ANDRASCKO, M. M.; VEADO, J. C. C.; ARAÚJO, E. G. Avaliação do efeito da clorpromazina sobre a função renal de cães submetidos à isquemia e reperfusão. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 2, p. 108-114, 2010.

85. MEYER, D. J.; COLES, E. H.; RICH, L. J. **Medicina de laboratório veterinária. Interpretação e diagnóstico.** São Paulo: Editorial Roca, 1995. 308p.
86. MEYER, D. J.; HARVEY, J. W. **Veterinary laboratory medicine: interpretation and diagnosis.** 2. ed. USA: Saunders Company, 1998. 392p.
87. MOGENSEN, C. E.; HANSEN, K. W.; PEDERSEN, M. M.; CHRISTENSEN, C. K. Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 14, Suppl. 4, p. 13-26, 1991.
88. MYERS, B. D.; WINETZ, J. A.; CHUI, F.; MICHAELS - Mechanisms of proteinuria in diabetic nephropathy: A study of glomerular barrier function. **Kidney International**, Malden, v. 21, p. 633-641, 1982.
89. MUÑANA, K. R. Long-term complications of diabetes mellitus, Part I: Retinopathy, nephropathy, neuropathy. **Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 25, n. 3, p. 715-730, 1995.
90. NOTOMI, M. K.; KOGIKA, M. M.; IKESAKI, J. Y. H.; MONTEIRO, G. P. R.; MARQUESI, M. L. Estudo retrospectivo de casos de insuficiência renal crônica em cães no período de 1999 a 2002. **Brazilian Journal Veterinary Research Animal Science**, São Paulo, v. 43, p. 12-22, 2006.
91. NELSON, R. W. Disorders of the endocrine pancreas. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Small animal internal medicine**, 3. ed. Missouri: Mosby, p. 729-777, 2003.
92. NELSON, R. W. Diabetes mellitus. In ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E .C. **Textbook of veterinary internal medicine**, 6. ed. St. Louis, Mo: Elsevier Saunders, p. 1563-1591, 2005.
93. NELSON, R. W. Diabetes melito canina. In: MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. **Manual de endocrinologia canina e felina**, 3. ed. São Paulo: Roca, cap.12, p.137-156, 2009.

94. NICHOLS, R. Complications and concurrent disease associated with diabetes mellitus. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery-Small Animal**, Philadelphia, v. 12, n. 4, p. 263-267, 1997.
95. OSBORNE, C. A.; FINCO, D. R. **Canine and feline nephrology and urology**. Baltimore: Williams & Wilkins. 1995. 960p.
96. OSTERBY, R.; PARVING, H. H.; HOMMEL, E.; JORGENSEN, H. E.; LOKKEGAARD, H. Glomerular structure and function in diabetic nephropathy: early to advanced stages. **Diabetes**, New York, v. 39, p. 1057-1063, 1990.
97. PETRIE, G. Monitoring the diabetic dog. Restoring good diabetic control in problem cases. In Practice, London, v. 26, n. 8, p. 421-430, 2004.
98. PICCIRILLO, L. J.; GONÇALVES, M. F. R.; CLEMENTE, E. L. S.; GOMES, M. B. Marcadores de inflamação em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 48, n. 2, p. 253-260, 2004.
99. POLZIN, D. J. Insuficiência renal crônica. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária**, São Paulo: Manole, p. 2394-2431, 1997.
100. POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A. Pathophysiology of renal failure and uremia. In: OSBORNE, C. A.; FINCO, D. R. (Ed.). **Canine and feline nephrology and urology**. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1995. 960 p.
101. POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; JACOB, F.; ROSS, S. Chronic renal failure. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**, 4. ed., Philadelphia: W. B. Saunders, v. 2, p. 1634-1662, 2000.
102. POLZIN, D. J. Chronic kidney disease. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. 7. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, p. 1990-2021, 2010.

103. PÖPPL, A. G.; GONZÁLEZ, F. H. D. Aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais da diabetes mellitus em cães. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 33, n. 1, p. 33-40, 2005.
104. RAND, J. S.; FLEEMAN, L. M.; FARROW, H. A.; APPLETON, D. J.; LEDERER, R. Canine and feline diabetes mellitus: Nature or nurture? **The Journal of Nutrition**, Bethesda, v. 134, p. 2072S-2080S, 2004.
105. REDDI, A. S.; CAMERINI-DAVALOS, R. A. Diabetic nephropathy – An update. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 150, p. 31-43, 1990.
106. REGO, A. B. A. S.; KOGIKA, M. M.; SANTORO, M. L.; HAGIWARA, M. K.; MIRANDOLA, R. M. S. Eletroforese das proteínas urinárias de cães normais e cães com doença renal em gel de sódio-dodecil-sulfato poliacrilamida (SDSPAGE). **Veterinária Notícias**, Uberlândia, v. 7, n. 2, p. 65-72, 2001.
107. REGO, A. B. A. S. **Microalbuminúria em cães com insuficiência renal crônica: relação com pressão sanguínea sistêmica.** 2006. 108f. Tese (Doutorado em Clínica Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo.
108. REINE, N. J.; LANGSTON, C. E. Urinalysis interpretation: how to squeeze out the maximum information from a small sample. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 20, p. 2-10, 2010.
109. REIS, J. S.; VELOSO, C. A.; MATTOS, R. T.; PURISH, S.; NOGUEIRA-MACHADO, J. A. Estresse oxidativo: revisão da sinalização metabólica no diabetes tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 52, n. 7, 2008.
110. REUSCH, C. E.; HABERER, B. Evaluation of fructosamine in dogs and cats with hypo or hyperproteinaemia, azotaemia, hyperlipidaemia and hyperbilirubinaemia. **Veterinary Record**, London, v. 148, p. 370-376, 2001.

111. SANTINI, S. A.; MARRA, G.; GIARDINA, B.; COTRONEO, P.; MORDENTE, A.; MARTORANA, G. E. Defective plasma antioxidant defenses and enhanced susceptibility to lipid peroxidation in uncomplicated IDDM. **Diabetes**, New York, v. 46, n. 11, p. 1853-8, 1997.
112. SCHALM, O. W. Plasma protein: fibrinogen ratios in disease in the dog and horse - Part II. **The California Veterinarian**, Sacramento, v. 24, n. 4, p. 19-22, 1970.
113. SCHENCK, P. A.; CHEW, D. J. Hypocalcemia: a quick reference. **Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 38, p. 455-458, 2008.
114. SOUZA, S. N. **Aplicação dos exames complementares no diagnóstico da insuficiência renal crônica em cães** 2011. 87 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Goiás, Goiânia.
115. SLATOPOLSKY, E. The intact nephron hypothesis: the concept and its implications for phosphate management in CKD-related mineral and bone disorder. **Kidney international**, Malden, v. 79, Suppl 121, S3–S8, 2011.
116. STRUBLE, A. L.; FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. Systemic hypertension and proteinuria in dogs with diabetes mellitus. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 213, n. 6, p. 822–825, 1998.
117. TAVERNA, M. **A nefropatia diabética é uma síndrome determinada geneticamente?** 2009. Meizler Biopharma S/A. Disponível em: http://www.meizler.com.br/saude_completas.php?id=33. Acesso em: 13 out. 2010.
118. THOMASON, J. D.; FLATLAND, B.; CALVERT, C. A. Hyperlipidemia in dogs and cats. **Journal of Veterinary Medicine**, Berlin, v. 102, n. 9, p. 588-599, 2007.
119. THRALL, M. A.; BAKER, D. C.; CAMPBELL, T. W.; DE NICOLA, D.; FETTMAN, M. J.; LASSEN, E. D.; REBAR, A.; WEISER, G. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**, São Paulo: Roca, 2007. 592p.

120. TOLEDO, E. G. H. **Perfil eletroforético de proteínas séricas e urinárias de cães normais e de portadores de insuficiência renal crônica.** 2001. 52 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal.
121. VADEN, S. A. Glomerular diseases. In ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E .C. **Textbook of veterinary internal medicine**, 6. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, p. 1786-1800, 2005.
122. VECINA, J. F.; PATRÍCIO, R. F.; CIARLINI, P. C. Importância do fibrinogênio plasmático na identificação de processos inflamatórios de cães. **Ciência Veterinária nos Trópicos**, Recife, v. 9, n. 1, p. 31-35, 2006.
123. VEIGA, A. P. M.; PRICE, C. A.; OLIVEIRA, S. T.; SANTOS, A. P.; CAMPOS, R.; BARBOSA, P. R.; GONZÁLEZ, F. H. D. Association of canine obesity with reduced serum levels of C-reactive protein. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, Columbia, v. 20, n. 2, p. 224-228, 2008.
124. WALLACE, M. S. Strategies for protein losing nephropathy. In: ATLANTIC COAST VETERINARY CONFERENCE – ACVC, 2001, Atlantic City, New Jersey, USA. **Resumos...** Atlantic City, New Jersey, USA, 2001.
125. WARE, W. A. Insuficiência renal. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 583-597, 2006.
126. WERNER, H.; SHEN-ORR, Z.; STANNARD, B.; BURGUERA, B.; ROBERTS, C. T.; LEROITH, D. Experimental diabetes increases insulin like growth factor I and II receptor concentration and gene expression in kidney. **Diabetes**, New York, v. 39, p. 1490-1497, 1990.

ANEXO 1



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO



COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA

Goiânia, 14/03/2011

PARECER CONSUBSTANCIADO REFERENTE AO PROJETO DE PESQUISA, PROTOCOLADO
NESTE COMITÉ SOB O N°: 002/11I - Finalidade do projeto (pesquisa/ensino)
PROJETO DE PESQUISA

II - Identificação:

 Título do projeto:

FUNÇÃO RENAL DE CÃES COM DIABETES MELLITUS

 Pesquisador Responsável:

- Andréa Cruvinal Rocha Sival – EVZ/UFG

 Pesquisadores Participantes:

- Maria Clorinda Soares Fioravanti – EVZ/UFG
- Adilson Donizeti Damasceno – EVZ/UFG
- Naida Cristina Borges – EVZ/UFG
- Márcia Marques Jericó de Andrade – Faculdade Anhembi/Morumbi

 Instituição onde será realizado:

- EVZ/UFG

 Data de apresentação ao CEP: 12/01/2011

III - Objetivos e justificativa do projeto:

O presente projeto tem como finalidade:

Verificar se cães com *diabetes mellitus* desenvolvem alterações renais, que levem à doença renal crônica, principalmente relacionadas à lesão glomerular e declínio da taxa de filtração glomerular.

IV - Sumário do projeto:

 Discussão sobre a possibilidade de métodos alternativos:

- Não discutida, mas compreende-se a utilização dos cães à leitura do projeto, pois a espécie será beneficiada com a pesquisa.

 Descrição do animal utilizado (número, espécie, linhagem, sexo, peso, etc):

- Serão selecionados 30 cães diabéticos. A periodicidade do acompanhamento clínico dos cães será realizada baseando-se nos estágios da doença:
 - Cães no estágio I: reavaliação a cada 120 dias;
 - Cães no estágio II: reavaliação a cada 90 dias;
 - Cães no estágio III: reavaliação a cada 60 dias;
 - Cães no estágio IV, sem uremia: reavaliação a cada 30 dias;
 - Cães no estágio IV, com uremia: reavaliação a cada 15 dias.

 Descrição das instalações utilizadas e número de animais/área/qualidade do Ambiente (ar, temperatura, umidade), Alimentação/hidratação:

- Os cães selecionados permanecerão com seus proprietários e sob os cuidados de seus respectivos clínicos veterinários durante a realização do experimento.

 Utilização de agente infecioso/gravidade da infecção a ser observada:

- Não se aplica a este ensaio.

 Adequação da metodologia e considerações sobre o sofrimento imposto aos animais:

- A metodologia foi detalhadamente apresentada no corpo do projeto (item 05) e no item 09 do protocolo.

 Método de eutanásia:

- Não se aplica a este ensaio.

 Destino do animal:



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

- Os cães permanecerão com seus proprietários. Havendo óbitos, sob anuência do proprietário, os cães serão submetidos a necropsia no Setor de Patologia da EVZ/UFG.

IV – Comentários do relator frente às orientações da SBCAL (COBEA)

Estrutura do protocolo:

- O protocolo apresentado contém todos os documentos necessários à sua análise.
- Possui orçamento detalhado e fonte de financiamento para sua execução.
- O cronograma apresentado está adequado.

Análise de sofrimento imposto, métodos alternativos e benefícios:

- * Os pesquisadores enfatizam que os resultados obtidos na pesquisa podem fornecer benefícios imediatos aos cães utilizados, auxiliando os médicos veterinários responsáveis na instituição de protocolos terapêuticos mais adequados aos seus pacientes.

Análise dos riscos aos pesquisadores/alunos:

- Os pesquisadores aponham, apenas, o risco físico de mordeduras, garantindo o eventual uso de focinheiras. Vale lembrar que deveriam ser considerados os riscos biológicos da manipulação das amostras colhidas dos animais.

Necessidade do número de animais:

O número de amostras indicado não é justificado, mas parece ter considerado o número mínimo de 06 animais por grupo.

V - Parecer do CEP:

De acordo com a documentação apresentada a este comitê consideramos o projeto APROVADO.

VI - Data da reunião: 14/03/2011

Prof. Dr. João Carlos da Rocha Medrado
Coordenador do CEPPG/UFG/UFG

ANEXO 2

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO AO PROPRIETÁRIO DO ANIMAL

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário, de uma pesquisa. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir e, caso aceite participar do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra do pesquisador responsável. Se recusar não será penalizado de forma alguma. Em caso de dúvida você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás, pelo telefone (62)3521-1215.

Título da Pesquisa: Função e integridade renal de cães com *diabetes mellitus*

Pesquisadores: Andréa Cruvinel Rocha Silva – CRMV 2077 e Profª. Drª. Maria Clorinda Soares Fioravanti; telefones: (64)99625359 / (64)36202256 / (64)3612-1644.

Esta pesquisa tem como principal objetivo avaliar a função renal de cães diabéticos, por meio da realização de exame clínicos e laboratoriais, sem custos aos proprietários dos cães selecionados, para verificar se o cão diabético desenvolve nefropatia. O exame clínico consistirá no exame físico completo, em que todos os dados serão anotados em ficha clínica específica ao estudo. Para realização dos exames laboratoriais, há necessidade de jejum alimentar de 12 horas. Serão realizadas colheitas de sangue, pela punção da veia jugular, e de urina, por cistocentesse (punção da bexiga através do abdome). No laboratório serão realizados os seguintes exames: urinálise, hemograma completo, bioquímica sérica e bioquímica urinária. Será verificada a pressão arterial com o aparelho de Doppler. E, se algum cão porventura vier a óbito, pelas complicações do *diabetes*, se o proprietário consentir, serão realizadas a necropsia e a colheita dos rins, fígado, pâncreas ou de fragmentos de qualquer outro tecido que venha apresentar alteração, para exame histopatológico. Assim, o proprietário deverá avisar imediatamente caso o óbito ocorra. A periodicidade do acompanhamento dos cães diabéticos selecionados será realizada de acordo com o estádio da DRC, ou seja, podendo ser a cada 120, 90, 60, 30 ou a cada 15 dias. Nesses dias, pré-determinados, o proprietário deverá colaborar e levar seu cão na clínica veterinária estipulada pelo pesquisador. O cão permanecerá sob os cuidados do seu Médico Veterinário, sendo o pesquisador, por questões éticas, impedido de modificar qualquer tratamento já prescrito ao animal. O principal resultado esperado dessa pesquisa é que as ferramentas de diagnóstico utilizadas em conjunto permitam identificar e caracterizar a nefropatia diabética nos caninos, o que auxiliaria na instituição dos protocolos de tratamento e manejo dietético adequados, com a finalidade de promover bem-estar e aumentar o tempo de vida desses cães. Como o cão diabético deve ser monitorado periodicamente, independente da pesquisa, a grande vantagem para o proprietário e também para seu animal em participar desse estudo é que estes cães serão constantemente avaliados, podendo-se fazer ajustes de doses insulínicas (em acordo com o Médico Veterinário responsável) ou também detectar precocemente complicações que poderão ser reversíveis, caso tratadas a tempo. **A pesquisa não gerará dor ou riscos ao animal, pelo contrário contribuirá para o seu bem-estar. O proprietário tem a garantia de sigilo nas informações obtidas, bem como o direito de retirar o consentimento a qualquer tempo, sem qualquer problema ou retaliações de qualquer natureza.**

Assinatura da Pesquisadora: _____.

Eu, _____, RG _____ CPF _____, abaixo assinado e proprietário do cão de nome _____, raça, _____, e idade _____, concordo que o mesmo participe do estudo “**Função e integridade renal de cães com *diabetes mellitus***”, como sujeito. Estou ciente e fui devidamente informado e esclarecido, pela pesquisadora Andréa Cruvinel Rocha Silva, sobre a pesquisa, os procedimentos envolvidos, assim como os riscos e benefícios decorrentes da participação de meu animal. Também me foi garantida a retirada de meu consentimento a qualquer momento, sem que isso resulte em qualquer penalidade ou retaliação.

Local e data

Assinatura do responsável

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do proprietário do animal em participar.

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores)

1) Nome	2) Nome
Assinatura	Assinatura

ANEXO 3

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA O VETERINÁRIO RESPONSÁVEL

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário, de uma pesquisa. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir e, caso aceite participar do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra do pesquisador responsável. Se recusar não será penalizado de forma alguma. Em caso de dúvida você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás, pelo telefone (62)3521-1215.

Título da Pesquisa: Função e integridade renal de cães com *diabetes mellitus*

Pesquisadores: Mestranda Andréa Cruvinel Rocha Silva – CRMV 2077 e Profª. Drª. Maria Clorinda Soares Fioravanti (orientadora); telefones: (64)99625359 / (64)36202256 / (64)3612-1644.

Esta pesquisa tem como principal objetivo avaliar a função renal de cães diabéticos, por meio da realização de exame clínicos e laboratoriais, sem custos aos proprietários dos cães selecionados, para verificar se o cão diabético desenvolve nefropatia. O exame clínico consistirá no exame físico completo, em que todos os dados serão anotados em ficha clínica específica ao estudo. Para realização dos exames laboratoriais, há necessidade de jejum alimentar de 12 horas e serão realizadas colheitas de sangue, pela punção da veia jugular, e de urina, por cistocentese, para realização dos seguintes exames: urinálise, hemograma completo e bioquímica clínica. No plasma serão quantificados o fibrinogênio e a glicose; no soro, uréia, creatinina, proteína total, albumina, fósforo, cálcio, sódio, potássio, frutosamina e colesterol total e, na urina, serão quantificados a proteína, creatinina, sódio e potássio e determinada a atividade da GGT. Por meio de equações serão determinadas a RPC e a excreção fracional de sódio e potássio. Será verificada a pressão arterial sistólica através do aparelho de Doppler. E, se algum cão porventura vier a óbito, pelas complicações do *diabetes*, se o proprietário consentir, será realizada a necropsia e exame histopatológico dos rins, fígado, pâncreas ou de qualquer outro tecido que venha apresentar alteração. A periodicidade do acompanhamento dos cães enfermos será realizada baseando-se na classificação da International Renal Interest Society (IRIS), de acordo com o estadiamento da DRC, ou seja, podendo ser a cada 120, 90, 60, 30 ou a cada 15 dias. O cão permanecerá sob os cuidados do seu Médico Veterinário, exceto nos dias de execução do estudo. O pesquisador, por questões éticas, ficará impedido de modificar qualquer tratamento já prescrito ao animal, sem consentimento ou acordo com o Médico Veterinário responsável. O principal resultado esperado dessa pesquisa é que as ferramentas de diagnóstico utilizadas em conjunto permitam identificar e caracterizar a nefropatia diabética nos caninos, o que auxiliará na instituição dos protocolos de tratamento e manejo dietético adequados, com a finalidade de promover bem-estar e aumentar a longevidade desses cães. Como o cão diabético deve ser monitorado periodicamente, independente da pesquisa, a grande vantagem para os proprietários, para os Veterinários responsáveis e também para os animais em participar desse estudo é que estes serão constantemente avaliados, podendo-se fazer ajustes de doses insulínicas (em acordo com o Médico Veterinário responsável) ou também detectar precocemente complicações que poderão ser reversíveis, caso tratadas a tempo, como a cetoacidose ou a síndrome hiperosmolar. **A pesquisa não gerará dor ou riscos ao animal, pelo contrário contribuirá para o seu bem-estar. O proprietário e o Médico Veterinário responsável têm a garantia de sigilo nas informações obtidas, bem como o direito de retirar o consentimento a qualquer tempo, sem qualquer problema ou retaliações de qualquer natureza.**

Assinatura da Pesquisadora: _____.

Eu, _____, RG _____, CPF _____, abaixo assinado e Médico Veterinário responsável pelo tratamento e acompanhamento do cão de nome _____, raça, _____, e idade _____, cujo proprietário é o(a) Senhor(a) _____, concordo em participar do estudo “**Função e integridade renal de cães com *diabetes mellitus***”. Estou ciente e fui devidamente informado e esclarecido, pela pesquisadora Andréa Cruvinel Rocha Silva, sobre a pesquisa, os procedimentos envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da participação do animal acima, que está sob meus cuidados veterinários. Também me foi garantida a retirada de meu consentimento a qualquer momento, sem que isso resulte em qualquer penalidade para mim ou para o animal em questão e seu proprietário.

Local e data _____ e Assinatura do Médico Veterinário responsável pelo tratamento e acompanhamento do cão diabético _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do Médico Veterinário responsável pelo acompanhamento do animal acima em participar.

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores)

1) Nome	2) Nome
Assinatura	Assinatura

ANEXO 4 FICHA DE ANAMNESE E EXAME CLÍNICO

DADOS DO PROPRIETÁRIO		
Proprietário:	Fones:	
Endereço:	Cidade: Estado:	
DADOS DO PACIENTE		
Data da avaliação:	Nome:	Espécie:
Raça:	Pelagem:	Sexo:
Peso:	Escore:	Nascimento:

Aspectos gerais

Qual o motivo da consulta?

Qual a queixa principal?

O animal passa por algum tipo de tratamento?

Data do diagnóstico de *diabetes mellitus*: _____ / _____ / _____.

Histórico e Sinais clínicos apresentados na época:

Na consulta em que se estabeleceu o diagnóstico, quais os valores de Glicemia e de Glicosúria?

- Outros exames laboratoriais? Quais? E quais os valores?
-

Após o diagnóstico, foi possível fazer o acompanhamento clínico e/ou laboratorial do animal?

()Sim ()Não

Se houve acompanhamento, seria possível ter acesso aos resultados de exames? ()Sim ()Não

- Se não houve, por quê?
-

Já fez curva glicêmica? ()Sim ()Não

- Se sim, Quando, quantas e quais resultados?
-

Pratica atividade física? ()Sim ()Não

Qual? E frequência?

Já foi obeso? ()sim ()não

Quando começou emagrecer?

O animal apresenta alterações de comportamento?

O animal aumentou a ingestão de água?

O animal alimenta-se normalmente? Qual o tipo de alimentação?

Houve alteração na frequência de micção?

Houve alteração no volume de urina produzido?

O animal sente dor ao urinar?

Qual a coloração da urina?

Se o paciente for fêmea:

- ()Castrada ()Não castrada
 ()Cio recente – quando foi o último?
 ()Nº de gravidezes ()Parto prematuro ()Distocia ()Já teve aborto
 ()Recém parida – quando foi o último parto? _____ Nº de filhotes? _____
 ()Filhotes morreram logo após o parto – quantas semanas após o parto? _____

Já fez ultrassonografia abdominal? ()Sim ()Não

- Se sim, quais resultados?
-

EXAME FÍSICO

Pele e pelos:

Temperatura:

Linfonodos:

Mucosas:

TPC e Turgor cutâneo:

Cavidade oral:

Olhos:

Frequência respiratória:

Auscultação pulmonar:

Frequência cardíaca:

Auscultação cardíaca:

Pulso:

Palpação abdominal:

Palpação renal:

Sistema músculo-esquelético:

Sistema nervoso:

ANEXO 5

Parâmetros de referência das variáveis hematológicas em cães sadios

Variáveis	Caninos	
Hematócrito (%)	37-55	
Eritrócitos ($10^6/\mu\text{L}$)	5,5-8,5	
Hemoglobina (g/dL)	12-18	
VCM (fL)	60-77	
HCM (g/dL)	19,5-24,5	
CHCM (%)	32-36	
Reticulócitos (%)	0-1,5	
Plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$)	170-500	
Leucócitos ($10^3/\mu\text{L}$)	6-17	
Bastonetes	Relativo (%)	0-3
	Absoluto (/ μL)	0-300
Segmentados	Relativo (%)	60 - 77
	Absoluto (/ μL)	3000 - 11500
Linfócitos	Relativo (%)	12-30
	Absoluto(/ μL)	1000 - 4800
Monócitos	Relativo (%)	3-10
	Absoluto (/ μL)	150 - 1350
Eosinófilos	Relativo (%)	2-10
	Absoluto (/ μL)	100 - 1250
Basófilos	Relativo(%)	Raros
	Absoluto (/ μL)	Raros

Fonte: JAIN (1993)

Valor de normalidade do fibrinogênio – entre 100 e 500 mg/dL (SCHALM, 1970).

ANEXO 6

Parâmetros de referência do perfil bioquímico sanguíneo em cães sadios

Variáveis	Valores de referência
Proteínas totais (g/dl)	5,8– 7,1
Albumina (g/dl)	2,6 – 3,3
Globulina (g/dl)	2,7 – 4,4
Creatinina (mg/dL)	0,5 – 1,4
Uréia (mg/dL)	20 – 60
Cálcio (mg/dL)	9 – 11,3
Fósforo (mg/dL)	2,6 – 6,2
Colesterol (mg/dl)	135 - 270
Sódio (mEq/L)	128,8- 145,6*
Potássio (mEq/L)	4,37 – 5,65

Fonte: KANEKO et al. (1997); *FERREIRA, 2006