CÍNTIA RIBAS MARTORELLI

**Avaliação sequencial da proteinúria, albuminúria e eletroforese de proteínas urinárias
durante a evolução do diabetes mellitus em cães**

São Paulo

2012

CÍNTIA RIBAS MARTORELLI

**Avaliação sequencial da proteinúria, albuminúria e eletroforese de
proteínas urinárias durante a evolução do diabetes mellitus em cães**

Dissertação apresentada no programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Departamento:
Clínica Médica

Área de concentração:
Clínica Veterinária

Orientador:
Prof.^a. Dr.^a. Márcia Mery Kogika

São Paulo

2012

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade de São Paulo)

T.2614
FMVZ

Martorelli, Cíntia Ribas

Avaliação sequencial da proteinúria, albuminúria e eletroforese de proteínas
urinárias durante a evolução do diabetes mellitus em cães / Cíntia Ribas Martorelli.
-- 2012.

183 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia. Departamento de Clínica Médica, São Paulo, 2012.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Veterinária.

Orientador: Profa. Dra. Márcia Mery Kogika.

1. Cães. 2. Diabetes Mellitus. 3. Proteinúria. 4. Albuminúria. 5. Eletroforese.
I. Título.

ERRATA

MARTORELLI, C. R. **Avaliação sequencial da proteinúria, albuminúria e eletroforese de proteínas urinárias durante a evolução do diabetes mellitus em cães.** 2012. 183f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

Página Abstract	Parágrafo 3º	Onde se lê em relação com o tempo de	Leia-se durante a
--------------------	-----------------	---	----------------------

/pcfs

Ilma. Sra.
Profa. Dra. **Márcia Mery Kogika**

DECLARAÇÃO

Declaramos que o projeto "**Avaliação seriada da proteinúria e sua relação com a evolução da diabetes mellitus em cães**", desenvolvido pela Pós-Graduanda **Cinthia Ribas Martorelli**, sob a sua responsabilidade, previamente aprovado pela Comissão de Bioética dessa Faculdade, foi analisado e atende as normas da Comissão de Ética desse Hospital, que acompanhará administrativamente sua execução. Substituição do responsável, inserção de novos colaboradores e mudanças na metodologia proposta deverão ser imediatamente comunicados a essa comissão, assim como as datas de suspensão ou término do projeto.

São Paulo, 12 de novembro de 2009.

Profa. Dra. Sílvia Regina Ricci Lucas
Presidente da Comissão de Ética Hospitalar
HOVET/FMVZ/USP

Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87
Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"
São Paulo/SP - Brasil
05508-270

Fone: +55 11 3091-1240 / 3091-1236
Fax: +55 11 3091-1291
E-mail: hovet@edu.usp.br
<http://www.fmvz.usp.br>

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Avaliação seriada da proteinúria e sua relação com a evolução da diabetes *mellitus* em cães", protocolado sob o nº1662/2009, utilizando 30 (trinta) cães, sob a responsabilidade da Profa Dra Márcia Méry Kogika, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da Comissão de Bioética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado em reunião de 22/04/09.

We certify that the Research "Sequential evaluation of proteinuria and relationship to evolution of diabetes mellitus in dogs", utilizing 30 (thirty) dogs, protocol number 1662/2009, under the responsibility Profa Dra Márcia Méry Kogika, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by Bioethic Commission of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of University of São Paulo and was approved in the meeting of day 04/22/09.

São Paulo, 23 de abril de 2009

Profa Dra Denise Tabacchi Fantoni
Vice-Presidente da Comissão de Bioética
FMVZ/USP

Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, nº87
Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"
São Paulo/SP – Brasil
05508-270

Fax: +55 11 3032-2224 / 3091-7757
fone: + 55 11 3091-7671/7676
E-mail: fmvz@usp.br
<http://www.fmvz.usp.br>

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: MARTORELLI, Cínthia Ribas

Título: Avaliação sequencial da proteinúria, albuminúria e eletroforese de proteínas urinárias durante a evolução do diabetes mellitus em cães.

Dissertação apresentada no programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição _____ Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____ Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____ Julgamento _____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho especialmente aos meus pais,
Valdir e Onélia,
que amo e admiro muito,
sendo eles os meus maiores exemplos de vida,
ao meu grande amor *André Fernando*,
que sempre me deu muito apoio e carinho,
e a minha gatinha querida e companheira *Íris*,
que tanto me ensinou sobre a vida,

Muito obrigada, sem vocês nada seria possível!

AGRADECIMENTOS

Em especial, à minha querida orientadora, Márcia Mery Kogika, por todos os ensinamentos em Nefrologia e Urologia Veterinária, pela oportunidade, pela confiança, pelo companheirismo, por toda dedicação e carinho durante a pesquisa.

À professora Viviani de Marco, que com muita dedicação, carinho e confiança me mostrou o caminho encantador da pesquisa desde a graduação na área de endocrinologia, e que tudo é possível de se alcançar. E ao professor Ricardo Duarte por todos os ensinamentos também na área de endocrinologia, sempre com muito bom humor, dedicação e ideias incríveis.

À todos os médicos veterinários Khadine Kanayama, Denise Maria Nunes Simões, Bruna Maria P. Coelho, Vera Fortunato Wirthl e Andréa Cerqueira Andrade, residentes e funcionários do Serviço de Clínica Médica de Pequenos Animais do Departamento de Clínica Médica / Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo pelo auxílio na coleta das amostras.

À todos os funcionários do Serviço de Laboratório Clínico do Departamento de Clínica Médica / Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, médica veterinária Maria Luiza Franchini e técnicas Maria Helena da Silva Pelissari, Edna Santana dos Santos, Marli Elisabete Ferreira de Castro, Creide Donizete Costa, Clara Mori e Samantha Ive pela colaboração nos exames e nas técnicas laboratoriais.

À todos os professores do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo pela contribuição na minha formação profissional como pesquisadora. À todos os proprietários de cães diabéticos que permitiram e colaboraram com a execução deste projeto de pesquisa.

Aos meus grandes e inesquecíveis amigos Mariana Faraone Waki e Douglas Segalla Caragelasco pelo companheirismo e pela fiel amizade.

RESUMO

MARTORELLI, C. R. **Avaliação sequencial da proteinúria, albuminúria e eletroforese de proteínas urinárias durante a evolução do diabetes mellitus em cães.** [Evaluation of proteinuria, albuminuria and electrophoresis of urine proteins during the progression of diabetes mellitus in dogs]. 2012. 183f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

O Diabetes Mellitus (DM) desenvolve pela deficiência de insulina, caracterizada por hiperglicemia crônica. Complicações são frequentes e incluem: catarata, retinopatia, infecções recorrentes e cetoacidose. A hiperglicemia crônica pode promover diversas complicações a longo prazo, como a nefropatia diabética (ND). Nos humanos diabéticos, a alteração renal é uma das complicações mais importantes, caracterizada pela lesão glomerular associada usualmente a hipertensão arterial sistêmica. Diversos mecanismos foram propostos tais como em decorrência da hiperglicemia crônica por lesão nos podócitos e lesão túbulointersticial. Contudo, nos cães, até o momento, existem poucos estudos que demonstram a relação entre DM e lesão renal. Perda de proteína urinária, principalmente albumina, é uma característica de doença glomerular. Portanto, para o diagnóstico de ND foram avaliados: razão proteína: creatinina urinária (RPC), razão albumina: creatinina urinária (RAC), microalbuminúria e eletroforese proteínas urinárias utilizando gel de poloacrilamida (SDS-PAGE). O objetivo deste estudo foi avaliar, de modo sequencial, a proteinúria e a albuminúria durante a progressão do DM. Quatorze cães diabéticos (Grupo A= 10 cães; Grupo B=4 cães que evoluíram posteriormente com doença concomitante), média de 124 meses de idade, maioria fêmea, prevalente a raça Poodle, foram acompanhados por 6 a 28 meses. O acompanhamento foi realizado a cada 30 ou 60 dias. Todos os cães apresentaram bom controle glicêmico (glicemia em jejum com média de 253,05 mg/dL; frutossamina sérica com média de 560,53 μ mol/L). Ademais, os cães estudados não apresentaram dislipidemia, hipertensão arterial (sistólica, média 127,28 mmHg), poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso. Em relação à proteinúria, o Grupo A apresentou RPC na faixa de normalidade (0,013 a 0,83), enquanto que no grupo B houve o aumento gradual da RPC ao longo do tempo (de 0,019 para 3,40), sendo que o cão que apresentou maior valor foi o que desenvolveu linfoma linfoblástico. Os cães do Grupo A não apresentaram microalbuminúria (RAC < 0,03), já no Grupo B, foi observado aumento progressivo da RAC apenas nos cães que desenvolveram neoplasia (2/4). Foi observado variações nos perfis dos traçados eletroforéticos ao longo do tempo em ambos os grupos, e que pode sugerir a

existência de comprometimentos dos segmentos do néfron, mas os valores da RPC, como também as referentes as Regiões A e B ($PM > 60\text{KDa}$ e $< 60\text{KDa}$, respectivamente) encontravam-se normais. Concluindo, foi observado que os cães diabéticos do Grupo A não desenvolveram ND, e a proteinúria e microalbuminúria do Grupo B foi decorrente, provavelmente, das doenças concomitantes. Ademais, o controle glicêmico, o tempo de duração do DM, o controle da PA e dislipidemia podem ter colaborado na prevenção da ND nos cães.

Palavras-chave: Cães. Diabetes mellitus. Proteinúria. Albuminúria. Eletroforese.

ABSTRACT

MARTORELLI, C. R. Evaluation of proteinuria, albuminúria and electrophoresis of urine protein during the progression of diabetes mellitus in dogs. [Avaliação sequencial da proteinúria, albuminúria e eletroforese de proteínas urinárias em relação com o tempo de evolução do diabetes mellitus em cães]. 2012 183f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

Diabetes Mellitus (DM) is caused by insulin deficiency, which results in chronic hyperglycemia. Complications are common and include: cataract, retinopathy, recurring infections and ketoacidosis. Chronic hyperglycemia may promote several complications along the disease, including diabetic nephropathy (DN). In humans with diabetics, renal damage is one of the most serious complications of diabetes mellitus, and usually associated to arterial hypertension. Several mechanisms were proposed such as due to chronic hyperglycemia, podocyte and tubulointerstitial lesions. In dogs, however, there are a few studies that could demonstrated the relationship between diabetes mellitus and renal injury. Urine protein loss, mainly albumin, is characteristic in glomerular disease. Therefore, in order to investigate the diabetic nephropathy urinary protein-to-creatinine ratio (UPC), microalbuminuria (MA) and urinary albumin-to-creatinine ratio (UAC) and urinary protein electrophoresis in polyacrilamide gel were determinated. The aim of this study was to sequentially evaluate proteinuria and albuminuria during the progression of DM in dogs. Fourteen diabetic dogs (Group A = 10 dogs; Group B=4 dogs that lately developed concomitant disease), mean age of 124 months, most female, prevalent breed was Poodle, were followed for 6 to 28 months. Data were recorded every 30 to 60 days. All dogs had good glycemia control (mean of fasting glycemia was 253,05 mg/dL; mean of serum fructosamine was 560,53 μ mol/L). Moreover, absence of dyslipidemia, arterial hypertension (mean 127,28 mmHg), polyuria, polydipsia, polyphagia and weight loss were not observed. In relation to proteinuria, Group A showed normal levels of UPC (0,013 and 0,83), while Group B had gradual increase of UPC over time (from 0,019 to 3,40), and the highest value was detected in a dogs that developed lymphoblastic lymphoma during the study. Dogs of Group A did not have microalbuminuria (UAC < 0,03), and in Group B, progressive increase of UAC was only observed in dogs that delevoped neoplasia (2/14). Variations on urinary proteins electrophoresis patterns were detected during the progression of the disease in both groups and it could show possible lesions in different segments of the nephron, however, in those animals, UPC levels were in

the normal range for dogs in Group A, and in Group B, UPC levels increased gradatively as the disease progressed, as well as the UPC of Regions A and B ($MW > 60\text{KDa}$ and $< 60\text{ KDa}$, respectively). In conclusion, diabetic dogs of Group A did not develop diabetic nephropathy over time, and proteinuria and MA detected in Group B may be in consequence of concomitant diseases. Moreover, glycemic control, duration of DM, controlling of blood pressure and dyslipidemia may have refrain the development of diabetic nephropathy in dogs.

Key-words: Dogs. Diabetes Mellitus. Proteinuria. Albuminuria. Electrophoresis.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Imagem ilustrativa do padrão de peso molecular (Precision Plus Protein™ Kaleidoscope Standards #161-0375 – Bio-Rad®) para demonstrar a delimitação das regiões A e B, de acordo com o peso molecular (KDa)..... 54
- Figura 2 – Imagem ilustrativa do padrão de peso molecular (Precision Plus Protein™ Kaleidoscope Standards #161-0375 – Bio-Rad®) pelo gel de poliacrilamida para demonstrar as amostras que contêm maior quantidade de proteínas de alto peso molecular (região A) e aquelas com maior quantidade de proteínas com baixo peso molecular (região B) do grupo de cães diabéticos – São Paulo, 201254

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1 – Valores individuais da razão proteína: creatinina urinária (RPC) dos cães do grupo controle – São Paulo, 2012.....81
- Quadro 2 – Valores individuais da razão albumina: creatinina urinária (RAC) das amostras de urina dos cães do grupo controle – São Paulo, 2012.....85
- Quadro 3 - Dados individuais das proteínas urinárias identificadas pela eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE), segundo o peso molecular (PM) nas **Regiões A** (PM > 60 KDa) e **B** (PM < 60 KDa) dos cães do grupo controle, e respectivas porcentagens de proteínas por região – São Paulo, 2012.....88
- Quadro 4 -Dados individuais, média, erro padrão da média, desvio padrão da média, valores máximo e mínimo da razão proteína: creatinina urinária (RPC) das proteínas urinárias identificadas pela eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE) de cães do grupo controle, segundo as Regiões A (PM > 60 KDa) e B (PM < 60 KDa)-São Paulo, 2012.....89
- Quadro 5 - Dados individuais das proteínas urinárias identificadas pela eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE), segundo o peso molecular (PM) nas Regiões A (PM > 60 KDa) e B (PM < 60 KDa) referentes aos cães do **Grupo A** (n=10) com diabetes mellitus (DM), e correspondentes porcentagens de proteínas por região – São Paulo, 2012.....94
- Quadro 6 - Dados individuais das proteínas urinárias identificadas pela eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE), segundo o peso molecular (PM) nas Regiões A (PM > 60 KDa) e B (PM < 60 KDa) referentes aos cães do **Grupo B** (n=4) com diabetes mellitus (DM), e correspondentes porcentagens de proteínas por região – São Paulo, 2012.....99

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Perfis dos valores individuais de albumina sérica dos cães diabéticos do Grupo A ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012.....	58
Gráfico 2 – Perfis dos valores individuais de albumina sérica dos cães diabéticos do Grupo B ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012.....	59
Gráfico 3 – Perfis dos valores individuais da atividade sérica de alaninoaminotransferase dos cães diabéticos do Grupo A ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012.....	61
Gráfico 4 – Perfis dos valores individuais da atividade sérica de alaninoaminotransferase dos cães diabéticos do Grupo B ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012.....	61
Gráfico 5 – Perfis dos valores individuais da atividade sérica de fosfatase alcalina dos cães diabéticos do Grupo A ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012.....	63
Gráfico 6 – Perfis dos valores individuais da atividade sérica de fosfatase alcalina dos cães diabéticos do Grupo B ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012.....	64
Gráfico 7 – Perfis dos valores individuais da concentração sérica de ureia dos cães diabéticos do Grupo A ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012.....	66
Gráfico 8 – Perfis dos valores individuais da concentração sérica de ureia dos cães diabéticos do Grupo B ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012.....	67

Gráfico 9 – Perfis dos valores individuais da concentração sérica de creatinina dos cães diabéticos do Grupo A ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012.....	69
Gráfico 10 – Perfis dos valores individuais da concentração sérica de creatinina dos cães diabéticos do Grupo B ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012.....	69
Gráfico 11 – Perfis dos valores individuais da concentração sérica de colesterol dos cães diabéticos do Grupo A ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012.....	71
Gráfico 12 – Perfis dos valores individuais da concentração sérica de colesterol dos cães diabéticos do Grupo B ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012.....	71
Gráfico 13 – Perfis dos valores individuais da concentração sérica de triglicérides dos cães diabéticos do Grupo A ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012.....	73
Gráfico 14 – Perfis dos valores individuais da concentração sérica de triglicérides dos cães diabéticos do Grupo B ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012.....	73
Gráfico 15 – Perfis dos valores individuais da pressão arterial sistêmica dos cães diabéticos do Grupo A ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012.....	75
Gráfico 16 – Perfis dos valores individuais da pressão arterial sistêmica dos cães diabéticos do Grupo B ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012.....	75
Gráfico 17 – Perfis dos valores individuais da glicemia dos cães diabéticos do Grupo A ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012.....	77

Gráfico 18 – Perfis dos valores individuais da glicemia dos cães diabéticos do Grupo B ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012.....	77
Gráfico 19 – Perfis dos valores individuais da frutossamina sérica dos cães diabéticos do Grupo A ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012.....	79
Gráfico 20 – Perfis dos valores individuais da frutossamina sérica dos cães diabéticos do Grupo B ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012.....	79
Gráfico 21 - Valores individuais de razão proteína: creatinina urinária (RPC) dos cães do grupo controle – São Paulo, 2012.....	81
Gráfico 22 – Perfis dos valores individuais da razão proteína:creatinina urinária (RPC) dos cães diabéticos do Grupo A ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012.....	82
Gráfico 23 – Perfis dos valores individuais da razão proteína:creatinina urinária (RPC) dos cães diabéticos do Grupo B ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012.....	83
Gráfico 24 - Valores individuais de razão albumina: creatinina urinária (RAC) dos cães do grupo controle – São Paulo, 2012.....	85
Gráfico 25 – Perfis dos valores individuais da razão albumina:creatinina urinária (RAC) dos cães diabéticos do Grupo A ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012.....	86
Gráfico 26 – Perfis dos valores individuais da razão albumina:creatinina urinária (RAC) dos cães diabéticos do Grupo B ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012.....	86
Gráfico 27 – Perfis dos valores individuais da razão proteína:creatinina urinária (RPC) da Região A (PM > 60KDa) dos cães do Grupo Controle – São Paulo, 2012.....	90

Gráfico 28 – Perfis dos valores individuais da razão proteína:creatinina urinária (RPC) da Região B (PM < 60KDa) dos cães do Grupo Controle – São Paulo, 2012.....	90
Gráfico 29 – Perfis dos valores individuais da razão proteína:creatinina urinária (RPC) da Região A (PM > 60 KDa) dos cães diabéticos do Grupo A ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012.....	91
Gráfico 30 – Perfis dos valores individuais da razão proteína:creatinina urinária (RPC) da Região B (PM < 60KDa) dos cães diabéticos do Grupo A ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012.....	91
Gráfico 31 – Perfis dos valores individuais da razão proteína:creatinina urinária (RPC) da Região A (PM > 60 KDa) dos cães diabéticos do Grupo B ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012.....	92
Gráfico 32 – Perfis dos valores individuais da razão proteína:creatinina urinária (RPC) da Região B (PM < 60KDa) dos cães diabéticos do Grupo B ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012.....	92

LISTA DE APÊNDICES

ÂPENDICE A - Dados referentes à idade, definição racial ou sem raça definida, sexo dos cães do grupo controle – São Paulo, 2012.....	134
ÂPENDICE B - Dados referentes à idade, definição racial ou sem raça definida, sexo dos cães do grupo de cães diabéticos – São Paulo, 2012.....	135
ÂPENDICE C - Valores individuais das concentrações de proteína urinária pela técnica de Bradford (azul brilhante de Coomassie), de creatinina urinária, da razão proteína: creatinina urinária (RPC), das concentrações urinária de albumina (método ELISA) e da razão albumina: creatinina urinária (RAC) dos cães do grupo controle–São Paulo, 2012.....	136
ÂPENDICE D - Valores individuais de glicemia em jejum, frutossamina sérica e pressão arterial sistólica (PAS) dos cães do grupo controle – São Paulo, 2012.....	137
ÂPENDICE E - Valores séricos individuais de uréia, creatinina, colesterol, triglicérides, alaninoaminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), albumina e proteínas totais dos cães do grupo controle – São Paulo, 2012.....	138
ÂPENDICE F - Dados individuais das variáveis do eritrograma e do leucograma de cães do grupo controle – São Paulo, 2012.....	139
ÂPENDICE G - Dados individuais do exame de urina relaciondos a densidade, pH, proteína, glicose, corpos cetônicos, bilirrubina, urobilinogênio e sangue oculto dos cães do grupo controle – São Paulo, 2012.....	141
ÂPENDICE H - Dados individuais das variáveis do exame do sedimento das amostras de urina dos cães do grupo controle – São Paulo, 2012.....	142

ÂPENDICE I - Exame ultrassonográfico do abdômen dos cães do grupo controle –São Paulo, 2012.....	143
ÂPENDICE J - Valores individuais de uréia e de proteína urinária pela técnica de Bradford (azul brilhante de Coomassie), de creatinina urinária, da razão proteína: creatinina urinária (RPC), das concentrações urinária de albumina (método ELISA) e da razão albumina: creatinina urinária (RAC) do grupo de cães diabéticos – São Paulo, 2012.....	145
ÂPENDICE K - Valores individuais de glicemia em jejum, frutamina sérica e pressão arterial sistólica (PAS) dos cães do grupo de cães diabéticos – São Paulo, 2012.....	152
ÂPENDICE L – Valores séricos individuais de colesterol, triglicérides, alaninoaminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), albumina e proteínas séricas totais dos cães do grupo de cães diabéticos – São Paulo, 2012.....	158
ÂPENDICE M - Dados individuais do exame de urina referente a densidade, pH, proteína, glicose, corpos cetônicos, bilirrubina, urobilinogênio, sangue oculto dos cães do grupo de cães diabéticos – São Paulo, 2012.....	164
ÂPENDICE N - Dados individuais das variáveis do exame do sedimento das amostras de urina dos cães do grupo de cães diabéticos – São Paulo, 2012.....	170
ÂPENDICE O - Exame ultrassonográfico do abdômen dos cães do grupo de cães diabéticos – São Paulo, 2012.....	177

LISTA DE ABREVIATURAS

AGEs:	Advanced Glycated End-Products
CAD:	Cetoacidose Diabética
DM:	Diabetes Mellitus
ECA:	Enzima Conversora de Angiotensina
HAC:	Hiperadrenocorticismo
HAS:	Hipertensão Arterial Sistêmica
IGF-1:	Fator de Crescimento Insulina Símile
IL:	Interleucina
MBG:	Membrana Basal Glomerular
MA:	Microalbuminúria
ND:	Nefropatia Diabética
PA:	Pressão Arterial
PDGF:	Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas
RI:	Resistência Insulínica
RBP:	Proteína Ligada ao Retinol
SRAA:	Sistema Renina-Angiotensina-aldosterona
TFG:	Taxa de Filtração Glomerular
TGF- β :	Fator de Crescimento de Fibroblastos
TNF- α :	Fator de Necrose Tumoral
VLDL:	Lipoproteínas de Muito Baixa Densidade

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	23
2. JUSTIFICATIVA	45
3. OBJETIVOS	46
4. MATERIAL E MÉTODOS	47
4.1. ANIMAIS	47
4.2. MÉTODOS	49
4.2.1. Determinação da concentração urinária de creatinina	50
4.2.2. Determinação da concentração urinária de proteína	50
4.2.3. Determinação da Razão Proteína: Creatinina Urinária (RPC)	50
4.2.4. Determinação da concentração urinária de albumina	51
4.2.5. Eletroforese de proteínas urinárias	51
4.2.6. Determinação da Pressão Arterial Sistêmica	55
4.2.7. Determinação da Glicemia	56
4.2.8. Análise dos Dados	56
5. RESULTADOS	58
5.1. PERFIL BIOQUÍMICO	58
5.1.1. Albumina sérica	58
5.1.2. Alaninoaminotransferase (ALT)	60
5.1.3. Fosfatase Alcalina (FA)	63
5.1.4. Uréia sérica	66
5.1.5. Creatinina sérica	68
5.2. COLESTEROL E TRIGLICÉRIDES	71
5.2.1. Colesterol	71
5.2.2. Triglicérides	72
5.3. PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA	74
5.4. CONTROLE GLICÊMICO	76
5.4.1. Glicemia em jejum	76
5.4.2. Frutosamina sérica	78
5.5. RAZÃO PROTEÍNA: CREATININA URINÁRIA (RPC)	80
5.6. RAZÃO ALBUMINA: CREATININA URINÁRIA (RAC)	84
5.7. ELETROFORESE DE PROTEÍNAS URINÁRIAS	87
6. DISCUSSÃO	106
7. CONCLUSÃO	119
REFERÊNCIAS	120
ÂPENDICES	134

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

O diabetes mellitus (DM) é a endocrinopatia mais comum entre os cães, e pode ser definido como um estado crônico hiperglicêmico causado por anormalidades no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídeos, ocasionados pela deficiência na síntese ou pelo comprometimento na ação da insulina (deficiência relativa ou absoluta), ou ainda por fatores antagonistas da insulina (BENNET, 2002; NELSON, 2010).

A etiologia do DM é multifatorial e pode ser subdividida em (1) deficiência insulínica, a qual pode ser causada por destruição imunemediada das células beta, pancreatite aguda ou crônica, com consequente diminuição da síntese de insulina e (2) resistência insulínica, resultante de endocrinopatias concomitantes como o hiperadrenocorticismismo (HAC) e a acromegalia, induzida pela progesterona (HOENIG, 2002; FALL et al., 2007).

A forma mais comum do DM diagnosticado nos cães é o tipo 1, o qual é caracterizado por hipoinsulinemia permanente ou ausência de insulina, consequente da perda ou da destruição de células beta do pâncreas, e que necessita de terapia insulínica exógena por toda a vida (BENNET, 2002; NELSON, 2004, 2010).

Em relação à predisposição sexual, as fêmeas são mais acometida em cerca de 72% (HOENIG, 2002; FALL et al., 2007). Os cães geralmente apresentam idade média de 5 anos no momento do diagnóstico. Ainda, o DM do tipo 1 no cão difere em relação aos seres humanos que apresentam o mesmo tipo de diabetes, que apesar de ambas apresentarem etiologia imunemediada, nos humanos esse tipo de DM acomete indivíduos jovens, diferentemente do que ocorre nos cães, pois geralmente nos cães a faixa etária observada é de meia-idade a idosos (FALL et al., 2007; NELSON, 2010).

Ainda, estão descritas na literatura algumas raças caninas que apresentam predisposição para o desenvolvimento de diabetes mellitus, tais como Keeshounds, Malamute do Alasca, Schnauzer Miniatura, Poodle Miniatura, Springer Spaniel Inglês e Boxer (HOENIG, 2002). Outras raças caninas também consideradas de risco para o desenvolvimento de DM incluem Norwegian Elkhound, Beagle, Border Colie, Labrador Retriever e West Highland White Terrier (FALL et al., 2007).

Entretanto, não se sabe se as raças supracitadas apresentam maior risco de desenvolver DM por serem mais predispostas a outras endocrinopatias, como o HAC, o qual causa resistência insulínica secundária ao aumento da concentração sérica de cortisol, já que este hormônio apresenta ação antagônica à insulina (HOENIG, 2002; FALL et al., 2007). Assim, é

importante o diagnóstico diferencial para verificar a existência de hiperadrenocorticismo, uma vez que a hipercortisolemia crônica promove elevação do nível sanguíneo de glicose e resistência insulínica, o que aumenta a chance do aparecimento de algumas complicações, como hipertensão arterial sistêmica e glomerulonefrite, as quais poderiam também estar presentes no diabetes mellitus (HOENIG, 2002; FALL et al., 2007). Dessa forma, recomenda-se que a suspeita seja confirmada pelo teste de supressão com dexametasona em dose baixa (REUSCH, 2004; MELIÁN; PÉREZ-ALENSA; PETERSON, 2010).

Outras doenças que podem ocorrer concomitantemente ao DM nos cães incluem infecção do trato urinário, otite, dermatite, pancreatite aguda e neoplasia, além de outras endocrinopatias como o HAC e o hipotireoidismo (HESS et al., 2000; FALL et al., 2007).

Nos cães, o diagnóstico do DM é embasado na presença de hiperglicemia, em jejum, persistente e glicosúria (MELIÁN; PÉREZ-ALENSA; PETERSON, 2010). Nos cães, à medida que a glicemia excede 180 a 220 mg/dL ocorre glicosúria, devido a sobrecarga na reabsorção de glicose pelas células tubulares do segmento proximal do néfron. Dessa maneira, a glicosúria promove diurese osmótica, com consequente poliúria, e polidipsia compensatória (NELSON, 2010).

Em virtude da destruição ou perda de células beta, ocorre comprometimento da síntese de insulina e, dessa forma, a utilização tecidual de glicose se torna diminuída, e o resultado é a degradação muscular e da gordura a fim de aumentar a síntese hepática de glicose, sendo esta mais uma resposta compensatória do cão diabético. Clinicamente será notada perda de peso (NELSON, 2004; FALL et al., 2007; NELSON, 2010).

A sensação de fome é influenciada pela quantidade de glicose que adentra no centro da saciedade, o qual se encontra na região ventromedial do hipotálamo em que quanto maior a entrada de glicose, maior será a sensação de saciedade. A insulina é a responsável pela entrada de glicose nessa região do hipotálamo, assim nos cães diabéticos, em virtude da deficiência de insulina e da hiperglicemia, não irá ocorrer entrada de glicose no centro da saciedade, e por isso se tornam polifágicos (NELSON, 2004, 2010).

Após o diagnóstico de DM faz-se necessário uma avaliação clínica completa do animal a fim de identificar comorbidades que possam causar resistência insulínica, como o hiperadrenocorticismo e cistite bacteriana. A avaliação laboratorial de cães com DM deve ser composta por hemograma, perfil bioquímico (avaliação da função renal e hepática; colesterol e triglicérides) e exame de urina (HESS et al., 2000; FALL et al., 2007; NELSON, 2010).

O tratamento do cão diabético visa o controle da glicemia e consequentemente da manifestação clínica (poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso), uma vez que o

estabelecimento de um controle glicêmico adequado é primordial para evitar complicações associadas ao DM. Para isso o tratamento deve incluir administração de insulina, instituição de dieta apropriada, exercício físico e o controle na prevenção de doenças concomitantes (inflamatórias, infecciosas, hormonais e neoplásicas) e o cuidado com o uso de algumas medicações, como os glicocorticoides (HOENIG, 2002; NELSON, 2010).

Em relação à insulina, vale lembrar que existem diferentes tipos de insulina, e é classificada de acordo com o tempo de duração e a intensidade da ação após a aplicação. Atualmente, as insulinas disponíveis para o tratamento em cães incluem a insulina recombinante humana (como a Humulin), sendo esta a mais indicada, a combinação de origem bovina e suína (como a PZI) e a suína purificada (como a Iletin II Pork). A insulina de ação intermediária (NPH) é o tipo de insulina de eleição para o início do tratamento do DM na dose de 0,5U/kg, administradas duas vezes ao dia (NELSON, 2004, 2010).

Ainda, para o controle glicêmico ser considerado adequado é importante prevenir a hipoglicemia (<80mg/dL). Caso ocorra, a dose de insulina deve ser diminuída. Assim, o controle glicêmico adequado pode ser definido pela ausência de manifestação clínica, associada a valores de glicemia na faixa de 100 a 300mg/dL durante o dia (NELSON, 2004; FALL et al., 2007).

A instituição da dieta nos cães diabéticos tem como objetivos: correção da obesidade quando presente e prevenir flutuações pós-prandias da glicemia. Essa dieta deve ser rica em fibras, para melhorar o controle da glicemia, pois promovem retardo no esvaziamento gástrico e na absorção intestinal de nutrientes. Entretanto, a dieta rica em fibras está contra-indicada para cães diabéticos emaciados, onde nesse tipo de paciente o controle glicêmico é realizado a partir da insulinoterapia, dieta hipercalórica para recuperação do peso corpóreo e à medida que o mesmo é reestabelecido, a dieta rica em fibra pode ser gradualmente introduzida (NELSON, 2004, 2010).

A monitoração do cão diabético é fundamental e deve ser embasada na ausência de manifestação clínica (poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso), avaliação da glicemia ao longo do dia e dosagem sérica de frutossamina (HOENIG, 2002).

A frutossamina é uma proteína sanguínea que apresenta glicação não-enzimática, independente da insulina, sendo que a glicosilação é proporcional a concentração sanguínea de glicose. Dessa forma, a mensuração da frutossamina sérica fornece o valor médio correspondente a glicemia de 2 a 3 semanas prévias a data da coleta (BRIGGS et al., 2000; NELSON, 2010).

A dislipidemia (ou hiperlipidemia) é uma alteração laboratorial frequentemente observada nos humanos e nos cães diabéticos (WHITNEY, 1992; FELDMAN; NELSON, 2004; JOHNSON, 2005), ocorrendo de forma secundária, e pode existir uma relação de causa e efeito entre hipertrigliceridemia e pancreatite nesses cães. Geralmente, a hipertrigliceridemia é mais comum do que a hipercolesterolemia nos cães diabéticos (JOHNSON, 2005; XENOULIS; STEINER, 2008).

O colesterol e os triglicérides são componentes presentes em grandes moléculas denominadas lipoproteínas. A lipemia está na maioria dos casos associada com elevação na concentração plasmática de triglicérides, entretanto a hipercolesterolemia também pode induzir lipemia (JOHNSON, 2005).

Outras causas secundárias de dislipidemia incluem o hiperadrenocorticism, hipotireoidismo, dieta rica em gordura, pancreatite aguda, colestase e nefropatia com perda de proteínas (JOHNSON, 2005; XENOULIS, STEINER, 2008).

No DM, a pouca disponibilidade de insulina ou a resistência insulínica causa dislipidemia pois não existe interação entre a insulina e a lipoproteína lipase, ou esta interação encontra-se impedida nos casos de resistência (DM tipo 2), uma vez que a insulina é quem promove o controle da lipoproteína lipase. Um outro mecanismo envolvido é o aumento da produção de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) após a mobilização tecidual de gordura para o fígado (NELSON; FELDMAN, 2004; JOHNSON, 2005).

De modo geral, hipercolesterolemia pode ser definida pela constatação de concentração plasmática de colesterol acima de 300 mg/dL em que a magnitude da concentração pode indicar a gravidade da alteração do metabolismo lipídico. Valores entre 300 a 500 mg/dL são considerados discretamente aumentados, de 500 a 750 mg/dL moderadamente aumentado, enquanto que acima de 750 mg/dL é considerado um aumento bastante significativo. Já hipertrigliceridemia está presente quando a concentração plasmática de triglicérides excede 150 mg/dL; valores entre 150 e 400 mg/dL é dito como aumento discreto, de 400 a 1000 mg/dL é um aumento moderado e, por fim, acima de 1000mg/dL é um aumento considerado intenso e grave (BAUER, 2004; JOHNSON, 2005).

A hipertrigliceridemia pode estar associada com dor abdominal, diarreia, vômito, lipemia retinal, letargia, hepatomegalia e fraqueza (XENOULIS; STEINER, 2008).

A sobrevida média dos cães diabéticos após o diagnóstico é de aproximadamente 3 anos, sendo que o maior índice de mortalidade ocorre durante os seis primeiros meses após o estabelecimento do diagnóstico (FALL et al., 2007). Um outro estudo demonstrou que 64% dos cães com DM sobreviveram por 1 ano após o diagnóstico (DOXEY et al., 1985).

Complicações decorrentes do estado diabético são comuns nos cães, e as mais frequentes são a cegueira devido ao desenvolvimento de catarata, a pancreatite crônica e as infecções recidivantes do trato urinário, do sistema respiratório e da pele (HESS et al., 2000).

Nos humanos, as complicações crônicas mais graves, como nefropatia, retinopatia e neuropatia, são observadas após 10 a 20 anos do diagnóstico do DM e que nos cães parecem ser raras, entretanto não há estudos publicados em relação à espécie canina em que os animais tenham sido avaliados ao longo do curso da doença (MUÑANA, 1995; NATHAN, 1996; NELSON, 2010).

As complicações crônicas ocorrem nos tecidos que não depende de insulina para que ocorra entrada de glicose no interior das células. A retina, os rins e os nervos periféricos são os tecidos-alvos (MUÑANA, 1995; NATHAN, 1996; NELSON, 2010).

Embasado nos estudos realizados em pacientes humanos diabéticos, foram propostas duas hipóteses para explicar o desenvolvimento das complicações tardias do diabetes mellitus nesses tecidos chamados como alvo. A primeira refere-se à presença de anormalidades metabólicas, secundárias ao estado hiperglicêmico, resultando em alterações estruturais e funcionais a nível celular em que a quantidade excessiva de glicose no meio intracelular altera o metabolismo normal por vários mecanismos, como o aumento na atividade da via do poliol. No estado hiperglicêmico, os tecidos independentes de insulina, metabolizam o excesso de glicose em sorbitol pela via do poliol. O sorbitol que se acumula nos tecidos é oxidado em frutose. Conseqüentemente ocasiona alterações no metabolismo lipídico e aumento na produção de radicais livres, os quais estão, provavelmente, envolvidos na patogenia das complicações do diabetes mellitus. A segunda hipótese refere-se à existência de uma vasculopatia como causa de base, ocasionando alterações estruturais e funcionais nos vasos sanguíneos. Como consequência, o metabolismo lipídico e a homeostase vascular são prejudicadas. A nefropatia, a neuropatia e a retinopatia são complicações microvasculares do diabetes mellitus (MUÑANA, 1995; NATHAN, 1996).

A **proteinúria** no DM foi descrita pela primeira vez há 40 anos, o que sugeriu existir um tipo específico de doença renal no diabetes mellitus em humanos, chamada de nefropatia diabética (ND). A primeira lesão renal descrita foi a glomeruloesclerose, a qual ocorria associada à proteinúria e hipertensão arterial sistêmica, principalmente nos pacientes com mais de 20 anos de duração de DM (COOPER, 1998).

Assim, nos pacientes humanos, a nefropatia diabética (ND) é uma complicação bastante frequente, sendo reconhecida como uma causa potente para o desenvolvimento de doença renal crônica (DRC). Nos estágios iniciais, a ND é caracterizada por hiperfiltração e

hiperperfusão glomerular, as quais estão associadas com o desenvolvimento de alterações morfológicas, como espessamento da MBG e expansão tubulointersticial, porém sem manifestação clínica. As alterações morfológicas iniciais observadas na ND incluem hipertrofia glomerular, espessamento da membrana basal glomerular (MBG) e tubular, além de expansão da matriz extracelular do mesângio glomerular (BENIGNI et al., 2003; SUSZTAK et al., 2006).

Posteriormente, ocorre um **aumento na excreção urinária de albumina**, e recebe o nome de ND incipiente, sendo caracterizada pela presença microalbuminúria (MA), 20 a 200 µg/min, contudo a MA pode ocorrer associada a doença cardiovascular, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e resistência insulínica. Posteriormente, a MA progride para proteinúria intensa, denominada de macroalbuminúria (> que 200 µg/min) (COOPER, 1998; SUSZTAK et al., 2006). Nos estágios mais avançados foi observado outras alterações tais como glomeruloesclerose, falência dos capilares glomerulares, degeneração e fibrose tubulointersticial, os quais estão associados com o declínio da função renal (BENIGNI et al., 2003; SUSZTAK et al., 2006).

Assim, a alteração característica da ND é a proteinúria, atuando como um marcador de gravidade e de progressão para DRC nesses pacientes (JEFFERSON; SHANKLAND; PICHLER, 2008). Ainda, a patogenia da ND está relacionada com o tempo de duração do DM, com o controle glicêmico e com fatores genéticos (KANG et al., 2005).

De modo geral, a ND é caracterizada por glomerulopatia, ou mais especificamente por glomeruloesclerose em que primariamente ocorre a expansão mesangial glomerular e o espessamento da MBG, com conseqüente comprometimento da TFG. Outras alterações incluem hiperperfusão glomerular seguida de hipertrofia renal, sendo que neste estágio a morfologia glomerular encontra-se preservada (KANG et al., 2005) e com a progressão da ND ocorre microalbuminúria, seguida por proteinúria, e que pode evoluir para falência renal (NISHI; UENO; HISAKI, 2000; KANG et al., 2005).

Modelos animais são utilizados para reproduzir a nefropatia diabética. O diabetes mellitus nos ratos é induzido com o uso de aloxano ou de estreptozotocina, os quais promovem destruição das células pancreáticas e resultam em hiperglicemia crônica. Embora vários estudos em ratos demonstraram existir anormalidades nas células epiteliais tubulares, provavelmente decorrente de apoptose, ainda não está totalmente esclarecido se as alterações morfológicas presentes nos rins de ratos diabéticos seriam as mesmas encontradas nos seres humanos (KANG et al., 2005).

Os ratos têm sido muito utilizados como modelo experimental para a nefropatia diabética. Dessa maneira, segundo Brosius e colaboradores (2009), os ratos com ND experimental apresentam as seguintes características: declínio da TFG maior ou igual a 50%, albuminúria, expansão da matriz mesangial glomerular, mesangiólise, espessamento da MBG, fibrose intersticial e disfunção endotelial glomerular com conseqüente glomeruloesclerose. Ainda, o acometimento de células não glomerulares (ou extra-glomerulares) também é um fator importante no estabelecimento e na progressão da nefropatia diabética (BROSIUS et al., 2009).

Estudos prévios e experimentais com ratos têm observado a presença de hipertrofia glomerular e aumento da taxa de filtração glomerular (TFG) como principais características da ND. O aumento na TFG é ocasionado pelo aumento do gradiente de pressão por meio da membrana basal glomerular (MBG) e pelo aumento do fluxo sanguíneo glomerular (HOSTETTER; TROY; BRENNER, 1981; JENSEN et al., 1986 e 1987). Ainda, foi realizada mensuração direta da pressão dos capilares glomerulares indicando aumento da pressão intraglomerular. Já na fase mais tardia da ND observou-se que o aumento da pressão de filtração foi promovido pela redução da pressão no túbulo proximal, em conseqüência da menor resistência na alça de henle (JENSEN et al., 1986, 1987). Assim, concluiu que as alterações observadas na função glomerular são decorrentes da menor resistência nas arteríolas e da disfunção tubular (JENSEN et al., 1987).

Em estudo experimental com ratos diabéticos realizado por Nyengaard e Rasch (1993) observou aumento do comprimento dos capilares glomerulares em ratos com DM de 50 dias de duração. Posteriormente, em outro estudo foi encontrado aumento do tamanho renal e do comprimento do túbulo renal após três meses da indução em ratos diabéticos (RASCH et al., 1995). Além disso, foi encontrado acúmulo de glicogênio nos túbulos renais e a presença de alterações morfológicas no túbulo proximal, sendo que no glomérulo essas anormalidades são raramente descritas no mesmo estágio da ND. Também foi observado a presença de depósitos de glicogênio nos túbulos renais proximal e distal de ratos com DM de duração de 9 meses. Mais recentemente, corroborando estudos prévios, também não observou anormalidades glomerulares, nem após 6 meses da indução do DM. Segundo Kang et al.(2005) e de acordo com os estudos prévios e experimentais realizados com ratos, pode-se que concluir que o diabetes mellitus promove alteração renal primeiramente pela presença de lesão no túbulo distal e posteriormente se estende para o túbulo proximal e, por último, atinge o glomérulo, diferentemente dos humanos em que a lesão tubular ocorre no estágio mais avançado da nefropatia diabética (KANG et al., 2005).

Ainda, o acúmulo de glicogênio nos túbulos renais pode reduzir o número de microvilosidades das células com bordadura em escova do túbulo proximal e causar apoptose das células tubulares. O resultado é atrofia das células tubulares com alteração da função em nível de túbulo proximal e distal, por conseguinte ocorre hipertrofia renal, como um mecanismo compensatório, a qual é caracterizada pelo aumento do diâmetro tubular como também aumento do número de células tubulares (KANG et al., 2005).

Nos seres humanos, existe um consenso sobre a nefropatia diabética, em que a glomerulopatia ocorre antes das alterações tubulointersticiais (ZHANG et al., 1997, 2002), o que não foi observado nos ratos diabéticos no estudo de Kang et al.(2005). Assim, os ratos com DM experimental, induzida por aloxano ou por estreptozotocina, pode não ser o melhor ou o modelo ideal para estudar a nefropatia diabética dos humanos para fins de caracterização, pois observa-se, principalmente, glomerulosclerose, além da presença de lesões vasculares (MCGOWAN; MCCUE; SHARMA, 2001; KANG et al., 2005).

O depósito de glicogênio nas células tubulares também foi observado nos humanos com ND, principalmente nos ductos coletores e na alça de henle descendente, que provavelmente ocorrem associadas ao estágio terminal da ND (KANG et al., 2005).

Ainda, o desenvolvimento de ND irá depender do tempo de evolução do DM. Segundo Virella et al. (1979), este conceito foi demonstrado em um estudo, em que os indivíduos com dez anos ou mais de evolução do diabetes apresentaram proteinúria significativa, representada por proteínas de alto peso molecular, as quais atribuíram ser oriundas decorrentes de lesão glomerular, e aumento do nível sérico de creatinina. Em contrapartida, essas alterações não foram observadas em pacientes com menos de dez anos de evolução da doença, tal como no diabetes mellitus juvenil, porém outras anormalidades foram observadas como a excreção urinária de proteínas de baixo peso molecular, sugerindo assim a existência de lesão tubular e não do comprometimento glomerular, pois observou-se o comprometimento da reabsorção dessas proteínas de baixo peso molecular pelas células tubulares; assim, o estudo sugere que a alteração funcional do glomérulo pode ser resultante da microangiopatia que se desenvolve ao longo da evolução do diabetes (VIRELLA et al., 1979).

Para o desenvolvimento da proteinúria nos humanos diabéticos, acredita-se existir lesão em diferentes locais do néfron, além do comprometimento funcional de diferentes estruturas, tais como as células endoteliais glomerulares, a membrana basal glomerular, os podócitos e o túbulo proximal (JEFFERSON; SHANKLAND; PICHLER, 2008). Dessa forma, os mecanismos propostos incluem: **(1) a hiperglicemia crônica; (2) lesão nos podócitos; (3) lesão túbulointersticial; (4) ativação do sistema-renina-angiotensina-**

aldosterona (SRAA); (5) ação de fatores de crescimento pró-fibróticos e subsequente fibrose intestinal; (6) ação de citocinas inflamatórias e (7) a presença de lesões vasculares.

Primeiramente, a **falta de um controle glicêmico adequado**, com consequente hiperglicemia crônica, pode causar alteração renal inicialmente ou conduzir para o desenvolvimento de nefropatia diabética, promovendo inicialmente hipertrofia e espessamento da MBG, aumento da permeabilidade celular glomerular para a albumina, aumento na síntese proteica da matriz mesangial glomerular, além de maior produção de prostaglandinas vasodilatadoras, contribuindo para hiperperusão renal, hipertensão e hiperfiltração intraglomerular. Ademais, pode-se observar renomegalia, que geralmente é resultante da hipertrofia de células tubulares e de todos os tipos de células glomerulares (ou também chamada de glomerulomegalia) (VIRELLA et al., 1979).

Paralelamente em estudo experimental com ratos diabéticos, em que apresentavam controle glicêmico inadequado, foi observado renomegalia e aumento da TFG devido maior pressão capilar glomerular e também por maior reabsorção de sódio e glicose, com posterior redução da pressão intratubular resultante da diminuição da resistência hidráulica na alça de henle (JENSEN et al., 1987), sendo que estes achados foram semelhantes ao de pacientes humanos (MOGENSEN, 1971). Ainda, segundo Rasch (1979), o controle glicêmico inadequado está associado com maior excreção urinária de albumina nos ratos diabéticos.

De acordo com Faria (2001), nos humanos o distúrbio metabólico ocasionado pelo DM é suficiente para produzir lesões glomerulares, sendo também demonstrando em modelos animais (LEE et al., 1974). Essas lesões podem ser minimizadas ou evitadas com o estabelecimento de controle glicêmico adequado e depende da duração e da intensidade do tratamento com insulina. Além disso, as lesões renais, características do DM, são revertidas quando o rim é transplantado para um animal não diabético (LEE et al., 1974).

Dois importantes estudos em pacientes humanos com DM tipo 1 - o DCCT (“Diabetes Control and Complications Trial”) de 1993 e o outro em pacientes com DM tipo 2, o UKPDS (“United Kingdom Prospective Study”) de 1998 - demonstraram que o desenvolvimento de ND é determinado pelo controle glicêmico. Contudo, alguns pacientes com bom controle glicêmico desenvolveram ND, enquanto que outros com controle glicêmico inadequado não tiveram comprometimento da função renal nem proteinúria. Dessa maneira, parece que a hiperglicemia é um fator necessário, mas não o primordial ou suficiente, para causar lesão renal (DCCT, 1993; UKPDS, 1998; FARIA, 2001).

Assim, a hiperglicemia ativa e estimula a atuação de outros mecanismos que estão envolvidos no desenvolvimento de ND tais como: **(1) glicosilação não-enzimática; (2) via do poliol; (3) maior produção de matriz extracelular do mesângio glomerular; (4) alterações bioquímicas da matriz extracelular; (5) fatores hemodinâmicos e (6) hipertrofia renal** (FARIA, 2001).

A **glicosilação não-enzimática de proteínas** ou também conhecida como reação de Amadori (BROWNLEE; CERAMI; VLASSARA, 1988) é um dos fatores que recebem influência importante da hiperglicemia. A glicose se liga aos grupos amino das proteínas e forma produtos iniciais da glicosilação não-enzimática, como a hemoglobina glicosilada. Com a progressão desse processo ocorre formação de produtos finais de glicosilação não enzimática, conhecidos como AGEs “advanced glycated end-products”, sendo que alguns destes apresentam propriedade de realizar ligações covalentes com grupos-amino de outras proteínas o que resulta em reações proteínas-proteínas (BROWNLEE; CERAMI; VLASSARA, 1988; FARIA, 2001)

Os AGEs são estáveis e por isso se acumulam na parede dos vasos e tecidos, e a concentração dos mesmos não retorna ao normal mesmo quando a hiperglicemia é corrigida. Além disso, os AGEs se ligam a receptores específicos localizados nos macrófagos de células endoteliais e de células mesangiais, resultando em síntese e secreção de citocinas, como a interleucina 1 e fator de crescimento insulina símile (IGF-1), estimulando a proliferação de células mesangiais e a síntese de colágeno do tipo IV (VLASSARA et al., 1988). Quando os AGEs se ligam ao colágeno, apresentam efeito duradouro, e por ligação cruzada, pode promover maior síntese de matriz extracelular pelas células mesangiais via fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). Por fim, esse processo, como um todo, pode colaborar para maior deposição de matriz no mesângio glomerular, alterar a função dos macrófagos, interferir na depuração mesangial de macromoléculas, contribuindo para a expansão mesangial e oclusão glomerular e, conseqüentemente, proteinúria (FARIA, 2001).

Pela **via do poliol**, o excesso de glicose pode ser convertido em sorbitol por meio da ação da enzima aldose redutase. Assim, a hiperglicemia crônica promove o acúmulo de sorbitol nos tecidos, incluindo os glomérulos e os túbulos renais (PUGLIESE et al., 1990). O sorbitol em níveis elevados causa lesão renal por alterar a osmorregulação celular com consequente elevação do diacilglicerol, sendo este o principal mediador celular envolvido na ativação da proteína cinase C, a qual está associada com a patogenia da nefropatia diabética (PUGLIESE et al., 1990; FARIA, 2001).

Ainda, durante a hiperglicemia crônica ocorre o **espessamento da MBG**, que é decorrente da maior produção de componentes da matriz extracelular pelas células mesangiais e endoteliais, como colágeno do tipo IV (incluindo cadeias $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 3$) e fibronectina. A deposição desses componentes no mesângio glomerular é promovida pelos podócitos, com consequente perda das cargas negativas. Geralmente nos pacientes humanos o espessamento da MBG, o qual envolve primeiramente a lâmina densa, é detectado após dois anos de evolução do DM. Fatores como aumento da produção da MBG, diminuição do *turnover* ou ambos são os responsáveis pelo espessamento da mesma (AYO et al., 1990; DANNE; SPIRO; SPIRO, 1993; MAUER, 1994; FARIA, 2001).

Ademais, a matriz extracelular do mesângio glomerular pode sofrer **alterações bioquímicas**, tal como foi observado tanto nos ratos diabéticos quanto nos pacientes humanos com DM tipo 1. Nessas espécies ocorre redução na síntese glomerular de sulfato de heparan, o qual juntamente com o ácido siálico, contribui para a eletronegatividade da parede do capilar glomerular e, conseqüentemente, com a seletividade da barreira de filtração dependente de carga, favorecendo o desenvolvimento de proteinúria (KANWAR, 1983; SHIMONURA; SPIRO, 1987; RAATS; BORN; BERDEN, 2000; FARIA, 2001).

A hiperglicemia também **altera a hemodinâmica renal**, com posterior aumento da TFG e aumento do fluxo plasmático renal logo nos estágios iniciais da ND, o que também contribui para o aparecimento de proteinúria e alterações histológicas nos rins (VORA; ANDERSON; BRENNER, 1994). Em modelos animais este fato também foi observado, e o resultado é o aumento da pressão intraglomerular com consequente lesão endotelial e aumento da produção de matriz extracelular, sendo que estes fatores estão envolvidos na progressão na ND, mesmo na presença de um controle glicêmico adequado (ZATZ et al., 1985, 1986).

Já a **hipertrofia renal** está associada à hipertrofia glomerular e ao aumento da TFG no estágio inicial do DM, além da atuação de fatores de crescimento, tanto nos ratos quanto nos humanos diabéticos. Porém o mecanismo e o papel exato dos fatores de crescimento, tais como hormônio do crescimento, fatores insulina símile (IGFs), TGF β , PDGF, entre outros, ainda não estão totalmente elucidados no desenvolvimento e progressão da ND (DOI et al., 1988; SERRI et al., 1991; BACH et al., 2000; FLYVBJERG, 2000; FARIA, 2001).

Ainda nos seres humanos, um outro mecanismo bastante discutido é a ocorrência de **lesão nos podócitos**, que juntamente com a hiperglicemia, atuam como os principais responsáveis por causar lesão nas células endoteliais glomerulares (REDDY et al., 2008). Paralelamente ocorre perda do número de podócitos (também denominado de podocitopenia),

permitindo a passagem de proteínas para a urina, podendo evoluir para glomeruloesclerose e perda da função renal (FIORETTO et al., 1992; WHITE et al., 2002; SUSZTAK et al., 2006).

O mecanismo pelo qual ocorre a perda de podócitos não está totalmente elucidado, mas acredita-se que a hiperglicemia promova liberação de radicais livres, os quais geram a perda (apoptose) dos podócitos (FIORETTO et al., 2002; SUSZTAK et al., 2006). Geralmente o número de podócitos está preservado nos estágios iniciais da nefropatia diabética. A podocitopenia ocorre em decorrência de alguns fatores como (1) descolamento dos podócitos do glomérulo; (2) apoptose de podócitos, a qual coincide com maior excreção urinária de albumina; (3) incapacidade para proliferação dos podócitos; (4) alteração do citoesqueleto e (5) redução da carga negativa. Por último, no túbulo proximal também ocorre perda da carga negativa e diminuição da capacidade reabsortiva, com progressiva fibrose intersticial (MAUER, 1994; SUSZTAK et al., 2006).

Paralelamente, em um estudo experimental com ratos diabéticos, também foi observado a perda de podócitos para o espaço urinário, resultante de apoptose, o que contribui com a progressão de ND para glomeruloesclerose. Ainda, a apoptose dos podócitos precede a apoptose do epitélio tubular e também favorece o desenvolvimento de proteinúria e expansão mesangial, embora os fatores envolvidos não estejam totalmente esclarecidos (PAGTALUNAN et al., 1997; PETERMANN et al., 2003; SUSZTAK et al., 2006; SIU et al., 2006).

Ainda em outro estudo com ratos diabéticos foi detectada apoptose (morte programada) nas células renais durante o desenvolvimento de ND, sendo que o fator responsável seria o estresse oxidativo decorrente da hiperglicemia por meio da produção de radicais livres (MONTI et al., 1992; STANGEL et al., 1996; ZHANG et al., 1997). Segundo Ortiz, Ziyadeh e Neilson (1997) referem a ocorrência de apoptose das células epiteliais tubulares em ratos diabéticos. Mais recentemente, Kumar et al. (2003) demonstraram em ratos diabéticos que o estresse oxidativo e a apoptose são resultantes da presença de isquemia renal. Estudos *in vitro* observou que a hiperglicemia pode causar apoptose nas células do túbulo proximal, da mesma maneira que a apoptose foi inibida com a instituição do tratamento com insulina (ISHII et al., 1996).

Ademais, segundo Yoo et al. (2007), nos humanos e nos ratos com ND, a perda de podócitos ocorre acompanhada da diminuição da expressão de nefrina, a qual é uma molécula específica do podócito. Além disso, observou que tanto a perda de podócitos como a menor expressão de nefrina não estão presentes à medida que há o bloqueio do SRAA; dessa forma,

o autor sugere a existência de um papel importante do SRAA na patogenia da ND, principalmente no desenvolvimento de proteinúria (YOO et al., 2007).

Em resumo, os verdadeiros mecanismos pelos quais ocorre lesão renal durante o diabetes nos seres humanos ainda não estão totalmente elucidados. De modo geral, sabe-se que a ND é uma doença predominantemente glomerular caracterizada pelo aumento progressivo de albuminúria, seguida de hipertensão sistêmica e declínio da função renal. Ao exame histopatológico, um dos achados típicos inclui a glomeruloesclerose. Ainda foi demonstrada, por Mauer et al. (1994), a existência de uma correlação entre expansão do mesângio glomerular e diminuição da área de superfície de filtração. Estes achados fazem acreditar que a ND é uma doença glomerular e mesangial.

Entretanto, outros achados demonstram alterações em estruturas não glomerulares localizadas no interstício renal que estão envolvidas no desenvolvimento de insuficiência renal em pacientes com DM. A partir desses estudos foram propostas novas hipóteses para o desenvolvimento de ND, como alteração do transporte tubular e da atividade metabólica tubular que contribui para alteração hemodinâmica no DM e a fibrose intersticial. Ainda, foi demonstrado que a hiperglicemia pode causar tais alterações tubulares (ZIYADEH; GOLDFARB, 1991).

Durante o estágio inicial do DM, a proteinúria assintomática é desencadeada por diferentes fatores, tais como aumento da filtração glomerular de proteínas, comprometimento da reabsorção tubular das proteínas filtradas e excreção de proteínas originada a partir do epitélio tubular (ABRASS, 1984). Assim, além da presença de pequena quantidade de albumina (microalbuminúria), a proteinúria no estágio inicial da nefropatia diabética é caracterizada pelo aumento na excreção urinária de proteínas de baixo peso molecular, como microglobulina- β_2 , proteína ligada ao retinol (RBP), N-acetil-3-D-glucosaminidase, lisossomos ribonucleases e peptídeos (GIBB et al., 1989; MILTENYI et al., 1985; WATTS et al., 1988; ZIYADEH; GOLDFARB, 1991).

O comprometimento na reabsorção tubular de proteínas promove aumento do *clearance* de proteínas de baixo peso molecular e excreção urinária anormal de albumina. Isto ocorre, pois o túbulo renal é capaz de absorver quantidade significativa de albumina filtrada, e esta propriedade pode ser alterada por diferentes fatores. Em outras palavras, a microalbuminúria no DM pode ser secundária a diversas alterações a nível tanto glomerular quanto tubular. Entretanto, não se sabe o quanto a disfunção tubular é responsável pela excreção anormal de albumina ou de outras proteínas. Em estudos prévios foi observado aumento na excreção urinária de N-acetil-3-D-glucosaminidase, sendo esta uma enzima

lisossomal originada do túbulo proximal, a qual não é filtrada pelo glomérulo, mas é liberada no fluido tubular após lesão tubular (GIBB et al., 1989; MILTENYI et al., 1985; WATTS et al., 1988; ZIYADEH & GOLDFARB, 1991).

Ademais, o grau de proteinúria tubular também pode estar correlacionado com o controle glicêmico nos humanos e nos ratos diabéticos, uma vez que a excreção urinária de proteínas de baixo peso molecular pode ser diminuída à medida que é estabelecido um controle glicêmico adequado (VIRELLA et al., 1979; PENNEL; MEINKING, 1982; VIBERTI; MACKINTOSH; KEEN, 1983).

Diversos fatores pertencentes à falta de um controle glicêmico estão envolvidos na proteinúria tubular, tal como o aumento na concentração de glicose no ultrafiltrado glomerular que pode interferir com a reabsorção tubular de proteínas, pelo efeito direto ou indireto, como consequência da diurese osmótica ou do aumento da taxa de filtração glomerular, a qual aumenta o fluxo urinário (WOODS; MIZELLE; HALL, 1987; CHAN; STRAUS, 1980; ZIYADEH; GOLDFARB, 1991). Dessa maneira, segundo Ziyadeh e Goldfarb (1991), a excreção de proteínas está correlacionada com a excreção de glicose, entretanto é necessário mais estudos para esclarecer os mecanismos pelos quais a glicosúria interfere na capacidade de transporte e de reabsorção de proteínas a nível tubular.

Além da glicosúria, outros fatores podem contribuir para o desenvolvimento de proteinúria nos diabéticos como o aumento da secreção tubular de proteínas e a glicosilação não enzimática anormal de proteínas plasmáticas ou de membrana (WOODS; MIZELLE, HALL, 1987).

De acordo com as observações supracitadas, pode-se notar que há controvérsias quanto à discussão de que a microalbuminúria do estágio inicial do DM seja decorrente de alterações na barreira de filtração glomerular, contudo a importância clínica da presença de alterações a nível tubular em relação ao prognóstico e ao diagnóstico permanece desconhecida (ZIYADEH; GOLDFARB, 1991).

Portanto, diversas alterações tubulointersticiais têm sido descritas tanto em pacientes humanos diabéticos como também em estudos experimentais com ratos diabéticos como causadoras de proteinúria, a qual pode ser resultante da perda ou do comprometimento da capacidade de reabsorção de proteínas pelas células tubulares. Além disso, os mecanismos exatos promotores de microalbuminúria secundários a lesão tubular ainda não estão totalmente esclarecidos (CHIVERS et al., 1989). A princípio pode-se dizer que a microalbuminúria pode estar dissociadas das alterações nas estruturas glomerulares no estágio inicial da ND, uma vez que o aumento do volume extracelular pode ser decorrente da maior

reabsorção tubular de sódio, o que contribui para o aparecimento de hipertensão sistêmica nos seres humanos. Entretanto, a relação entre anormalidades funcionais, hipertrofia renal e lesão tubulointersticial ainda não foi esclarecida (ZIYADEH; GOLDFARB, 1991).

Ainda, em estudo prévio realizado por Mauer et al. (1984) foi discutido sobre a especificidade das alterações glomerulares encontradas no estágio inicial da ND. Neste estudo, a presença de expansão mesangial glomerular foi predominantemente encontrada em pacientes que também apresentavam hipertensão sistêmica, proteinúria intensa e declínio da TFG. Dessa maneira, considerando que a expansão mesangial glomerular seja uma lesão característica dos estágios iniciais da ND, não está claro porque a maior parte dos pacientes estudados demonstrou alteração glomerular no exame histopatológico na ausência de microalbuminúria. Por isso, não existe correlação positiva entre expansão mesangial glomerular e microalbuminúria. Ademais, foi observado que o declínio da TFG está correlacionado com a presença de lesões vasculares intra-renais (DECKERTT et al., 1985) e fibrose intersticial (BADER et al., 1980; ZIYADE; GOLDFARB, 1991).

Corroborando Jefferson, Shankland e Pichler (2008), diversas alterações tubulares foram observadas na biópsia renal de pacientes diabéticos, porém ainda não está totalmente elucidada se a proteinúria é inicialmente resultado de alterações na barreira de filtração glomerular, ou da perda da capacidade reabsortiva do túbulo proximal, ou de lesão intersticial. Ainda, é provável que a lesão das células tubulares promova o aumento da excreção de proteínas urinária devido ao comprometimento na reabsorção de proteínas que normalmente são filtradas pelo glomérulo. Dessa maneira, quando ocorre o desenvolvimento de doença glomerular, a lesão tubulointersticial é exacerbada, e a função de reabsorção é reduzida ainda mais. Assim, talvez, a “piora da proteinúria glomerular” pode refletir maior comprometimento da reabsorção do túbulo proximal frente às proteínas filtradas pelo glomérulo. Logo, a proteinúria pode ser decorrente de lesão tubular e/ou glomerular e/ou intersticial onde a magnitude da proteinúria se correlaciona com o grau de lesão (JEFFERSON; SHANKLAND; PICHLER, 2008).

Mais recentemente, Birn et al. (2010) sugeriram que a presença de proteínas no ultrafiltrado pode ser um fator independente envolvido na piora da função renal, uma vez que a hiperfiltração de albumina é seguida pelo aumento da reabsorção no túbulo proximal. Em modelos animais e em pacientes humanos com proteinúria, a exemplo albumina, observa-se toxicidade ao epitélio do túbulo proximal causando inflamação tubulointersticial e fibrose (JERUMS et al., 1997; REMUZZI; BERTANI, 1998), o que acarreta em sobrecarga de

albumina nos túbulos, e essa alteração pode ser um fator importante para o desenvolvimento e para a progressão da doença renal crônica nos diabéticos (BIRN et al., 2010).

Paralelamente aos estudos em pacientes humanos, em um estudo em ratos diabéticos, por meio da incubação de células do túbulo proximal sob condição de hiperglicemia, foi detectada hipertrofia dessas células e aumento da síntese de proteínas da matriz extracelular (ZHANG et al., 2002). Posteriormente em estudo realizado por Kang e colaboradores (2005) foi observado que a hipertrofia renal ocorre associada ao aumento no diâmetro do túbulo, porém com morfologia glomerular preservada. Ainda, foi demonstrado que a hiperglicemia favorece o acúmulo de grânulos de glicogênio no túbulo distal no período de um mês e que atinge todo o túbulo proximal num período de seis meses (KANG et al., 2005). Além disso, o acúmulo de glicogênio em nível de túbulo contorcido proximal causa a diminuição das microvilosidades das células com bordadura em escova, que pode ser acompanhada por apoptose e atrofia dos túbulos renais. A partir deste ponto ocorre ativação de mecanismos compensatórios, como a hipertrofia renal (KANG et al., 2005).

Outro mecanismo envolvido na patogenia da ND é a **ativação do SRAA**. Assim, em relação ao SRAA, é importante saber que a função do aparelho justaglomerular é dependente da integridade da microvasculatura renal. Dessa forma, a renina produzida nesse local promove a conversão do angiotensinogênio para angiotensina I, e a enzima conversora de angiotensina (ECA) converte a angiotensina I em angiotensina II, a qual atua localmente em diferentes tecidos, como rins, coração e vasos sanguíneos, e de maneira sistêmica promovendo a homeostase cardiovascular por meio de receptores específicos. Nos rins, a angiotensina II estimula a retenção hídrica no túbulo proximal, por estimular a produção de aldosterona pela zona glomerulosa das glândulas adrenais (FERREIRA; ZANELLA, 2000).

A angiotensina II está envolvida na patogenia da doença renal e cardiovascular, pois altera a matriz extracelular glomerular com consequente hipertrofia, associada à deposição de colágeno na matriz extracelular, sendo esta uma característica da ND (FERREIRA; ZANELLA, 2000).

Ainda, nos pacientes humanos com DM tipo 1, a microalbuminúria muitas vezes está associada à hipertensão arterial sistêmica (HAS) com maior risco de ND. Paralelamente, foi observado em estudos em ratos que os inibidores de ECA reduzem a pressão intraglomerular, independente da pressão arterial sistêmica, por promover vasodilatação da arteríola eferente (MORELLI et al., 1990; IMANISHI et al., 1997). A partir de estudos em animais, iniciou-se a preconização desta classe de medicamento em pacientes humanos microalbuminúricos e normotensos (MATHIESEN et al., 1991; FERREIRA; ZANELLA, 2000).

Já em 1994, Maurer et al. afirmaram que a hiperglicemia e a ativação do sistema renina angiotensina aldosterona são dois fatores determinantes na patogenia da ND. A hiperglicemia estimula a expressão do gene de angiotensina ativando o SRAA intrarenal local, sendo que a produção de angiotensina II nos rins é capaz de induzir hipertrofia das células do túbulo proximal (ISHI et al., 1996; ZHANG et al., 2002).

Posteriormente, o conceito supracitado foi reforçado por meio da demonstração de que a hiperglicemia, mesmo na ausência de glicosúria, pode aumentar a concentração plasmática de renina e conseqüentemente da pressão arterial sistêmica (PAS) nos pacientes humanos com DM tipo 1. Além disso, a hiperglicemia também influencia a função renal em decorrência da ativação do SRAA. Este mecanismo é provado pelo fato da normoglicemia (resultante de um controle glicêmico adequado) e o bloqueio do SRAA poderem prevenir ou retardar a ND (MILLER, 1999; YOO et al., 2007).

Dessa maneira, a ativação do SRAA e a subsequente geração de angiotensina II exercem influência importante na ND, juntamente com a hiperglicemia que promove aumento da resistência vascular renal (MILLER, 1999). Em outro estudo com humanos diabéticos, foi constatada correlação entre a falta de controle glicêmico adequado e o aumento na concentração plasmática de renina (WOODS; MIZELLE; HALL, 1987; MILLER, 1999).

Além disso, segundo Singh e colaboradores (1999), a angiotensina II contribui para a expansão do mesângio glomerular, por meio da estimulação do TGF β , com consequente aumento da síntese associada a menor degradação de proteínas da matriz mesangial.

E por fim Kumar e colaboradores (2004) observaram que a angiotensina II está envolvida na perda progressiva de néfrons no DM e que ainda estimula a apoptose das células tubulares e intersticiais do córtex e da medula renal, mas não acomete as células glomerulares, sendo que a apoptose das células citadas podem ser evitadas com insulinoterapia adequada. Ainda, tanto nos pacientes humanos quanto nos ratos diabéticos, a atrofia tubular é uma alteração encontrada na ND, decorrente de apoptose (KUMAR et al., 2004).

Um outro mecanismo discutido que está envolvido no desenvolvimento de ND é a **atuação do TGF- β** , sendo este o principal responsável pela fibrose, pois estimula a produção de matriz mesangial no mesângio glomerular, bem como é capaz de inibir a degradação da mesma (YAMAMOTO et al., 1993; BENIGNI et al., 2003). Estudos experimentais com ratos diabéticos demonstraram existir um aumento da expressão do TGF- β nos rins (YAMAMOTO et al., 1993). Além disso, observa-se alteração na expressão de diversas substâncias vasoativas tais como a endotelina 1, o óxido nítrico e o SRAA e, ainda, a

angiotensina II está envolvida no desencadeamento de fibrogênese glomerular e tubular, caracterizando sua ação pró-fibrótica (SUSZTAK et al., 2006).

Ademais, sabe-se que o TGF- β também é responsável pela atração de monócitos e de macrófagos bem como de linfócitos T, portanto apresenta ação pró-inflamatória. Em ratos com ND experimental foi observado o acúmulo de linfócitos e macrófagos no interstício renal e na região periglomerular e, deste modo, colaborando com a progressão da ND. Este conceito foi demonstrado por meio da inibição do SRAA e da ação do TGF- β (BENIGNI et al., 2003).

Em relação à **fibrose intersticial renal**, diversos mecanismos têm sido discutidos. Primeiramente a glicosúria exerce efeito importante sobre o desenvolvimento de lesão tubulointersticial. Um outro mecanismo inclui a obstrução vascular, a qual pode resultar em isquemia do interstício renal, com consequente fibrose local por ação dos fibroblastos. Ademais, as lesões vasculares do DM podem ser causadas por alterações no fluxo sanguíneo renal, induzidas primariamente pela hiperglicemia, bem como disfunção plaquetária (trombocitopatia) com consequente coagulação intravascular (WINEGRAD, 1987; ZIYADEH; GOLDFARB, 1991).

Em resumo, a fibrose tubulointersticial é uma alteração encontrada principalmente nos estágios mais avançados da ND. Entretanto, não se sabe ao certo a verdadeira correlação entre o grau de fibrose intersticial renal e a diminuição da TFG em que ambas as alterações podem alterar o fluxo sanguíneo e causar lesões vasculares. Em associação, a glicose exerce efeito direto sobre as células epiteliais glomerulares e tubulares, pois promove síntese de colágeno; posteriormente alguns fatores de crescimento podem atuar e que resultam em hipertrofia tubular (WINEGRAD, 1987; ZIYADEH; GOLDFARB, 1991).

Ainda, **inflamação e ativação do sistema imunológico** estão envolvidos na patogenia do DM e das complicações microvasculares encontradas durante a evolução da doença, incluindo a ND. Já no desenvolvimento e na progressão da ND as principais **citocinas inflamatórias** envolvidas incluem IL-1, IL-6 e IL-18, juntamente com o fator de necrose tumoral (TNF- α) (GONZÁLES; FERNÁNDEZ, 2008).

A IL-1 atua no desenvolvimento de anormalidades na hemodinâmica intraglomerular relacionada à síntese de prostaglandinas pelas células mesangiais, com resultante aumento da permeabilidade vascular do endotélio glomerular favorecendo assim a proteinúria. Além disso, a IL-1 altera a síntese de ácido hialurônico pelas células do túbulo proximal, aumentando sua produção com consequente hiper celularidade glomerular (MELNIKOV et al., 2001; GONZÁLEZ; FERNANDÉZ, 2008).

Também foi demonstrada correlação entre aumento dos níveis de IL-6 e espessamento da MBG com a gravidade da ND. Por fim, a expressão da IL-18 ocorre nas células tubulares renais, sendo que a excreção urinária de β 2-microglobulina apresenta correlação com os níveis séricos da IL-18, uma vez que a excreção desta proteína indica lesão tubular, além de apresentar propriedade em estimular a produção de outras citocinas, como IL-1 e o TNF- α e, por último, promover apoptose das células endoteliais (MELNIKOV et al., 2001; GONZÁLEZ; FERNANDÉZ, 2008).

O TNF- α constitui uma citocina inflamatória produzida pelos macrófagos, monócitos e linfócitos T. Entretanto, sua expressão não está limitada ao tecido hematopoiético, pois o TNF- α também é sintetizado por algumas células renais tais como: células tubulares, endoteliais, glomerulares, mesangiais e dendríticas. Contudo, o TNF- α é tóxico para as células renais, pois causa apoptose, alteração do fluxo sanguíneo glomerular e anormalidades na permeabilidade glomerular (GONZÁLEZ; FERNANDÉZ, 2008).

Concomitantemente a hiperglicemia crônica promove expressão exacerbada de citocinas inflamatórias nos humanos e nos ratos diabéticos. Uma outra consequência renal é a produção de TGF- β pelas células tubulares e pela célula mesangial. Paralelamente, a angiotensina II aumenta a síntese tubular de TGF- β , que é desencadeada pela tubulotoxicidade decorrente da hiperfiltração de proteínas (BENIGNI et al., 2003). Em associação, a ativação do SRAA causa constrição seletiva da arteríola eferente, aumentando também a pressão intraglomerular, sendo este mais um contribuinte para o desenvolvimento e perpetuação da ND (MYERS et al., 1982).

As **alterações vasculares** também estão presentes na ND nos pacientes humanos, e são representadas pela arteriosclerose e pela hialinose da arteríola glomerular aferente e eferente. Presenças de lesões exsudativas no espaço subendotelial e sobre a camada parietal da cápsula de Bowman's também foram observadas. Estas lesões, por sua vez, resultam em adesão do tufo glomerular seguida pela ruptura da MBG, retração e remodelamento glomerular. As lesões hialinas nas arteríolas glomerulares pode ser uma das primeiras alterações renais nos pacientes diabéticos. Ainda, foi observado microaneurismas nas alças dos capilares glomerulares. Mais tardiamente foi notado lesão tubulointersticial (MAUER, 1994).

Em estudos mais recentes com pacientes humanos, foi detectado mais uma alteração renal no desenvolver da ND. O endotélio glomerular é recoberto por uma camada chamada glicocalix, que constitui uma rede de proteoglicanas com glicosaminoglicanas carregadas negativamente, as quais contribuem com a formação da matriz extracelular. Ainda, atua como

uma barreira para proteínas nos capilares glomerulares e sistêmicos. No DM do tipo 1 pode ocorrer uma diminuição no volume do glicocalix em 50%, que pode ser decorrente da hiperglicemia, além disso, a mesma é capaz de aumentar a permeabilidade do glicocalix independente de alterações no volume do mesmo, permitindo a passagem de macromoléculas (JEFFERSON; SHANKLAND; PICHLER, 2008; SATCHELL; TOOKE, 2008).

A hipertensão arterial sistêmica é mais um fator que ocorre associada ao diabetes mellitus nos pacientes humanos, sendo que a prevalência é de 40 a 80%, e está correlacionada com o tempo de duração do DM e com o controle glicêmico (STRUBLE et al., 1998). Além disso, a HAS associada pode piorar a progressão da ND nos paciente humanos.

Nos cães, as complicações crônicas mais graves do DM como a ND parecem ser raras, pois nos humanos esse tipo de complicação pode necessitar de um tempo longo de evolução de DM em torno de 10 a 20 anos. Em relação a espécie canina, entretanto, não há estudos clínicos publicados em que tenha sido avaliado o curso da doença por um período longo (STEFFES et al., 1982).

A **nefropatia diabética (ND)**, a qual é frequente nos humanos com DM, vêm sendo estudada ou investigada em modelos animais. Os ratos representam o principal modelo animal experimental para o estudo da ND. Entretanto, em virtude das limitações da espécie, como curto período de vida e o seu pequeno tamanho, o cão seria uma outra espécie a ser considerada para este fim (STEFFES et al., 1982). Nos cães foi observado que o bom controle glicêmico é capaz de prevenir a retinopatia diabética (STEFFES et al., 1982).

Em um estudo experimental realizado por Steffes et al.(1982), foram avaliados cães da raça Beagle, os quais também foram submetidos a nefrectomia unilateral para pesquisar ND. Esses cães foram divididos em dois grupos. O grupo 1 era composto por cães que tinham controle glicêmico regular com o único intuito de evitar cetoacidose diabética (CAD), enquanto que o grupo 2 obtiveram um bom controle glicêmico pela administração de insulina duas vezes ao dia. Em ambos os grupos foram coletados fragmentos de tecido renal antes e após 6 e 12 meses da indução do DM para realização de análise por microscopia óptica e eletrônica.

Após um ano de evolução do DM, todos os cães do grupo 1 apresentaram alterações **no exame histopatológico dos rins** em que foram observadas às seguintes alterações: expansão mesangial glomerular, glomerulonefropatia membranosa associada com fusão dos podócitos, espessamento da MBG e tubular mesangial, aumento da produção de matriz extracelular do mesângio glomerular, presença de depósitos subendoteliais, fibrose glomerular e glomerulosclerose (nodular ou não), demonstrando que o cão pode ser um modelo para o

estudo da ND e que o estabelecimento de controle glicêmico adequado pode prevenir o aparecimento de ND (STEFFES et al., 1982; JERAJ et al., 1984).

Posteriormente, no ano de 1988, foi realizado outro estudo experimental com cães em que também foi constatada que o controle glicêmico inadequado está relacionado com maior excreção urinária de proteínas, e que essa alteração pode ser em parte resultante de lesão glomerular. Ainda, observou-se que o grau de excreção de proteína urinária variou com o controle glicêmico e no exame histopatológico dos rins foi observada obliteração glomerular e expansão mesangial (KERN; ENGERMAN, 1988, 1990).

Nos cães, a **patogenia** do aumento da excreção urinária de proteínas no DM é desconhecida, porém sabe-se que diferentes mecanismos estão envolvidos, como a presença de anormalidades bioquímicas, morfológicas e hemodinâmicas. A primeira hipótese seria a presença de lesão glomerular e, posteriormente, a excessiva secreção tubular de proteínas, como a beta-microglobulina. Assim, nos estudos de indução experimental de DM do tipo 1 nos cães, nesta espécie observou-se o desenvolvimento de doença renal a semelhança dos pacientes humanos (KERN; ENGERMAN, 1988).

A **manifestação clínica** da ND depende da gravidade da glomeruloesclerose e da capacidade funcional dos rins em excretar resíduos metabólicos. Inicialmente pode ocorrer a proteinúria, geralmente albuminúria, decorrente de lesão glomerular. Por conseguinte, à medida que a lesão glomerular progride, ocorre comprometimento da TFG com eventual desenvolvimento de azotemia e uremia. Na presença de glomeruloesclerose, ainda pode ocorrer a evolução para insuficiência renal oligúrica e anúrica (NELSON, 2004).

No ano de 1998 foi realizado um estudo pontual com cães diabéticos em que foi observada proteinúria em 20% dos casos avaliados por meio do aumento de $RPC > 0,5$ e de $RAC > 0,03$. Nesse estudo a proteinúria foi associada com hipertensão sistêmica (24% dos cães avaliados) e com o tempo de duração do DM, entretanto a importância clínica desses achados ainda não foi totalmente esclarecida (STRUBLE et al., 1998).

Mais recentemente, em um estudo retrospectivo em cães diabéticos observou-se que 13% dos cães diabéticos apresentaram proteinúria na ausência de hemoglobínúria e com urocultura negativa. Além disso corroborando os estudos de Struble et al. (1998), a proteinúria pode estar associada com hipertensão sistêmica (HESS et al., 2000).

No ano de 2007, foi realizado outro estudo clínico e pontual com cães diabéticos, com intuito de determinar a prevalência de microalbuminúria e de hipertensão sistêmica, como também de avaliar a relação com o tempo de evolução do DM. Para isso foi empregado um teste semiquantitativo (E.R.D.-HealthScreen[®] Test - Heska Corporation, Loveland, CO) e foi

detectado resultado negativo para 52,9% dos casos, “fraco positivo” em 6%, “médio positivo” em 23,5% e “alto positivo” em 17,6% dos casos. Nos cães com resultado “médio e alto positivo”, a duração média do DM foi de 18,2 meses, sugerindo que o tempo de evolução do DM poderia estar relacionada com a proteinúria e não com a hipertensão arterial sistêmica (KOGIKA et al., 2007).

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) nos cães com DM ainda requer estudos mais verticalizados e sequenciais, pois há escassez de resultados mais concretos que possam justificar que a evolução seja semelhante ao que se observa na medicina humana em que a HAS está correlacionada com a duração do DM e com o controle glicêmico dos pacientes. Foi publicado apenas um estudo em 1998, de avaliação pontual e que demonstrou que 46% dos cães apresentaram HAS e teve correlação positiva com o tempo de duração do DM (STRUBLE et al., 1998).

Os mecanismos etiológicos exatos da ND no cão não são conhecidos, mas provavelmente seja multifatorial (ENGERMAN; KERN, 1989, 1993; CLARK; LEE, 1995; NELSON, 2004) e, no presente momento, os textos em medicina veterinária extrapolam as informações da medicina humana (FELDMAN, 2004; NELSON, 2004, 2010).

Não existe tratamento específico para a ND. O ideal é estabelecer um controle glicêmico e metabólico adequado, além do tratamento conservador da doença renal e da hipertensão arterial quando presente, uma vez que a progressão da ND está relacionada com um controle glicêmico insatisfatório, pois as alterações microvasculares encontradas no glomérulo podem ser revertidas com o estabelecimento de um bom controle da glicemia (WISEMAN et al., 1985; NELSON, 2004).

Em outro estudo experimental com cães, também observou expansão mesangial, glomeruloesclerose, hialinose arteriolar e fibrose intersticial (GABER et al., 1994).

Assim, de acordo com os fatos mencionados, na medicina veterinária quando nos referimos a espécie canina e ao desenvolvimento de ND, ainda existem muitas informações que foram extrapoladas de pacientes humanos com DM, como também de estudos experimentais com ratos. Portanto, ainda há escassez de dados na literatura que possam atestar que os cães com DM é uma espécie com risco de desenvolver a ND como nos seres humanos e ratos e, ainda, não há estudos clínicos de evolução prolongada e avaliação sequencial durante o curso da doença.

2. JUSTIFICATIVA

Estudos em ratos e humanos com diabetes mellitus demonstram a existência de relevante relação da nefropatia diabética com a duração e o controle glicêmico, como também com a extensão e a velocidade de progressão de doenças microvasculares. A proteinúria é a principal alteração descrita na ND, sendo que é relatado o predomínio de albuminúria e a detecção de microalbuminúria poderia contribuir para o diagnóstico precoce. Ainda, a albuminúria per se é um fator adicional que contribui para a progressão da doença renal, como também a sua intensidade avalia a gravidade da glomerulopatia diabética. Possivelmente, a hiperglicemia crônica, em virtude de controle glicêmico inadequado, e o tempo de duração de diabetes sejam os maiores contribuintes para o desenvolvimento da ND, além da presença de hipertensão sistêmica e de predisposição genética. Assim, na medicina veterinária, no que concerne aos cães com diabetes mellitus, livros texto e alguns estudos publicados com avaliação pontual descrevem a possibilidade dos cães também evoluírem com nefropatia e proteinúria a semelhança do humano. Entretanto, os estudos na espécie canina ainda são escassos para afirmar tal hipótese. Assim, o presente estudo tem como hipótese verificar se os cães diabéticos desenvolveriam a nefropatia diabética a semelhança dos humanos, relacionando com controle glicêmico, hipertensão arterial, hiperlipidemia e tempo de evolução da DM. Assim, a avaliação sequencial da proteinúria e da albuminúria ao longo do curso da doença nos cães com DM poderá fornecer subsídios para o melhor entendimento da fisiopatologia, ou seja, do possível desenvolvimento ou não da nefropatia diabética na espécie canina.

3. OBJETIVOS

Avaliar ao longo do curso da doença, ou seja, sequencialmente, os cães com diabetes mellitus em relação à presença de lesão glomerular e/ ou tubular, como também verificar a existência de associação entre as lesões renais com o controle glicêmico, pressão arterial sistêmica e valores séricos de colesterol e triglicérides. Assim, a determinação de proteína urinária (razão proteína: creatinina urinária), albumina urinária (razão albumina: creatinina urinária), como também o estudo do perfil eletroforético de proteínas urinárias, que possibilitará a identificação das proteínas de acordo com o peso molecular, poderá fornecer informações acerca do segmento do néfron comprometido e que tenha originado a perda daquelas proteínas, se glomerular ou tubular.

4.MATERIAL E MÉTODOS

Segue abaixo a descrição dos grupos de cães que compõe o grupo controle e o grupo de cães com diabetes mellitus. Juntamente segue a descrição dos materiais e métodos utilizados durante a pesquisa.

4.1. ANIMAIS

Foram avaliados 14 pacientes caninos com diagnóstico de diabetes mellitus, o qual foi embasado na presença de hiperglicemia em jejum e de glicosúria persistente. Todos os cães foram atendidos no Serviço de Clínica Médica do Departamento de Clínica Médica / Hospital Veterinário da FMVZ/USP.

Os cães que foram selecionados não apresentavam, no primeiro atendimento, nenhum fator adicional que pudesse causar proteinúria renal de forma secundária, ou que apresentasse no exame de urina variáveis que reagissem como falso positivo para proteinúria. A exclusão dos casos foi baseada para aqueles com: cetoacidose diabética, hiperadrenocorticismo, hipoadrenocorticismo, hipotireoidismo, síndrome metabólica, leishmaniose, piometra, obesidade, insuficiência cardíaca, doenças prostáticas, urolitíase, infecção do trato urinário inferior, doença renal crônica, piodermite, hemoparasitoses ou leptospirose. Ademais, nenhum dos cães estudado recebeu qualquer tratamento que poderia influenciar a proteinúria, tais como: antiinflamatórios (esteroidais e não esteroidais), inibidores de ECA ou outros agentes anti-hipertensivos, diuréticos ou recente realização de transfusão sanguínea (GRAUER; LEES et al., 2005; SEGEV, 2010). Não houve restrição para idade, sexo e raça.

Ainda, foram excluídos aqueles cães que apresentavam condições que poderiam comprometer a excreção renal de proteínas, como: dieta hiperprotéica, febre, processos inflamatórios ou infecciosos, realização de exercícios físicos intensos, desidratação clinicamente detectável, manifestação clínica de infecção de trato urinário, de doenças prostáticas e temperamento agressivo ou agitado (GRAUER, 2005; LEES et al., 2005; GRAUER, 2011).

Os cães foram submetidos à mensuração da pressão arterial, coleta de sangue para realização de exames subsidiários, tais como glicemia, hemograma, contagem de plaquetas,

uréia e creatinina séricas, albumina e proteínas totais, colesterol e triglicérides, alanina amino transferase (ALT) e fosfatase alcalina (FA), além da coleta de urina (cistocentese) para urocultura e dosagens urinária de proteínas, de creatinina, de albumina e da determinação da eletroforese de proteínas urinárias. Além disso, foi realizado exame ultrassonográfico abdominal para avaliação morfológica dos rins. A monitoração do índice glicêmico foi embasada no valor da glicemia em jejum, no pico de ação da insulina (após 6 horas da administração matutina), bem como pela concentração sérica de frutamina (BRIGGS et al., 2000; BENNETT, 2002).

A avaliação sequencial (realização de todos os exames e procedimentos mencionados) de todos os cães com DM foi realizada em média a cada 30 ou 60 dias e designados como “Tempos”. A idade do grupo de cães diabéticos variou de 48 a 156 meses, e a média foi de 120 meses, DP=34 meses e mediana de 126 meses. No grupo A, o tempo de acompanhamento foi de, no mínimo, 6 meses e máximo de 11 meses, sendo que a média foi de 9,3 meses com DP = 3,5 meses. Já no grupo B, o tempo de acompanhamento foi de, no mínimo 9 meses e máximo de 28 meses, sendo que a média foi de 14,75 meses com DP = 8,9 meses. No entanto, a análise estatística de todos os cães (Grupo A e B) foi realizada até o Tempo 6.

O grupo controle (n= 14), composto de cães clinicamente normais, foi avaliado para fins de comparação dos resultados obtidos no grupo de cães diabéticos. Para isso foi realizado uma avaliação pontual em que todos os cães foram submetidos à mensuração da pressão arterial, coleta de sangue para realização de exames subsidiários, tais como glicemia, hemograma, contagem de plaquetas e bioquímica sérica (uréia, creatinina, albumina, proteínas totais, colesterol, triglicérides, alanina amino transferase (ALT), fosfatase alcalina (FA) e frutamina , além da coleta de urina para urocultura e dosagens urinária de proteínas, de creatinina, de albumina e do perfil eletroforético de proteínas urinárias. Além disso, foi realizado exame ultrassonográfico abdominal para avaliação morfológica dos rins. Os dados referentes aos cães do grupo controle estão descritos nos apêndices A, C, D, E, F, G, H e I.

Com o evoluir do acompanhamento, quatro cães com DM desenvolveram outras doenças concomitantes e assim o grupo de cães diabéticos, para o presente estudo, foi dividido em **Grupo A** (10 cães com DM que não evoluíram com outras doenças, denominados de cães de números 1 a 10) e **Grupo B** (4 cães com DM que evoluíram com outras doenças tais como neoplasia linfoma linfoblástico, hipotireoidismo e neoplasia hepática; numerados de 11 a 14).

No apêndice B, os cães com DM encontram-se individualmente nominados. Os dados referentes ao grupo de cães com DM estão descritos nos apêndices B, D, J, K, L, M, N e O.

O tempo de evolução do diabetes mellitus no momento do diagnóstico era, em média, para o Grupo A de $10,8 \pm 8$ meses (DP) e com variação máxima e mínima de 2 a 26 meses, respectivamente. O Grupo B, composto de 4 cães, o tempo do diagnóstico da DM foi de 16, 56, 24 e 12 meses para os cães de números 11, 12, 13 e 14, respectivamente.

O menor tempo de diagnóstico de diabetes era de 2 meses e o de maior tempo de 56 meses. Em relação à distribuição sexual, 62,5% (10/16) dos cães diabéticos eram fêmeas. Quanto as raças, segue a distribuição: Poodle (4/14 – 28,57%), Labrador Retriever (3/14 – 21,43%), SRD (3/14 – 21,43%), Cocker Spaniel (2/14 – 14,29%), Teckel (1/14 – 7,14%) e Kuvasz (1/14 – 7,14%).

4.2. MÉTODOS

Todas as amostras de sangue e urina foram coletadas no período matutino, a fim de evitar alterações nas mensurações decorrentes do ciclo circadiano. Ainda, foram coletadas de modo asséptico das veias jugulares externas, cefálicas ou safenas e acondicionadas em frascos com EDTA e gel ativador da coagulação.

As amostras de urina foram coletadas por cistocentese ou cateterização uretral e processadas em até 12 horas após a coleta. As amostras foram avaliadas com relação às características físicas, químicas e do sedimento urinário conforme as técnicas empregadas rotineiramente no Laboratório Clínico do Departamento de Clínica Médica/Hospital Veterinário da FMVZ/USP. Além disso, o sobrenadante das amostras de urina, para as determinações de proteína, albumina e eletroforese de proteínas urinárias, foi armazenado a temperatura de -70°C , pois de acordo com Schultz et al. (2000), o congelamento e a estocagem das amostras em temperatura apropriada assegura a integridade das proteínas ao longo do tempo.

4.2.1. Determinação da concentração urinária de creatinina

A concentração urinária de creatinina foi determinada pela metodologia descrita por Lustgarten e Wenk (1972), a qual foi realizada por meio da diluição das amostras em solução salina para atingir linearidade. Também foi adicionado à solução o ácido pícrico, que em meio alcalino reage com a creatinina produzindo picrato de creatinina, uma substância com comprimento de onda de 515nm, que foi lida em analisador automático (LUSTGARDEN, WENK, 1972).

4.2.2. Determinação da concentração urinária de proteína

Para a determinação da proteína urinária foi empregada a técnica de Bradford (azul brilhante de Coomassie G-250 - Sigma®), utilizando sobrenadante da urina, obtido após centrifugação. Estas amostras foram armazenadas a temperatura de -70°C até o momento da realização da prova. O método é embasado na ligação do corante aos resíduos NH_3^+ , os quais se encontram presentes nas proteínas. Para o padrão utilizado foi o aquoso de proteínas totais (Labtest Diagnóstica®). Essa reação ocorre após 2 minutos do início do processo, e desenvolve cor estável por cerca de uma hora, sendo permitida a leitura da absorbância em comprimento de onda de 595nm (Espectrofotômetro E-225D - Celm®) (BRADFORD, 1976).

4.2.3. Determinação da Razão Proteína: Creatinina Urinária (RPC)

A investigação de nefropatia diabética foi fundamentada na presença de proteinúria, a qual foi confirmada após a segunda mensuração, com intervalo mínimo de quinze dias e máximo de 30 dias entre as mesmas (LEES et al., 2005). Posteriormente, foi realizado o cálculo da razão proteína: creatinina urinária (RPC), a partir da divisão do valor da concentração urinária da proteína (mg/dL) pelo valor da concentração urinária da creatinina (mg/dL). O valor obtido foi interpretado conforme os dados de literatura (LEES et al., 2005; KRAWIEC, 2004; GRAUER, 2005; SEGEV, 2010).

4.2.4. Determinação da concentração urinária de albumina

Para a avaliação quantitativa de microalbuminúria foi utilizado o método ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay), o qual é um teste imunoenzimático que permite a detecção de anticorpos específicos na urina. Foi empregado o kit comercial da empresa *Immunology Consultants Laboratory, Inc.* – Newberg, OR, USA (Immunoperoxidase assay for the determination of albumin in dog sera). O método é baseado na interação antígeno (Ag)– anticorpo (Ac), detectada pelas reações enzimáticas em que é preparadum antígeno aderido a um suporte sólido (placa de ELISA). A seguir, o antígeno foi colocado sobre as amostras (urina), na busca de anticorpos contra os antígenos. Na presença de anticorpos na urina em teste, ocorre a formação da ligação Ag-Ac, que posteriormente foi detectada pela adição de um segundo Ac contra albumina canina, a qual está ligado a uma enzima, sendo denominado de conjugado. Em seguida, foi adicionado um substrato apropriado para a enzima. Os poços em que houve reação Ag-Ac apresentaram uma coloração, onde a intensidade da cor foi proporcional à quantidade de anticorpos. Em todas as amostras de urina, a determinação de albumina foi realizada em duplicata, sendo que a concentração de albumina foi àquela obtida pela média.

A absorbância dos poços das placas foi lida em um leitor de ELISA (Multiskan EX).

4.2.5. Eletroforese de proteínas urinárias

Para a avaliação qualitativa das proteínas urinárias, pelo peso molecular, foi empregado o método de eletroforese em gel de poliacrilamida SDS-PAGE usando metodologia pré-estabelecida pelo Laboratório de Pesquisa do Departamento de Clínica Médica da FMVZ/ USP (tese de doutorado de Ângela Bacic de Araújo e Silva Rego, dissertação de mestrado de Carolina Zagli Cavalcante – Processos FAPESP nº 03/10426-3, 06/50468-5 e 05/57490-3).

A técnica foi realizada em um conjunto de placas verticais (Bio Agency Biotecnologia®). O gel de empilhamento foi confeccionado em uma concentração de 4% e o gel de separação a 10% com espessura, largura e altura semelhante ao tamanho da placa (LAEMLI, 1970; ZARAGOZA et al., 2003, 2004).

Para a execução da eletroforese de proteínas urinárias foi necessário o preparo de diferentes soluções, como o gel separador, o gel de empilhamento, o tampão da amostra e tampão do gel separador. Após o preparo das soluções supracitadas, as placas de vidro e os espaçadores foram lavados com detergente e o enxágüe foi feito em água corrente, e posteriormente com água destilada. Posteriormente, tais materiais foram banhados em álcool a 92%. A seguir, os espaçadores foram encaixados nas placas de vidro, e as mesmas foram colocadas dentro do suporte, tendo os parafusos apertados.

As placas de vidro foram preenchidas com o gel de separação (ou *Separating Gel*). para realizar o processo de polimerização, o qual ocorre cerca de 30 minutos após o preparo do primeiro gel. Por último foi colocado o Stacking Gel 4% (Gel de empilhamento). Por fim, a polimerização do segundo gel ocorreu num período de 30 a 60 minutos.

Com a conclusão da polimerização, as placas e os pentes foram removidas da base e adicionado solução tampão 1x para fixação das placas na cuba. Posteriormente, as amostras eram preparadas, sendo necessária a adição prévia de 2-mercaptoetanol (50µl). Em relação à amostra, a quantidade foi determinada de acordo com a concentração de proteína urinária estimada previamente pelo método de Bradford de amostra quando as mesmas já tinham sido centrifugadas (3000 rpm por 2 minutos). Após o preparo das amostras, as mesmas eram agitadas em vórtex e a seguir submetidas ao processo de ebulição ou em banho seco por 9 minutos.

A próxima etapa realizada foi o preenchimento da cuba com tampão de corrida 1x. Posteriormente, foi realizado um mapeamento da posição das amostras assim como do padrão de peso molecular no gel (marcador de peso molecular: Precision Plus Protein™ Kaleidoscope Standards #161-0375 – Bio-Rad®). As amostras (1µg/poço) foram aplicadas nos poços do gel. Após a aplicação das amostras no gel, foram iniciadas as corridas eletroforéticas, as quais foram realizadas com o uso de uma fonte elétrica (Fonte para eletroforese PS5-0003N Bio Agency Biotecnologia®) com a miliamperagem pré-fixada em 40 mA para o gel de empilhamento e de separação, respectivamente. O tempo de corrida foi de aproximadamente 2 horas e 15 minutos e para coloração do gel foi utilizado nitrato de prata. Após a coloração das bandas de proteína, a imagem foi gravada e processada eletronicamente, por meio de um sistema de densitometria (Densitômetro modelo Epson Expression® 1680) e analisada em programa de *software* específico (Vision Works Ultra-Violet Products Ltd.®).

Para a coloração dos géis foi optado pela coloração de prata em virtude de pequena quantidade de proteína, pois se trata de uma técnica de coloração com maior sensibilidade para detecção de proteínas. Concluída a coloração, foi realizado o processo de revelação.

Para avaliação dos pesos moleculares e da densidade óptica das proteínas urinárias foi utilizado um programa de computador específico supracitado. As regiões individuais do gel que corresponde a aplicação de cada amostra foi chamada de faixa (*lane*), sendo que cada faixa apresenta diferentes bandas de proteínas com pesos moleculares distintos. Por esse programa de computador, foi padronizada a área sob a curva obtida em cada faixa, a qual é representada pela densidade óptica total, permitindo determinar a porcentagem relativa da densidade óptica de cada banda de proteína em relação a densidade óptica total.

A interpretação dos géis foi realizada de acordo com Cavalcante (2007), pois da mesma maneira devido a sobreposição de picos de bandas de proteína decidiu-se considerar duas regiões, A e B (Figura 1), de acordo com o peso molecular (KDa) das proteínas observadas. Na região A estão localizadas proteínas com peso molecular maior ou igual a 60KDa, enquanto que a região B é destinada para proteínas com peso molecular inferior a 60KDa, para classificar a proteinúria de acordo com o peso molecular (OSBORNE et al., 1995; ZARAGOZA et al., 2003, 2004; CAVALCANTE, 2007).

Corroborando Cavalcante (2007), a quantidade de proteína encontrada nas regiões A e B foi determinada após a obtenção do valor da porcentagem da densidade óptica da região analisada em relação a densidade óptica total de todo o traçado eletroforético, sendo o cálculo final baseado na quantidade total de proteína (1 µg).

Figura 1 – Imagem ilustrativa do padrão de peso molecular (Precision Plus Protein™ Kaleidoscope Standards #161-0375 – Bio-Rad®) para demonstrar a delimitação das regiões A e B, de acordo com o peso molecular (KDa).

Fonte: Martorelli, C.R. (2012)

Figura 2 – Imagem ilustrativa do padrão de peso molecular (Precision Plus Protein™ Kaleidoscope Standards #161-0375 – Bio-Rad®) pelo gel de poliácridamida para demonstrar as amostras que contêm maior quantidade de proteínas de alto peso molecular (região A) e aquelas com maior quantidade de proteínas com baixo peso molecular (região B) do grupo de cães diabéticos – São Paulo, 2012

Fonte: Martorelli, C.R. (2012)

4.2.6. Determinação da Pressão Arterial Sistêmica

A pressão arterial sistêmica foi mensurada pelo método indireto com *Doppler* (Doppler Ultrasound Parks Medical® Model 811-B), e foi considerada apenas a mensuração da pressão sistólica. Para aferição, era necessário que o paciente permanecesse em ambiente calmo e quieto, na ausência de outros animais e se possível, na presença do proprietário por um período mínimo de dez minutos. A mensuração foi realizada antes do exame físico, coleta de materiais para exames laboratoriais ou qualquer intervenção terapêutica nasocomial. Posteriormente, foi realizada tricotomia entre os coxins carpal e metacarpiano, e utilizado gel acústico para o uso do transdutor de ultrassom para a detecção do fluxo sanguíneo na artéria mediana.

Foram utilizados manguitos que apresentavam aproximadamente largura de 40% da medida da circunferência do membro torácico (ao nível do terço médio – região de radio e ulna). Nos casos em que não havia manguito com a medida exata foi utilizado aquele com a medida imediatamente superior, a fim de evitar superestimação dos valores de pressão arterial na leitura. O paciente poderia ser mantido em decúbito esternal, lateral direito, lateral esquerdo ou estar sentado, desde que o membro utilizado na mensuração estivesse na mesma altura da válvula aórtica. Sempre que possível, as aferições foram realizadas pela mesma pessoa, mantendo a mesma posição e atitude. Foram realizadas seis mensurações, sendo a primeira delas descartada. O valor considerado como a pressão arterial sistêmica sistólica do paciente (em mmHg) foi dado pela média aritmética das demais medidas. Nos casos onde gerou dúvida quanto à mensuração, com o paciente calmo, foi trocado o local de colocação do manguito e procedida nova leitura (ACIERNO; LABATO, 2005; BROWN et al., 2007; STEPIEN, 2011).

O diagnóstico de hipertensão sistêmica (>160mmHg) foi confirmado após duas mensurações sequenciais, com intervalo de 7 dias entre elas. Para os cães normotensos, foi feito uma reavaliação em 1 a 2 meses (BROWN et al., 2007; STEPIEN, 2011).

4.2.7. Determinação da Glicemia

Para determinação do controle glicêmico de cada paciente canino foi realizado a mensuração da glicemia em jejum em todas as coletas, com o uso de sensores portáteis Accu-Chek Advantage® ou Optium Exceed® previamente validado para uso em cães (BLUWOL et al., 2007). O sangue venoso foi a amostra utilizada para este fim.

4.2.8. Análise dos Dados

As medidas consideradas para fins de análise estatística foram ao longo de seis (6) Tempos de avaliações e que incluíram albumina sérica, fosfatase alcalina, alaninoaminotransferase, colesterol, triglicérides, pressão arterial sistêmica, frutossamina sérica e glicemia em jejum. Para avaliação do perfil renal, foram estudadas outras medidas como ureia e creatinina sérica, como também os valores de proteína urinária (mensurada pelo método Azul Brilhante de Coomassie - Técnica de Bradford), da razão proteína: creatinina urinária (RPC), da albuminúria (pelo método ELISA) e da razão albumina: creatinina urinária (RAC) dos cães do grupo controle e dos cães do grupo de cães diabéticos (Grupos a e B).

Com o objetivo de avaliar o comportamento dessas variáveis ao longo do curso da doença, foi avaliado os perfis dos valores individuais dos 14 cães diabéticos, configurados em gráficos, como também de tabelas com estatística sumária de média, mediana (Med), desvio padrão (DP), valor mínimo (Min) e valor máximo (Max) e erro padrão da média .

De acordo com distribuição dos resultados ou dados, gaussiana ou não, foram empregados os testes estatísticos paramétricos ou não paramétricos.

Análise paramétrica (ANOVA), Teste t não pareado com ou sem correção de Welch foram empregadas para as variáveis que apresentavam distribuição normal, porém quando ocorria este tipo de distribuição foi utilizado teste não paramétrico de Mann-Whitney (SIEGEL, 1988).

Também foram realizadas análises, para verificar a existência de diferença significativa entre o grupo controle e os valores obtidos nos Tempos 1 e 6, além entre os Tempos 1 e 6.

O nível de significância considerado para os testes foi de 5%, ou seja, diferenças significantes foram consideradas quando o nível descritivo do teste (valor de p) foi menor que

0,05. Vale comentar que caso o valor de p era superior a, mas inferior a 0,10, neste caso, as evidências de diferenças existem, porém são mais fracas.

O *Software* utilizados foi Instat® para as estatísticas descritivas e testes não paramétricos e o Microsoft Office 2010.

5. RESULTADOS

Abaixo segue resultados referentes aos cães do grupo controle e aos cães diabéticos do grupo A e B.

5.1.PERFIL BIOQUÍMICO

5.1.1. Albumina sérica

Os gráficos 1 e 2 apresentam os perfis dos valores individuais de albumina sérica dos cães dos Grupos A e B acompanhados ao longo do curso do diabetes mellitus.

Gráfico 1 – Perfis dos valores individuais de albumina sérica dos cães diabéticos do **Grupo A** ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012

Gráfico 2 – Perfis dos valores individuais de albumina sérica dos cães diabéticos do **Grupo B** ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012

Na Tabela 1 encontra-se apresentada a estatística descritiva da albumina sérica nos diferentes Tempos de avaliação. Observa-se que não foi detectada diferença estatística entre os Tempos avaliados no Grupo A ($p=0,8085$ ANOVA) como também quando da comparação dos valores dos Tempos 1 e 6 com o grupo controle ($p= 0,0003$ e $p= 0,0318$, respectivamente, teste t não pareado).

A média da albumina sérica do grupo controle foi de 3,46 mg/dL (Tabela 1), enquanto que para os cães dos Grupos A e B, nos diferentes tempos, estão apresentados nas Tabela 2 e 3 e que se encontravam dentro da faixa de normalidade de acordo com a literatura (NELSON, 2004; 2010) e do grupo controle (média $3,46 \pm DP 0,23$) (Tabela 4).

Tabela 1. Estatística descritiva da albumina sérica avaliada nos diferentes tempos, e de forma sequencial, durante a evolução do diabetes mellitus de cães do **Grupo A** – São Paulo, 2012

	n	Média	DP	Mediana	Erro padrão da média	Min	Max
TEMPO 1	10	2,98	0,31	3,00	0,0975	2,40	3,40
TEMPO 2	10	3,15	0,27	3,15	0,086	2,70	3,50
TEMPO 3	10	3,13	0,31	3,15	0,099	2,71	3,50
TEMPO 4	09	3,11	0,36	2,90	0,118	2,60	3,60
TEMPO 5	08	3,14	0,27	3,10	0,096	2,80	3,70
TEMPO 6	07	3,17	0,33	3,00	0,125	2,80	3,70

$p= 0,8085$ (ANOVA)

Tabela 2. Estatística descritiva da albumina sérica avaliada nos diferentes tempos, e de forma sequencial, durante a evolução do diabetes mellitus de cães do **Grupo B** – São Paulo, 2012

	n	Média	DP	Mediana	Erro padrão da média	Min	Max
TEMPO 1	04	2,86	0,23	2,87	0,117	2,59	3,10
TEMPO 2	04	2,85	0,31	2,95	0,155	2,40	3,10
TEMPO 3	04	2,85	0,26	2,80	0,132	2,60	3,20
TEMPO 4	04	2,85	0,24	2,85	0,119	2,60	3,10
TEMPO 5	03	3,00	0,26	3,10	0,152	2,70	3,20
TEMPO 6	03	2,96	0,05	3,00	0,033	2,90	3,00

Tabela 3. Estatística descritiva da concentração sérica de albumina em que é comparada os Tempos 1 e 6 com o grupo controle, e entre os Tempos 1 e 6 dos cães com diabetes mellitus do **Grupo A** – São Paulo, 2012

Comparação	CONTROLE	Tempo 1	Tempo 6	Tempo 1 e 6
Média	3,45	2,98	3,17	-
DP	0,23	0,31	0,33	-
N	14	10	07	-
Mediana	3,40	3,00	3,0	-
Mínimo	3,10	2,40	2,80	-
Máximo	3,90	3,40	3,70	-
Erro padrão da média	0,062	0,097	0,125	-
	...	0,0003	0,0318	-
p (controle vs tempo)		(Teste t não pareado)	(Teste t não pareado)	0,2476 (Teste t não pareado)

5.1.2. Alaninoaminotransferase (ALT)

A tabela 4 apresenta os perfis dos valores individuais da atividade sérica de ALT dos cães com diabetes mellitus do Grupo A durante a evolução da doença. Observa-se que os valores permaneceram inferiores a 437,70 U/L. Na tabela 5, os cães com DM do Grupo B apresentaram valores superiores a 15,30 e que corresponderam aos animais que apresentavam doenças concomitantes ao diabetes mellitus (Cão 11 com provável doença renal crônica; cão 12 com linfoma linfoblástico; cão 13 com hipotireoidismo e o cão 14 com neoplasia hepática).

No gráfico 3, o cão DM 4 (grupo A) apresenta maior valor de ALT em comparação com os demais cães do mesmo grupo. Já no gráfico 4 é possível observar um aumento gradual da concentração sérica de ALT no cão 14, o qual pertence ao grupo B de cães diabéticos.

Gráfico 3 – Perfis dos valores individuais da atividade sérica de alaninoaminotransferase dos cães diabéticos do Grupo A ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012

Gráfico 4 – Perfis dos valores individuais da atividade sérica de alaninoaminotransferase dos cães diabéticos do **Grupo B** ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012

Tabela 4. Estatística descritiva da atividade sérica de alaninoaminotransferase avaliada nos diferentes tempos, e de forma sequencial, durante a evolução do diabetes mellitus de cães do **Grupo A** – São Paulo, 2012

	n	Média	DP	Mediana	Erro padrão da média	Min	Max
TEMPO 1	10	59,58	63,23	36,80	19,99	22,40	223,10
TEMPO 2	10	62,91	80,75	23,50	25,53	15,30	268,80
TEMPO 3	10	56,11	46,58	44,10	14,73	20,00	174,30
TEMPO 4	09	90,28	132,25	37,60	44,08	29,10	437,70
TEMPO 5	08	46,90	19,21	41,45	6,79	19,90	74,10
TEMPO 6	08	45,80	42,51	23,70	15,03	18,60	131,90

p= 0,8351 (ANOVA)

Tabela 5. Estatística descritiva da atividade sérica de alaninoaminotransferase avaliada nos diferentes tempos, e de forma sequencial, durante a evolução do diabetes mellitus de cães do **Grupo B** – São Paulo, 2012

	n	Média	DP	Mediana	Erro padrão da média	Min	Max
TEMPO 1	04	52,68	49,48	32,75	24,74	19,00	126,20
TEMPO 2	04	42,65	16,50	39,30	48,25	26,90	65,10
TEMPO 3	04	47,20	35,66	42,90	17,83	12,80	90,20
TEMPO 4	04	29,35	11,67	33,70	5,84	12,50	37,50
TEMPO 5	03	31,06	15,88	29,20	9,17	16,20	47,80
TEMPO 6	03	27,23	11,11	24,00	6,41	18,10	39,60

Tabela 6– Estatística descritiva da concentração sérica de ALT em que é comparada os Tempos 1 e 6 com o grupo controle, e entre os Tempos 1 e 6 dos cães com diabetes mellitus do **Grupo A** – São Paulo, 2012

Comparação	CONTROLE	Tempo 1	Tempo 6	Tempo 1 e 6
Média	33,82	59,58	45,80	-
DP	23,57	63,23	42,51	-
N	14	10	08	-
Mediana	29,60	36,80	23,70	-
Mínimo	12,40	22,40	18,60	-
Máximo	106,00	223,10	131,90	-
Erro padrão da média	6,29	19,99	15,03	-
p	...	0,2475	0,4813	0,5898
(controle vs tempo)		(Teste t não pareado + Welch)	(Teste t não pareado + Welch)	(Teste t não pareado + Welch)

Gráfico 6 – Perfis dos valores individuais da atividade sérica de fosfatase alcalina dos cães diabéticos do **Grupo B** ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012

Tabela 7. Estatística descritiva da atividade sérica de fosfatase alcalina avaliada nos diferentes tempos, e de forma sequencial, durante a evolução do diabetes mellitus de cães do **Grupo A** – São Paulo, 2012

	n	Média	DP	Mediana	Erro padrão da média	Min	Max
TEMPO 1	10	134,07	103,24	94,14	32,64	20,1	316
TEMPO 2	10	153,13	149,49	87,45	42,27	26,9	438,5
TEMPO 3	10	126,02	91,39	117,5	28,9	27,2	267,7
TEMPO 4	09	142,43	123,6	119	41,19	18,8	404
TEMPO 5	08	150,92	113,78	146,5	40,22	24,2	359,2
TEMPO 6	07	171,15	169,59	78,5	64,1	35,2	457

p= 0,9837 (ANOVA)

Tabela 8. Estatística descritiva da atividade sérica de fosfatase alcalina avaliada nos diferentes tempos, e de forma sequencial, durante a evolução do diabetes mellitus de cães do **Grupo B** – São Paulo, 2012

	n	Média	DP	Mediana	Erro padrão da média	Min	Max
TEMPO 1	04	146,52	105,08	142,5	55,54	45,9	255,2
TEMPO 2	04	158,50	174,25	76,35	87,12	61,9	419,4
TEMPO 3	04	492,25	841,34	95,55	420,67	33,9	1756,0
TEMPO 4	04	138,67	175,5	65,65	87,74	24,3	399,1
TEMPO 5	03	212,73	252,48	78,00	145,77	56,2	504,0
TEMPO 6	03	61,7	55,88	54,10	32,26	10,0	121,0

Tabela 9 – Estatística descritiva da concentração sérica de FA em que é comparada os Tempos 1 e 6 com o grupo controle, e entre os Tempos 1 e 6 dos cães com diabetes mellitus do **Grupo A** – São Paulo, 2012

Comparação	CONTROLE	Tempo 1	Tempo 6	Tempo 1 e 6
Média	49,31	134,07	171,15	-
DP	67,75	103,24	169,59	-
N	14	10	7	-
Mediana	33,0	94,15	78,5	-
Mínimo	17,0	20,1	35,2	-
Máximo	283,2	316	457,0	-
Erro padrão da média	18,10	32,24	64,1	-
p	...	0,0048	0,0023	-
(controle vs tempo)		(Mann-Whitney)	(Mann-Whitney)	0,6186 (Teste t não pareado + Welch)

5.1.4. Uréia sérica

Observou-se que os cães com diabetes mellitus dos Grupos A e B apresentaram ao longo do período de acompanhamento valores séricos de ureia normais. No Grupo A, a variação dos valores foi de 70,00 mg/dL e 12,60 mg/dL, valores máximo e mínimo, respectivamente, e a variação da média ao longo do período de acompanhamento de 28,62 mg/dL e 36,23 mg/dL e não foi detectada alteração significativa ($p=0,7040$) (Gráficos 7 e 8; Tabela 10). Para os cães do grupo controle, a média foi de 38,48 mg/dL $\pm$ 11,39 (DP).

Os cães DM do Grupo B também não apresentaram valores anormais (Gráfico 8 e Tabela 11).

Gráfico 7 – Perfis dos valores individuais da concentração sérica de ureia dos cães diabéticos do **Grupo A** ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012

Gráfico 8 – Perfis dos valores individuais da concentração sérica de ureia dos cães diabéticos do **Grupo B** ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012

Tabela 10. Estatística descritiva da concentração sérica de ureia avaliada nos diferentes tempos, e de forma sequencial, durante a evolução do diabetes mellitus de cães do **Grupo A** – São Paulo, 2012

	n	Média	DP	Mediana	Erro padrão da média	Min	Max
TEMPO 1	10	34,96	19,53	28,85	6,17	12,60	70,00
TEMPO 2	10	30,16	9,00	32,25	2,84	15,10	40,60
TEMPO 3	10	31,47	10,00	29,75	3,16	17,40	49,50
TEMPO 4	09	28,62	5,18	30,20	1,73	19,40	36,10
TEMPO 5	08	36,23	14,28	33,00	5,05	21,20	55,90
TEMPO 6	06	28,68	5,63	28,35	2,30	22,90	37,70

p= 0,7040 (ANOVA)

Tabela 11. Estatística descritiva da concentração sérica de ureia avaliada nos diferentes tempos, e de forma sequencial, durante a evolução do diabetes mellitus de cães do **Grupo B** – São Paulo, 2012

	n	Média	DP	Mediana	Erro padrão da média	Min	Max
TEMPO 1	04	33,92	10,87	32,40	5,43	23,00	47,90
TEMPO 2	04	37,30	8,34	38,40	4,17	27,80	44,60
TEMPO 3	04	27,22	13,88	27,35	6,94	10,30	43,90
TEMPO 4	04	32,97	6,72	31,05	3,36	27,30	42,50
TEMPO 5	03	41,80	18,62	31,10	10,75	31,00	63,30
TEMPO 6	03	30,96	8,80	32,50	5,08	21,50	38,90

Tabela 12 – Estatística descritiva da concentração sérica de uréia em que é comparada os Tempos 1 e 6 com o grupo controle, e entre os Tempos 1 e 6 dos cães com diabetes mellitus do **Grupo A** – São Paulo, 2012

Comparação	CONTROLE	Tempo 1	Tempo 6	Tempo 1 e 6
Média	38,47	34,96	28,68	-
DP	11,39	19,53	5,63	-
N	14	10	6	-
Mediana	40,45	24,85	28,35	-
Mínimo	19,00	12,60	22,90	-
Máximo	60,10	70,00	37,70	-
Erro padrão da média	3,04	6,17	2,30	-
	...	0,6180	0,0629	-
p (controle vs tempo)		(Teste t não pareado + Welch)	(Teste t não pareado)	0,3615 (Teste t não pareado + Welch)

5.1.5.Creatinina sérica

Os cães com diabetes mellitus dos Grupos A e B também apresentaram ao longo do período de acompanhamento valores séricos de creatinina normais. No Grupo A (Tabela 13), a variação dos valores foi de 1,20 mg/dL e 0,55 mg/dL, valores máximo e mínimo, respectivamente, e a variação da média ao longo do periodo de acompanhamento de 0,82 mg/dL e 0,96 mg/dL e não foi detectada alteração significativa ($p=0,4267$) (Gráficos 9 e 10). Para os cães do grupo controle, a média foi de 1,11 mg/dL $\pm$ 0,15 (DP).

Os cães DM do Grupo B também não apresentaram valores anormais (Gráfico 10 e Tabela 14).

Gráfico 9 – Perfis dos valores individuais da concentração sérica de creatinina dos cães diabéticos do **Grupo A** ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012

Gráfico 10 – Perfis dos valores individuais da concentração sérica de creatinina dos cães diabéticos do **Grupo B** ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012

Tabela 13. Estatística descritiva da concentração sérica de creatinina avaliada nos diferentes tempos, e de forma sequencial, durante a evolução do diabetes mellitus de cães do **Grupo A** – São Paulo, 2012

	n	Média	DP	Mediana	Erro padrão da média	Min	Max
TEMPO 1	10	0,819	0,125	0,85	0,04	0,55	0,96
TEMPO 2	10	0,928	0,21	0,97	0,066	0,55	1,2
TEMPO 3	10	0,965	0,186	0,995	0,058	0,71	1,2
TEMPO 4	09	0,928	0,15	0,96	0,049	0,67	1,2
TEMPO 5	08	0,8675	0,13	0,88	0,047	0,64	1
TEMPO 6	07	0,946	0,19	0,91	0,091	0,64	1,2

p= 0,4267 (ANOVA)

Tabela 14 Estatística descritiva da concentração sérica de creatinina avaliada nos diferentes tempos, e de forma sequencial, durante a evolução do diabetes mellitus de cães do **Grupo B** – São Paulo, 2012

	n	Média	DP	Mediana	Erro padrão da média	Min	Max
TEMPO 1	04	0,82	0,17	0,835	0,084	0,61	1,0
TEMPO 2	04	0,855	0,26	0,8	0,13	0,62	1,2
TEMPO 3	04	0,8825	0,18	0,82	0,088	0,75	1,14
TEMPO 4	04	0,88	0,21	0,785	0,11	0,75	1,2
TEMPO 5	03	0,86	0,14	0,88	0,084	0,71	1,0
TEMPO 6	03	0,816	0,27	0,78	0,15	0,57	1,1

Tabela 15. – Estatística descritiva da concentração sérica de creatinina em que é comparada os Tempos 1 e 6 com o grupo controle, e entre os Tempos 1 e 6 dos cães com diabetes mellitus do **Grupo A** – São Paulo, 2012

Comparação	CONTROLE	Tempo 1	Tempo 6	Tempo 1 e 6
Média	1,105	0,819	0,9457	-
DP	0,15	0,12	0,19	-
N	14	10	7	-
Mediana	0,855	1,040	0,91	-
Mínimo	0,930	0,550	0,6400	-
Máximo	1,400	0,960	1,200	-
Erro padrão da média	0,041	0,039	0,0711	-
p	...	<0,001	0,0515	-
(controle vs tempo)		(Teste t não pareado)	(Teste t não pareado)	0,1147 (Teste t não pareado)

5.2. COLESTEROL E TRIGLICÉRIDES

5.2.1. Colesterol

No Gráfico 11 estão apresentados os perfis das concentrações individuais de colesterol sérico dos cães com diabetes mellitus do Grupo A avaliados ao longo da avaliação sequencial. Não foi detectada diferença significativa dos valores das médias dos diferentes Tempos de avaliação ($p=0,4630$) (Tabela 16). Os valores máximo e mínimo da média foram de 944,20 mg/dL e 157,70 mg/dL. No grupo controle a média foi de $227,14 \text{ mg/dL} \pm 54,91$ (Tabela 18).

Não foi constatada diferença significativa ao longo do tempo durante a evolução da DM nos cães do Grupo A ($p=0,4630$) (Tabela 16).

Gráfico 11 – Perfis dos valores individuais da concentração sérica de colesterol dos cães diabéticos do **Grupo A** ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012

Gráfico 12 – Perfis dos valores individuais da concentração sérica de colesterol dos cães diabéticos do **Grupo B** ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012

Tabela 16. Estatística descritiva da concentração sérica de colesterol avaliada nos diferentes tempos, e de forma sequencial, durante a evolução do diabetes mellitus de cães do **Grupo A** – São Paulo, 2012

	n	Média	DP	Mediana	Erro padrão da média	Min	Max
TEMPO 1	10	437,3	276,12	366,45	87,315	185	944,2
TEMPO 2	10	380,05	144,85	348,6	45,805	157,7	678,4
TEMPO 3	10	370,92	125,74	349,55	39,762	162,6	563,4
TEMPO 4	09	345,53	153,25	335	51,083	203,3	715,2
TEMPO 5	08	282,46	57,23	285,45	20,234	177,6	346,3
TEMPO 6	08	326,88	92,22	318,20	32,607	194,6	487,4

p= 0,4630 (ANOVA)

Tabela 17 Estatística descritiva da concentração sérica de colesterol avaliada nos diferentes tempos, e de forma sequencial, durante a evolução do diabetes mellitus de cães do **Grupo B** – São Paulo, 2012

	n	Média	DP	Mediana	Erro padrão da média	Min	Max
TEMPO 1	04	368,325	33,74	373,05	16,87	325,7	401,5
TEMPO 2	04	336,775	34,38	332,6	17,19	300,9	381
TEMPO 3	04	338,325	79,94	357,8	39,97	226,9	410,8
TEMPO 4	04	276,95	59,59	279,85	29,79	203,3	344,8
TEMPO 5	03	371,46	95,35	328,8	55,05	304,9	480,7
TEMPO 6	03	331,96	58,55	352,10	33,80	266	377,8

Tabela 18 – Estatística descritiva da concentração sérica de colesterol em que é comparada os Tempos 1 e 6 com o grupo controle, e entre os Tempos 1 e 6 dos cães com diabetes mellitus do **Grupo A** – São Paulo, 2012

Comparação	CONTROLE	Tempo 1	Tempo 6	Tempo 1 e 6
Média	227,14	437,3	326,88	-
DP	54,91	276,12	92,22	-
N	14	10	8	-
Mediana	217,3	366,45	318,2	-
Mínimo	148,2	185	194,6	-
Máximo	310	944,3	487,4	-
Erro padrão da média	14,67	87,31	32,6	-
p	...	0,0417	0,0211	-
(controle vs tempo)		(Teste t não pareado + Welch)	(Teste t não pareado + Welch)	(Teste t não pareado + Welch)
				0,2611

5.2.2. Triglicérides

O Gráfico 13 apresenta os perfis das concentrações séricas de triglicérides dos cães com diabetes mellitus ao longo da avaliação sequencial e a média foi de 99,81 mg/dL, variando de 29,05 a 1.705,10 mg/dL. No grupo controle a média foi de 65,27 mg/dL.

Não foi constatada diferença significativa ao longo do tempo durante a evolução do DM (p= 0,2407) (Tabela 19), como também quando a análise foi realizada excluindo-se os cães DM 08 e 15 (p= 0,0925) (Tabela 20).

Gráfico 13 – Perfis dos valores individuais da concentração sérica de triglicérides dos cães diabéticos do **Grupo A** ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012

Gráfico 14 – Perfis dos valores individuais da concentração sérica de triglicérides dos cães diabéticos do **Grupo B** ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012

Tabela 19. Estatística descritiva da concentração sérica de triglicérides avaliada nos diferentes tempos, e de forma sequencial, durante a evolução do diabetes mellitus de cães do **Grupo A** – São Paulo, 2012

	n	Média	DP	Mediana	Erro padrão da média	Min	Max
TEMPO 1	10	306,33	534,60	85,15	169,05	29,50	1705,1
TEMPO 2	10	98,39	88,77	68,9	28,07	37,50	340,20
TEMPO 3	10	108,17	58,75	87,50	19,58	47,10	209,90
TEMPO 4	09	72,78	22,88	74,00	7,63	43,20	98,20
TEMPO 5	08	101,91	55,61	95,25	19,66	44,80	217,00
TEMPO 6	07	76,07	14,79	75,50	5,59	58,00	95,60

p= 0,2575 (ANOVA)

Tabela 20. Estatística descritiva da concentração sérica de triglicérides avaliada nos diferentes tempos, e de forma sequencial, durante a evolução do diabetes mellitus de cães do **Grupo B** – São Paulo, 2012

	n	Média	DP	Mediana	Erro padrão da média	Min	Max
TEMPO 1	04	81,60	37,52	70,60	18,76	49,80	135,40
TEMPO 2	04	90,68	24,26	98,10	12,13	56,60	109,90
TEMPO 3	04	96,30	49,85	80,20	24,93	55,70	169,00
TEMPO 4	04	68,43	20,03	64,70	10,02	49,20	95,10
TEMPO 5	03	81,46	26,30	96,10	15,19	51,10	97,20
TEMPO 6	03	101,60	32,70	106,30	18,88	66,80	131,70

Tabela 21 – Estatística descritiva da concentração sérica de triglicérides em que é comparada os Tempos 1 e 6 com o grupo controle, e entre os Tempos 1 e 6 dos cães com diabetes mellitus do **Grupo A** – São Paulo, 2012

Comparação	CONTROLE	Tempo 1	Tempo 6	Tempo 1 e 6
Média	65,27	306,33	76,07	-
DP	31,78	534,60	14,79	-
N	14	10	07	-
Mediana	60,80	85,15	75,50	-
Mínimo	33,40	29,50	58,00	-
Máximo	153,90	1705,1	95,60	-
Erro padrão da média	...	169,05 0,1881	18,76 0,3022	-
p (controle vs tempo)		(Teste t não pareado + Welch)	(Teste t não pareado + Welch)	0,2065 (Teste t não pareado + Welch)

5.3. PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

O gráfico 15 apresenta os perfis de pressão arterial sistêmica dos cães com diabetes mellitus ao longo da avaliação sequencial e a média foi de 135,99 mmHg, variando de 102,00 a 196,30 mmHg. No grupo controle a média foi de 131,02 mmHg.

Não foi constatada diferença significativa ao longo do tempo durante a evolução do DM ($p= 0,1120$) (Tabela 22), como também quando a análise foi realizada excluindo-se os cães DM 08 e 15 (Tabela 23).

Gráfico 15 – Perfis dos valores individuais da pressão arterial sistêmica dos cães diabéticos do **Grupo A** ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012

Gráfico 16 – Perfis dos valores individuais da pressão arterial sistêmica dos cães diabéticos do **Grupo B** ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012

Tabela 22. Estatística descritiva da pressão arterial sistêmica avaliada nos diferentes tempos, e de forma sequencial, durante a evolução do diabetes mellitus de cães do **Grupo A** – São Paulo, 2012

	n	Média	DP	Mediana	Erro padrão da média	Min	Max
TEMPO 1	10	129,34	21,44	125,65	6,78	102,00	176,30
TEMPO 2	10	142,37	20,30	139,30	6,42	120,60	196,30
TEMPO 3	10	127,31	16,18	123,30	5,12	103,30	153,30
TEMPO 4	09	138,52	25,64	134,00	8,54	98,60	186,30
TEMPO 5	08	141,56	26,07	136,80	9,21	103,00	180,00
TEMPO 6	07	134,00	16,16	138,80	6,10	104,60	150,30

p= 0,5264 (ANOVA)

Tabela 23. Estatística descritiva da pressão arterial sistêmica avaliada nos diferentes tempos, e de forma sequencial, durante a evolução do diabetes mellitus de cães do **Grupo B** – São Paulo, 2012

	n	Média	DP	Mediana	Erro padrão da média	Min	Max
TEMPO 1	04	138,10	9,77	140,90	4,88	124,00	146,60
TEMPO 2	04	136,87	13,29	137,30	6,64	120,60	152,30
TEMPO 3	04	118,25	11,80	114,90	5,90	108,00	135,30
TEMPO 4	04	133,90	20,78	136,65	10,39	106,00	156,30
TEMPO 5	03	140,80	2,88	140,00	1,66	138,40	144,00
TEMPO 6	03	146,80	2,07	145,60	1,20	145,60	149,20

Tabela 24. – Estatística descritiva da pressão arterial sistêmica em que e comparada os Tempos 1 e 6 com o grupo controle, e entre os Tempos 1 e 6 dos cães com diabetes mellitus do **Grupo A A** – São Paulo, 2012

Comparação	CONTROLE	Tempo 1	Tempo 6	Tempo 1 e 6
Média	131,02	129,34	134	-
DP	18,16	21,44	16,16	-
N	14	10	7	-
Mediana	135,33	125,65	138,80	-
Mínimo	102,33	102,00	104,60	-
Máximo	147,33	176,30	150,30	-
Erro padrão da média	4,32	6,78	6,10	-
p	...	0,8283	0,6949	-
(controle vs tempo)		(Teste t não pareado)	(Teste t não pareado)	0,6348 (Teste t não pareado)

5.4. CONTROLE GLICÊMICO

5.4.1. Glicemia em jejum

O gráfico 17 apresenta os perfis de glicemia em jejum dos cães com diabetes mellitus ao longo da avaliação sequencial e a média foi de 253,05 mg/dL, variando de 29,00 a 495,00 mg/dL. No grupo controle a média foi de 75,15 mg/dL.

Não foi constatada diferença significativa ao longo do tempo durante a evolução do DM ($p = 0,4393$) (Tabela 25), como também quando a análise foi realizada excluindo-se os cães DM 08 e 15 ($p = 0,1518$) (Tabela 26).

Gráfico 17 – Perfis dos valores individuais da glicemia em jejum dos cães diabéticos do **Grupo A** ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012

Gráfico 18 – Perfis dos valores individuais da glicemia em jejum dos cães diabéticos do **Grupo B** ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012

Tabela 25. Estatística descritiva da glicemia em jejum avaliada nos diferentes tempos, e de forma sequencial, durante a evolução do diabetes mellitus de cães do **Grupo A** – São Paulo, 2012

	n	Média	DP	Mediana	Erro padrão da média	Min	Max
TEMPO 1	10	243,90	139,52	228,00	44,120	29,00	480,00
TEMPO 2	10	287,60	139,37	323,00	44,072	65,00	494,00
TEMPO 3	10	270,00	96,66	254,50	30,568	126,00	430,00
TEMPO 4	09	223,33	83,09	202,00	27,696	90,00	381,00
TEMPO 5	08	248,63	142,89	201,50	50,519	89,00	495,00
TEMPO 6	07	244,86	76,78	256,00	29,022	114,00	358,00

p= 0,8815 (ANOVA)

Tabela 26. Estatística descritiva da glicemia em jejum avaliada nos diferentes tempos, e de forma sequencial, durante a evolução do diabetes mellitus de cães do **Grupo B** – São Paulo, 2012

	n	Média	DP	Mediana	Erro padrão da média	Min	Max
TEMPO 1	04	223,25	83,00	223,00	41,504	138,00	309,00
TEMPO 2	04	277,25	136,10	291,00	68,052	107,00	420,00
TEMPO 3	04	283,25	101,64	256,00	50,819	196,00	425,00
TEMPO 4	04	226,50	163,01	222,00	81,504	50,00	412,00
TEMPO 5	03	226,66	148,81	306,00	85,915	55,00	319,00
TEMPO 6	03	201,33	71,63	229,00	41,353	120,00	255,00

Tabela 27 – Estatística descritiva da glicemia em jejum em que é comparada os Tempos 1 e 6 com o grupo controle, e entre os Tempos 1 e 6 dos cães com diabetes mellitus do **Grupo A** – São Paulo, 2012

Comparação	CONTROLE	Tempo 1	Tempo 6	Tempo 1 e 6
Média	75,07	243,90	244,86	-
DP	11,43	139,52	76,78	-
N	14	10	07	-
Mediana	76,50	228,00	256,00	-
Mínimo	54,00	2900	114,00	-
Máximo	94,00	480,00	358,00	-
Erro padrão da média	3,053	44,120	29,022	-
p	...	0,0041	0,0011	0,6542 (Não pareado t)
(controle vs tempo)		(Teste t não pareado)	(Teste t não pareado)	

5.4.2. Frutosamina sérica

O gráfico 19 apresenta os perfis de frutosamina sérica dos cães com diabetes mellitus ao longo da avaliação sequencial e a média foi de 560,53 mg/dL, variando de 137,40 a 838,60 mg/dL. No grupo controle a média foi de 342,69 mg/dL.

Não foi constatada diferença significativa ao longo do tempo durante a evolução do DM ($p=0,4222$) (Tabela 28), entretanto quando a análise foi realizada excluindo-se os cães DM 08 e 15 houve diferença significativa, porém fraca ($p=0,0968$) (Tabela 29).

Gráfico 19 – Perfis dos valores individuais da frutossamina sérica dos cães diabéticos do **Grupo A** ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012

Gráfico 20 – Perfis dos valores individuais da frutossamina sérica dos cães diabéticos do **Grupo B** ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012

Tabela 28. Estatística descritiva da frutossamina sérica avaliada nos diferentes tempos, e de forma sequencial, durante a evolução do diabetes mellitus de cães do **Grupo A** – São Paulo, 2012

	n	Média	DP	Mediana	Erro padrão da média	Min	Max
TEMPO 1	10	522,68	112,45	490,15	35,55	370	721
TEMPO 2	10	485,65	165,93	503,00	54,97	137,4	683,9
TEMPO 3	10	615,02	134,51	577,95	42,53	403	838,6
TEMPO 4	09	582,61	113,70	569,00	37,90	366	711,7
TEMPO 5	08	574,57	110,89	573,85	39,20	422	722
TEMPO 6	07	582,67	96,53	541,60	36,48	477	722,1

p= 0,2722 (ANOVA)

Tabela 29. Estatística descritiva da frutossamina sérica avaliada nos diferentes tempos, e de forma sequencial, durante a evolução do diabetes mellitus de cães do **Grupo B** – São Paulo, 2012

	n	Média	DP	Mediana	Erro padrão da média	Min	Max
TEMPO 1	04	564,20	151,82	601,40	75,91	360,00	694,00
TEMPO 2	04	506,62	26,70	496,40	13,35	488,10	565,60
TEMPO 3	04	451,72	86,61	448,75	43,30	351,40	558,00
TEMPO 4	04	571,00	134,43	595,00	67,21	401,00	693,00
TEMPO 5	03	575,87	26,10	561,00	15,06	560,60	606,00
TEMPO 6	03	501,96	98,84	477,00	57,07	418,00	610,90

Tabela 30 – Estatística descritiva da concentração sérica de frutossamina em que é comparada os Tempos 1 e 6 com o grupo controle, e entre os Tempos 1 e 6 dos cães com diabetes mellitus do **Grupo A** – São Paulo, 2012

Comparação	CONTROLE	Tempo 1	Tempo 6	Tempo 1 e 6
Média	342,69	522,68	582,67	-
DP	72,57	35,55	96,53	-
N	13	10	7	-
Mediana	347,00	490,15	541,60	-
Mínimo	156,00	370,00	477,00	-
Máximo	456,00	721,00	722,10	-
Erro padrão da média	20,13	35,55	36,48	-
p (controle vs tempo)	...	0,0006 (Teste t não pareado + Welch)	0,0003 (Teste t não pareado + Welch)	0,2704 (Teste t não pareado)

5.5. RAZÃO PROTEÍNA: CREATININA URINÁRIA (RPC)

Os resultados dos valores individuais (mensuração pontual) da razão proteína: creatinina urinária (RPC) dos cães do grupo controle apresentam-se dispostos na Quadro 1 e Gráfico 21. Todos os cães pertencentes a este grupo apresentaram razão proteína: creatinina urinária inferior a 0,5.

Quadro 1 – Valores individuais da razão proteína: creatinina urinária (RPC) dos cães do grupo controle – São Paulo, 2012

Número	Nome do cão	RPC
1	Skol	0,154
2	Aquiles	0,347
3	Fred	0,057
4	Lana	0,060
5	Dragon	0,071
6	Quasi	0,158
7	Sindel	0,10993
8	Pedrita	0,05253
9	Juanita	0,06676
10	Belinha	0,04289
11	Thor	0,05022
12	Penelope	0,03463
13	Luna	0,42077
14	Joe	0,36445

Para o grupo controle, a média a RPC foi de $0,14 \pm 0,13$ (média±desvio padrão) (Tabela 34).

Gráfico 21 - Valores individuais de razão proteína: creatinina urinária (RPC) dos cães do grupo controle – São Paulo, 2012

Gráfico 23 – Perfis dos valores individuais da razão proteína:creatinina urinária (RPC) dos cães diabéticos do **Grupo B** ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012

Tabela 31- Estatística descritiva da razão proteína:creatinina urinária (RPC) avaliada nos diferentes tempos, e de forma sequencial, durante a evolução do diabetes mellitus de cães do **Grupo A** – São Paulo, 2012

	n	Média	DP	Mediana	Erro padrão da média	Min	Max
TEMPO 1	10	0,1252	0,05803	0,1215	0,0184	0,0131	0,2119
TEMPO 2	10	0,2727	0,2747	0,1545	0,0868	0,0395	0,8365
TEMPO 3	10	0,1557	0,6573	0,1593	0,0208	0,0589	0,2508
TEMPO 4	09	0,294	0,1460	0,0868	0,0290	0,0439	0,3249
TEMPO 5	08	0,1173	0,0497	0,1017	0,0176	0,7402	0,2310
TEMPO 6	07	0,1095	0,0261	0,1213	0,0100	0,06631	0,1420

p= 0,0947 (ANOVA)

Tabela 32 - Estatística descritiva da razão proteína:creatinina urinária (RPC) avaliada nos diferentes tempos, e de forma sequencial, durante a evolução do diabetes mellitus de cães do **Grupo B** – São Paulo, 2012

	n	Média	DP	Mediana	Erro padrão da média	Min	Max
TEMPO 1	04	0,4050	0,4010	0,3907	0,2005	0,0390	0,7997
TEMPO 2	04	0,5879	0,3962	0,7135	0,1981	0,01930	0,9053
TEMPO 3	04	0,6424	0,5021	0,6013	0,2511	0,0807	1,2860
TEMPO 4	04	0,8065	0,7076	0,6861	0,3538	0,1095	1,7444
TEMPO 5	03	1,2880	1,5240	0,7040	0,8797	0,1426	3,017
TEMPO 6	03	1,3190	1,8120	0,4196	1,0460	0,1330	3,405

Tabela 33 – Estatística descritiva da razão proteína:creatinina urinária (RPC) em que é comparada os Tempos 1 e 6 com o grupo controle, e entre os Tempos 1 e 6 dos cães com diabetes mellitus do **Grupo A** – São Paulo, 2012

Comparação RPC	CONTROLE	Tempo 1	Tempo 6	Tempo 1 e 6
Média	0,1404	0,1252	0,1095	-
DP	0,1335	0,0580	0,0261	-
N	14	10	07	-
Mediana	0,0685	0,1215	0,1213	-
Mínimo	0,0340	0,0132	0,0663	-
Máximo	0,4200	0,2119	0,1420	-
Erro padrão da média	0,0356	0,0184	0,0100	-
	...	0,7083	0,4176	-
p (controle vs tempo)		(Não pareado+ Welch)	(Não pareado+ Welch)	0,4657 (Não pareado+ Welch)

5.6. RAZÃO ALBUMINA: CREATININA URINÁRIA (RAC)

Os resultados dos valores individuais, obtidos pontualmente, da razão albumina: creatinina urinária (RAC) dos cães do grupo controle apresentam-se dispostos na Quadro 2 e Gráfico 24. Todos os cães pertencentes ao grupo A apresentaram razão albumina: creatinina urinária inferior a 0,03; a variação, máximo e mínimo, foi de 0,0077 e 0,0000, respectivamente e a média de 0,0002 a 0,0011 (Tabela 34).

No Gráfico 25 está demonstrado os perfis dos valores individuais (Apêndice J) da RAC observados sequencialmente ao longo da evolução do diabetes mellitus dos cães do Grupo A e os valores da RAC ao longo de todos os Tempos dos dez cães com DM não apresentaram diferença significativa ($p=0,9105$) (Tabelas 34 e Gráfico 25)

No que tange aos cães com DM do Grupo B, no Gráfico 26 está configurado os valores individuais da RAC observados ao longo do curso da doença e nota-se o aumento progressivo da RAC a partir do Tempo 3 para o cão 12, o qual desenvolveu linfoma linfoblástico após 7 meses do início do acompanhamento, e a partir do tempo 16 o cão 14 apresentou elevação dos valores de RAC, sendo que este desenvolveu neoplasia hepática também durante a pesquisa. No entanto, a análise estatística do mesmo não foi possível realizar, pois esse foi o cão com maior tempo de acompanhamento (28 meses).

Quadro 2 – Valores individuais da razão albumina: creatinina urinária (RAC) das amostras de urina dos cães do grupo controle – São Paulo, 2012

Número	Nome do cão	RAC
1	Skol	0,00019
2	Aquiles	0,00008
3	Fred	0,00003
4	Lana	0,00022
5	Dragon	0
6	Quasi	0
7	Sindel	0,00009
8	Pedrita	0,00046
9	Juanita	0,00025
10	Belinha	0,000007
11	Thor	0,0001
12	Penelope	0,0009
13	Luna	0
14	Joe	0,00005

Gráfico 24 - Valores individuais de razão albumina: creatinina urinária (RAC) dos cães do grupo controle – São Paulo, 2012

Gráfico 25 – Perfis dos valores individuais da razão albumina:creatinina urinária (RAC) dos cães diabéticos do **Grupo A** ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012

Gráfico 26 – Perfis dos valores individuais da razão albumina:creatinina urinária (RAC) dos cães diabéticos do **Grupo B** ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012

Tabela 34. Estatística descritiva da razão albumina:creatinina urinária (RAC) avaliada nos diferentes tempos, e de forma sequencial, durante a evolução do diabetes mellitus de cães do **Grupo A** – São Paulo, 2012

	n	Média	DP	Mediana	Erro padrão da média	Min	Max
TEMPO 1	10	0,0006	0,0014	0,0000	0,0004	0,0000	0,0043
TEMPO 2	10	0,0009	0,0016	0,0000	0,0005	0,0000	0,0045
TEMPO 3	10	0,0006	0,0013	0,0000	0,0004	0,0000	0,0041
TEMPO 4	09	0,0011	0,0025	0,0002	0,0008	0,0000	0,0077
TEMPO 5	07	0,0010	0,0018	0,0002	0,0007	0,0000	0,0049
TEMPO 6	05	0,0002	0,0001	0,0002	0,0000	0,0000	0,0003

p= 0,9105 (ANOVA)

Tabela 35. Estatística descritiva da razão albumina:creatinina urinária (RAC) avaliada nos diferentes tempos, e de forma sequencial, durante a evolução do diabetes mellitus de cães do **Grupo B** – São Paulo, 2012

	n	Média	DP	Mediana	Erro padrão da média	Min	Max
TEMPO 1	04	0,0029	0,0034	0,0024	0,0017	0,0000	0,0066
TEMPO 2	04	0,0041	0,0030	0,0048	0,0015	0,0000	0,0069
TEMPO 3	04	0,0019	0,0022	0,0019	0,0011	0,0000	0,0039
TEMPO 4	04	0,0045	0,0049	0,0036	0,0024	0,0000	0,0107
TEMPO 5	03	0,0104	0,0152	0,0032	0,0088	0,0000	0,0279
TEMPO 6	03	0,0087	0,0086	0,0073	0,0050	0,0000	0,0179

Tabela 36 – Estatística descritiva da razão albumina:creatinina urinária (RAC) em que é comparada os Tempos 1 e 6 com o grupo controle, e entre os Tempos 1 e 6 dos cães com diabetes mellitus do **Grupo A** – São Paulo, 2012

Comparação RAC	CONTROLE	Tempo 1	Tempo 6	Tempo 1 e 6
Média	0,0007	0,0006	0,0002	-
DP	0,0021	0,0021	0,0001	-
N	14	14	05	-
Mediana	0,0000	0,0000	0,0000	-
Mínimo	0,0000	0,0000	0,0000	-
Máximo	0,0080	0,0080	0,0003	-
Erro padrão da média				-
p	...	0,8354	0,4026	-
(controle vs tempo)		(Mann-Whitney)	(Mann-Whitney)	0,3991 (Mann-Whitney)

5.7. ELETROFORESE DE PROTEÍNAS URINÁRIAS

Na análise qualitativa das proteínas das amostras de urina dos cães do grupo controle (Quadro 3) estão descritos os pesos moleculares individuais. Foi detectada média de cinco bandas de proteínas, sendo que estas estavam distribuídas em 44,62% na **Região A** (faixa correspondente a proteínas de PM > 60KDa) e 55,38% na **Região B** (faixa correspondente a

proteínas de PM < 60KDa). Um número maior de bandas de proteínas de baixo PM (< 60KDa) foi verificada na maioria dos cães clinicamente normais e no atinete as proteínas de alto PM (> 60KDa) detecta-se que os cães também apresentam proteínas de PM acima de 100KDa.

Quadro 3 - Dados individuais das proteínas urinárias identificadas pela eletroforese em gel de poliácridamida (SDS-PAGE), segundo o peso molecular (PM) nas **Regiões A** (PM > 60 KDa) e **B** (PM < 60 KDa) dos cães do grupo controle, e respectivas porcentagens de proteínas por região – São Paulo, 2012

Cão	Região A PM das bandas de proteínas	Porcentagem de proteínas na Região A		Região B PM das bandas de proteínas	Porcentagem de proteínas na Região B
1	104,72	42,62		53,83 22,79	57,38
2	109,65	28,86		51,24 43,55 38,42	71,14
3	102,80	36,76		52,52 43,01 15,64	63,24
4	132,15 68,40	53,09		46,29 26,69 22,46	46,91
5	125,62 67,15	80,33		45,33	19,67
6	143,84 91,89 68,23	50,65		35,90 19,50 16,94 15,69	49,35
7	183,68 150,00 83,78 67,01	35,27		36,68 31,91 19,38 17,02 15,88 13,02 10,29 7,59	64,73
8	199,39 164,93 107,80 75,00	49,55		56,14 35,73 19,32 17,11 15,92	50,45
9	100,93 70,53	39,87		55,16 43,01 37,94 15,46	60,13
10	105,2 66,41	37,04		55,71 20,00 15,67	62,96
11	98,86 70,10	36,35		59,60 43,60 30,91 24,92 20,83	63,65

12	110,67 65,52	51,56		54,96 13,75	48,44
13	107,90 71,05	39,05		57,24 15,00	60,95
14	113,51 67,31	43,64		47,86 16,08	56,36

Quando da avaliação quantitativa destas proteínas, de acordo com os valores da RPC da amostra de urina e, por conseguinte, a RPC das Regiões A e B, os cães clinicamente normais (grupo controle) apresentaram média de 0,0564, com valores máximo e mínimo de 0,0158 e 0,1590, respectivamente, enquanto que a média da RPC para a região B foi de 0,0833 (com variação de 0,0167 a 0,2564) (Quadro 4).

Quadro 4 -Dados individuais, média, erro padrão da média, desvio padrão da média, valores máximo e mínimo da razão proteína: creatinina urinária (RPC) das proteínas urinárias identificadas pela eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE) de cães do grupo controle, segundo as Regiões A (PM > 60 KDa) e B (PM < 60 KDa) – São Paulo, 2012

Número Cão	RPC região A	RPC região B
1	0,0656	0,0883
2	0,1003	0,2472
3	0,0211	0,0365
4	0,0367	0,0280
5	0,0578	0,0141
6	0,0801	0,0780
7	0,0387	0,0707
8	0,0260	0,0264
9	0,0265	0,0400
10	0,0158	0,0270
11	0,0182	0,0319
12	0,0178	0,0167
13	0,1264	0,2564
14	0,1590	0,2054
Média	0,0564	0,0833
Erro padrão da média	0,0123	0,0230
Desvio padrão da média	0,0460	0,0860
Valor máximo	0,1600	0,2600
Valor mínimo	0,0150	0,0130

Gráfico 27 – Perfis dos valores individuais da razão proteína:creatinina urinária (RPC) da **Região A** (PM > 60KDa) dos cães do **Grupo Controle** – São Paulo, 2012

Gráfico 28 – Perfis dos valores individuais da razão proteína:creatinina urinária (RPC) da **Região B** (PM < 60KDa) dos cães do **Grupo Controle** – São Paulo, 2012

Gráfico 29 – Perfis dos valores individuais da razão proteína:creatinina urinária (RPC) da **Região A** (PM > 60 KDa) dos cães diabéticos do **Grupo A** ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012

Gráfico 30 – Perfis dos valores individuais da razão proteína:creatinina urinária (RPC) da **Região B** (PM < 60KDa) dos cães diabéticos do **Grupo A** ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012

Gráfico 31 – Perfis dos valores individuais da razão proteína:creatinina urinária (RPC) da **Região A** (PM > 60 KDa) dos cães diabéticos do **Grupo B** ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012

Gráfico 32 – Perfis dos valores individuais da razão proteína:creatinina urinária (RPC) da **Região B** (PM < 60KDa) dos cães diabéticos do **Grupo B** ao longo da avaliação sequencial – São Paulo, 2012

Tabela 37 - Estatística descritiva da razão proteína:creatinina urinária (RPC) da **Região A** (PM > 60 KDa) avaliada nos diferentes tempos, e de forma sequencial, durante a evolução do diabetes mellitus de cães do **Grupo A** – São Paulo, 2012

	n	Média	DP	Mediana	Erro padrão da média	Mín	Max
TEMPO 1	10	0,06195	0,0439	0,0500	0,0139	0,009247	0,1423
TEMPO 2	10	0,0712	0,1123	0,3513	0,03552	0,0000	0,3816
TEMPO 3	10	0,0814	0,0735	0,0636	0,0232	0,0000	0,2018
TEMPO 4	09	0,0487	0,0429	0,0382	0,0143	0,0000	0,1268
TEMPO 5	08	0,0377	0,0232	0,0286	0,0082	0,0188	0,0754
TEMPO 6	07	0,0534	0,0326	0,0451	0,0123	0,0030	0,0945

p= 0,7521 (ANOVA)

Tabela 38 – Estatística descritiva da razão proteína:creatinina urinária (RPC) em que é comparada os Tempos 1 e 6 com o grupo controle, e entre os Tempos 1 e 6 dos cães com diabetes mellitus do **Grupo A** referente a **Região A** – São Paulo, 2012

Comparação RAC	CONTROLE	Tempo 1	Tempo 6	Tempo 1 e 6
Média	0,0559	0,0619	0,0534	-
DP	0,0460	0,0439	0,0326	-
N	14	10	07	-
Mediana	0,0310	0,0500	0,0451	-
Mínimo	0,0150	0,0009	0,0030	-
Máximo	0,1600	0,1423	0,0945	-
Erro padrão da média	0,0123	0,0139	0,0123	-
p (controle vs tempo)	...	0,753 (Não pareado t)	0,8996 (Não pareado t)	- 0,6698 (Não pareado t)

Tabela 39 - Estatística descritiva da razão proteína:creatinina urinária (RPC) da **Região B** (PM < 60KDa) avaliada nos diferentes tempos, e de forma sequencial, durante a evolução do diabetes mellitus de cães do **Grupo A** – São Paulo, 2012

	n	Média	DP	Mediana	Erro padrão da média	Min	Max
TEMPO 1	10	0,0589	0,0298	0,0570	0,0094	0,0033	0,1004
TEMPO 2	10	0,1422	0,1919	0,0534	0,0607	0,0103	0,5428
TEMPO 3	10	0,0760	0,0504	0,0739	0,0159	0,0000	0,1633
TEMPO 4	09	0,0853	0,0401	0,0818	0,0134	0,0440	0,1662
TEMPO 5	08	0,0701	0,0441	0,0590	0,0156	0,0104	0,1577
TEMPO 6	07	0,0515	0,0376	0,0493	0,0142	0,000	0,0988

p= 0,3237 (ANOVA)

Tabela 40 - Estatística descritiva da razão proteína:creatinina urinária (RPC) da **Região A** (PM > 60 KDa) avaliada nos diferentes tempos, e de forma sequencial, durante a evolução do diabetes mellitus de cães do **Grupo B** – São Paulo, 2012

	n	Média	DP	Mediana	Erro padrão da média	Min	Max
TEMPO 1	04	0,0316	0,0376	0,0233	0,0188	0,0000	0,0799
TEMPO 2	04	0,0817	0,0845	0,0000	0,0423	0,0000	0,1691
TEMPO 3	04	0,1293	0,9794	0,0617	0,04897	0,0616	0,2747
TEMPO 4	04	0,1447	0,1095	0,1064	0,0724	0,01934	0,3466
TEMPO 5	03	0,2457	0,3353	0,1095	0,1936	0,0000	0,6277
TEMPO 6	03	0,0499	0,0450	0,06243	0,0260	0,0000	0,0880

Tabela 41 - Estatística descritiva da razão proteína:creatinina urinária (RPC) da **Região B** (PM < 60KDa) avaliada nos diferentes tempos, e de forma sequencial, durante a evolução do diabetes mellitus de cães do **Grupo B** – São Paulo, 2012

	n	Média	DP	Mediana	Erro padrão da média	Min	Max
TEMPO 1	04	0,3735	0,3889	0,3693	0,1944	0,0357	0,7199
TEMPO 2	04	0,5065	0,3638	0,6126	0,1819	0,0000	0,8009
TEMPO 3	04	0,5411	0,4375	0,5765	0,2187	0,0000	1,011
TEMPO 4	04	0,6877	0,5643	0,6892	0,2822	0,0000	1,3730
TEMPO 5	03	1,0417	1,702	0,0764	0,9825	0,0421	3,006
TEMPO 6	03	1,2488	1,862	0,3572	1,0750	0,0000	3,3900

Tabela 42 – Estatística descritiva da razão proteína:creatinina urinária (RPC) em que é comparada os Tempos 1 e 6 com o grupo controle, e entre os Tempos 1 e 6 dos cães com diabetes mellitus do **Grupo A** referente a **Região B** – São Paulo, 2012

Comparação	CONTROLE	Tempo 1	Tempo 6	Tempo 1 e 6
Média	0,0559	0,0589	0,05148	-
DP	0,0460	0,0298	0,0396	-
N	14	10	07	-
Mediana	0,0310	0,0570	0,0493	-
Mínimo	0,0150	0,00336	0,0000	-
Máximo	0,1600	0,1004	0,0988	-
Erro padrão da média	0,0123	0,0094	0,0142	-
p	...	0,3628	0,3829	-
(controle vs tempo)		(Não pareado t)	(Não pareado t)	0,6542 (Não pareado t)

Nos Quadros 5 e 6 observa-se o número e as proteínas urinárias dos cães com diabetes mellitus, segundo os pesos moleculares, dos 14 cães com diabetes mellitus (Grupo A= 10 cães; Grupo B= 4 cães) avaliados ao longo do curso da doença, e detecta-se variações nos perfis dos traçados eletroforéticos ao longo do curso da afecção, mas ressaltando-se que os valores de RPC e RAC encontravam-se na faixa de normalidade para os cães do Grupo A, e para o Grupo B houve aumento dos valores da RPC e RAC em tempos mais avançados da doença.

Quadro 5 - Dados individuais das proteínas urinárias identificadas pela eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE), segundo o peso molecular (PM) nas Regiões A (PM > 60 KDa) e B (PM < 60 KDa) referentes aos cães do **Grupo A** (n=10) com diabetes mellitus (DM), e correspondentes porcentagens de proteínas por região – São Paulo, 2012

Cão DM 01 - BLACK					
Data	Número de proteínas	Região A > 60 KDa	Porcentagem (%)	Região B <60 KDa	Porcentagem (%)
05/07/10	04	94,9	22,77	49,5 36,3 28,37	77,23
22/09/10	05	94,9	20,28	51,21 36,08 28,37 23,84	79,72
03/11/10	07	114,09 79,22	17,91	59,09 46,95 39,68 31,03 24,14	82,09
17/12/10	08	106,27 79,77	25,81	59,09 46,29 40,24 30,88	74,19

17/01/11	11	203,8 171,52 120,58 84,15 60,21	45,9	51,72 27,57 19,27 18,34 15,66 6,89	54,1
01/02/11	06	104,14 75,52	19,80	51,21 37,00 28,92 23,31	80,20
25/03/11	08	175,05 126,35 75,00	44,60	58,27 29,61- 19,82 18,41 16,24	55,40

Cão DM 02 - CICARELLI

Data	Número de proteínas	Região A > 60 KDa	Porcentagem (%)	Região B <60 KDa	Porcentagem (%)
18/07/11	07	71,05	25,51	45,42 40,20 24,59 20,62 15,00 12,75	74,49
26/08/11	02	75,70	45,62	43,48	54,38
06/10/11	05	150,00 89,13 76,75	70,44	54,22 22,29	29,56
04/11/11	05	96,74 75,83 63,23	67,40	43,01 21,54	32,60
25/11/11	05	90,16 69,16	40,15	56,47 43,60 21,84	59,85
26/01/12	08	212,02 180,80 152,49 118,41 64,89	65,24	20,00 17,58 16,35	34,76
29/02/12	06	131,04 101,24 77,19	41,38	47,83 37,33 19,93	58,62

Cão DM 03 - DOCINHO

Data	Número de proteínas	Região A > 60 KDa	Porcentagem (%)	Região B <60 KDa	Porcentagem (%)
11/04/11	04	146,83 77,44	41,44	16,97 10,63	58,56
24/05/11	04	137,73 76,21 66,05	79,95	11,13	20,05
27/06/11	06	80,03	32,41	58,01 46,22 43,11 24,79 20,45	67,59

26/07/11	01	ausente	zero	11,48	100,00
23/08/11	06	81,53	22,29	54,96 46,83 44,44 24,73 20,39	77,71
27/09/11	02	80,78	50,15	47,04	49,35

Cão DM 04 - JULY

Data	Número de proteínas	Região A > 60 KDa	Porcentagem (%)	Região B <60 KDa	Porcentagem (%)
21/10/11	06	191,83 167,24 152,86	70,53	30,96 17,32	29,47
20/12/11	05	103,59 60,59	33,14	42,55 24,24 20,57	66,86
16/01/12	06	107,31 78,39 60,59	41,73	42,55 24,01 20,57	58,27
27/02/12	06	103,59 76,68 60,59	39,52	42,10 23,94 20,57	60,48
11/04/12	03	79,87	31,71	46,06 41,93	68,29

Cão DM 05 - LILI

Data	Número de proteínas	Região A > 60 KDa	Porcentagem (%)	Região B <60 KDa	Porcentagem (%)
01/08/11	06	114,02 70,99 61,03	52,63	43,01 33,73 27,72	47,37
08/09/11	04	69,16	40,56	44,64 25,00 20,96	59,44
13/10/11	02	99,08 63,60	100,00	ausente	zero
28/11/11	08	96,74 71,87	29,37	53,31 44,90 39,47 35,73 23,86 20,06	70,13
21/12/11	06	119,59 71,97 61,03	60,26	53,93 35,45 27,72	39,74
12/01/12	07	92,55 65,99	25,98	49,47 43,48 38,63 23,57 20,38	74,02
29/03/12	04	119,59 71,48 61,45	78,71	27,33	21,29

Cão DM 06 - PEDRITA

Data	Número de proteínas	Região A > 60 KDa	Porcentagem (%)	Região B <60 KDa	Porcentagem (%)
09/06/11	03	130,57 69,75	74,53	57,82	25,47
19/07/11	03	131,97 70,60	74,00	59,59	26,00
29/08/11	04	140,70 72,33 60,68	73,38	10,15	26,62
04/10/11	03	142,21 73,65	59,25	10,31	40,75
21/11/11	04	83,83	21,56	47,45 41,45 20,62	78,44
12/01/12	02	108,20 66,57	100	ausente	zero
24/02/12	02	110,67 66,97	100	ausente	zero
09/04/12	04	73,74	22,67	43,26 37,733 20,50	77,33

Cão DM 07 - PINK

Data	Número de proteínas	Região A > 60 KDa	Porcentagem (%)	Região B <60 KDa	Porcentagem (%)
27/06/11	05	67,77	26,72	44,64 39,39 24,27 20,20	73,28
25/08/11	05	77,75	25,68	48,65 44,64 38,18 20,30	74,32
26/09/11	05	81,32	18,70	49,22 45,52 24,33 20,71	81,30
03/11/11	05	76,36	21,47	44,12 38,63 23,97 20,60	78,53
20/01/12	03	81,32	28,94	44,99 20,66	71,06
02/03/12	04	75,00	22,55	42,10 24,39 20,45	77,45

Cão DM 08 - RANI

Data	Número de proteínas	Região A > 60 KDa	Porcentagem (%)	Região B <60 KDa	Porcentagem (%)
27/09/10	06	199,93 100,00 75,00 61,24	65,75	43,45 24,56	34,25
18/11/10	05	98,27 73,23	61,64	59,79 24,34	38,36
15/12/10	05	91,65	48,14	55,67	51,86

		68,18		40,09 24,20	
03/02/11	03	95,73	53,30	56,33 42,16	46,7
25/03/11	05	71,29	34,84	44,12 41,12 38,78 20,25	65,15
02/05/11	03	73,74	48,82	44,99 41,61	51,18
27/06/11	05	100,00 71,51 60,51	58,35	47,08 24,70	41,65
04/08/11	04	99,13 71,51	54,89	59,09 42,58	45,11
16/09/11	02	100,00	68,58	59,79	31,42
24/10/11	04	133,59 102,94 83,54 65,52	100,00	ausente	zero
25/11/11	03	167,35 90,36	59,35	43,74	40,65
12/01/12	04	393,68 145,72 72,16	85,31	26,26	14,69
17/02/12	05	92,45 70,66	48,12	55,01 40,09 24,27	51,88

Cão DM 09 - SUMARI

Data	Número de proteínas	Região A > 60 KDa	Porcentagem (%)	Região B <60 KDa	Porcentagem (%)
19/09/11	05	145,72 83,54 64,27	66,48	26,26 22,11	33,52
25/10/11	06	ausente	zero	46,64 41,54 23,81 20,85 17,95 9,79	100,00
07/12/11	07	ausente	zero	52,88 46,21 41,74 30,02 23,81 20,71 9,71	100,00
10/02/12	07	ausente	zero	51,42 46,21 43,71 41,35 38,93 23,81 9,71	100,00

Cão DM 10 – ZULU

Data	Número de proteínas	Região A > 60 KDa	Porcentagem (%)	Região B <60 KDa	Porcentagem (%)
19/11/08	01	ausente	zero	10,00	100,00
03/04/09	02	Ausente	zero	49,17 10,45	100,00
05/06/09	02	ausente	zero	47,16 10,27	100,00

Quadro 6 - Dados individuais das proteínas urinárias identificadas pela eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE), segundo o peso molecular (PM) nas Regiões A (PM > 60 KDa) e B (PM < 60 KDa) referentes aos cães do **Grupo B** (n=4) com diabetes mellitus (DM), e correspondentes porcentagens de proteínas por região – São Paulo, 2012

Cão DM 11 - DICK

Data	Número de proteínas	Região A > 60 KDa	Porcentagem (%)	Região B <60 KDa	Porcentagem (%)
18/04/11	02	ausente	zero	47,28 36,36	100,00
09/06/11	04	ausente	zero	43,48 37,65 23,34 20,00	100,00
11/08/11	04	78,56	8,69	44,44 23,27 19,68	91,30
19/09/11	06	96,74 67,41	16,13	50,00 43,48 36,36 23,28	83,87
24/10/11	03	125,43 70,5	89,15	53,56	10,85
28/11/11	07	97,81 71,87	14,88	47,38 43,48 36,05 23,06 20,00	85,12
20/12/11	05	78,56	10,12	45,82 40,37 23,40 20,06	89,99
23/01/12	06	75,00	7,40	51,08 43,95 22,99 20,00	92,60
29/03/12	05	93,94 83,41 71,29	56,22	23,97 10,56	43,78

Cão DM 12 – LARA

Data	Número de proteínas	Região A > 60 KDa	Porcentagem (%)	Região B <60 KDa	Porcentagem (%)
13/05/11	05	144,41 65,92	44,90	46,29 28,23 22,66	55,10
15/06/11	05	116,42	18,67	48,62 42,27 23,84	81,33

				20,79	
20/07/11	03	106,54	21,40	48,28 40,53	78,60
26/08/11	04	103,87	19,87	46,95 38,59 22,93	80,13
07/10/11	04	ausente	zero	46,29 37,26 22,53 19,62	100,00
22/11/11	04	ausente	zero	45,01 37,00 22,46 19,47	100,00
20/12/11	04	ausente	zero	45,97 38,86 22,46 19,40	100,00
31/01/12	03	ausente	zero	43,77 22,19 17,22	100,00

Cão DM 13 - SCOOBY

Data	Número de proteínas	Região A > 60 KDa	Porcentagem (%)	Região B <60 KDa	Porcentagem (%)
15/01/09	03	91,48	9,99	45,01 35,90	90,01
16/04/09	07	82,55	22,12	58,31 48,18 42,32 25,49 21,54 9,79	77,88
17/07/09	04	94,67 64,23	17,62	47,28 36,63	82,38
11/11/09	13	254,60 111,83 79,72	23,86	56,70 46,86 44,12 38,04 25,83 23,81 20,19 11,64 9,79 3,96	85,73

Cão DM 14 - SUNNY

Data	Número de proteínas	Região A > 60 KDa	Porcentagem (%)	Região B <60 KDa	Porcentagem (%)
16/12/09	...	...	...	...	...
12/01/10	03	150,00 95,32	52,75	28,71	47,25
26/03/10	02	110,08 67,26	100	ausente	zero
30/06/10	02	126,46 68,91	100	ausente	zero

01/09/10	02	208,76 94,53	100	ausente	zero
20/10/10	03	210,86 93,06	70,46	59,49	29,54
16/12/10	02	250,00 98,76	100	ausente	zero
02/02/11	04	193,65 97,63	49,29	53,50 22,36	50,71
24/03/11	05	228,45 94,53 77,38	73,47	24,67 20,80	26,53
12/05/11	04	228,45 100,00 79,84	82,52	20,48	17,48
03/06/11	07	215,12 101,41 91,05 75,47	67,94	39,03 23,78 20,16	32,06
15/08/11	05	242,60 94,53 69,51	79,34	23,66 19,89	20,66
19/09/11	05	193,65 100,00	41,61	51,72 30,77 22,14	58,39
27/10/11	04	202,58 90,48 61,24	87,08	38,00 23,29	12,92
14/12/11	02	54,01	83,29	17,50	16,71
26/01/12	02	63,34	67,58	24,25	32,42
23/04/12	04	ausente	zero	50,97 27,57 21,87 18,61	100,00

Tabela 43 – Média da razão proteína:creatinina urinária (RPC) das Regiões A e B dos 16 cães com diabetes mellitus, segundo avaliação sequencial ao longo da curso da doença – São Paulo, 2012

CÃO 01 – BLACK		
Data Coleta	RPC Região A (>60Kda)	RPC Região B (<60KDa)
21/05/10	...	...
05/07/10	0,0213	0,0722
06/08/10	...	...
22/09/10	0,0180	0,0648
03/11/10	0,0159	0,0736
17/12/10	0,0188	0,0537
17/01/11	0,0450	0,0533
01/02/11	0,0243	0,0988
25/03/11	0,2138	0,2672

Nota: RPC = razão proteína: creatinina urinária; ... = não realizado.

CÃO 02 – CICARELLI

Data Coleta	RPC Região A (>60Kda)	RPC Região B (<60KDa)
18/07/11	0,0260	0,0759
26/08/11	0,3816	0,4548
06/10/11	0,1767	0,0741
04/11/11	0,0943	0,0456
25/11/11	0,0297	0,0443
26/01/12	0,0925	0,0493
29/02/12	0,0974	0,1380

Nota: RPC = razão proteína: creatinina urinária.

CÃO 03 – DOCINHO

Data Coleta	RPC Região A (>60Kda)	RPC Região B (<60KDa)
11/04/11	0,0456	0,0645
24/05/11	0,0360	0,0102
27/06/11	0,0191	0,0398
26/07/11	-	0,0589
23/08/11	0,0232	0,0809
27/09/11	0,0608	0,0604

Nota: RPC = razão proteína: creatinina urinária; - = ausente.

CÃO 04 – JULY

Data Coleta	RPC Região A (>60Kda)	RPC Região B (<60KDa)
21/10/11	0,0773	0,0492
20/12/11	0,0579	0,1169
16/01/12	0,0708	0,0988
27/02/12	0,0641	0,0981
11/04/12	0,0732	0,1577

Nota: RPC = razão proteína: creatinina urinária.

CÃO 05 –LILI

Data Coleta	RPC Região A (>60Kda)	RPC Região B (<60KDa)
01/08/11	0,1115	0,1003
08/09/11	0,0255	0,0374
13/10/11	0,2018	-
28/11/11	0,0348	0,0817
21/12/11	0,0754	0,0497
12/01/12	0,0330	0,0941
29/03/12	0,0849	0,0229

Nota: RPC = razão proteína: creatinina urinária; - = ausente.

CÃO 06 – PEDRITA

Data Coleta	RPC	RPC
	Região A (>60Kda)	Região B (<60KDa)
09/06/11	0,1423	0,0486
19/07/11	0,0998	0,0350
29/08/11	0,1672	0,0497
04/10/11	0,0640	0,0440
21/11/11	0,0274	0,0998
12/01/12	0,0944	-
24/02/12	0,1094	-
09/04/12	0,0242	0,0825

Nota: RPC = razão proteína: creatinina urinária; - = ausente.

CÃO 07 – PINK

Data Coleta	RPC	RPC
	Região A (>60Kda)	Região B (<60KDa)
27/06/11	0,0335	0,0972
25/08/11	0,0354	0,0972
26/09/11	0,0564	0,1633
03/11/11	0,0382	0,1662
14/12/11	...	...
20/01/12	0,0191	0,0104
02/03/12	0,0030	0,0104

Nota: RPC = razão proteína: creatinina urinária.

CÃO 08 – RANI

Data Coleta	RPC	RPC
	Região A (>60Kda)	Região B (<60KDa)
27/09/10	0,0543	0,0282
18/11/10	0,0347	0,0419
15/12/10	0,0330	0,0355
03/02/11	0,1268	0,1111
25/03/11	0,0345	0,0646
02/05/11	0,0449	0,0471
27/06/11	0,0419	0,0299
04/08/11	0,0667	0,0305
16/09/11	0,0667	0,0305
24/10/11	0,0973	-
25/11/11	0,0240	0,0160
12/01/12	0,0671	0,0115
17/02/12	0,0106	0,0153

Nota: RPC = razão proteína: creatinina urinária.

CÃO 09 – SUMARI

Data Coleta	RPC	RPC
	Região A (>60Kda)	Região B (<60KDa)
19/09/11	0,0982	0,0495
25/10/11	-	0,5427

07/12/11	-	0,1488
10/02/12	-	0,1081

Nota: RPC = razão proteína: creatinina urinária; - = ausente.

CÃO 10 - ZULU

Data Coleta	RPC Região A (>60Kda)	RPC Região B (<60KDa)
19/11/08	0,0092	0,0033
03/04/09	0,0190	0,0205
05/06/09	0,0709	0,0764

Nota: RPC = razão proteína: creatinina urinária.

CÃO 11 – DICK

Data Coleta	RPC Região A (>60Kda)	RPC Região B (<60KDa)
18/04/11	-	0,7006
09/06/11	-	0,8009
11/08/11	0,0616	0,7463
19/09/11	0,1480	0,7699
24/10/11	0,6276	0,0763
28/11/11	0,0624	0,3571
20/12/11	0,0995	0,8836
23/01/12	0,0848	0,7840
29/03/12	0,5688	0,4430

Nota: RPC = razão proteína: creatinina urinária; - = ausente.

CÃO 12 –LARA

Data Coleta	RPC Região A (>60Kda)	RPC Região B (<60KDa)
13/05/11	0,0035	0,0356
15/06/11	0,1691	0,7375
20/07/11	0,2747	1,0113
26/08/11	0,3465	1,3727
07/10/11	-	3,0064
22/11/11	-	3,3895
20/12/11	-	5,8666
31/01/12	-	5,6772

Nota: RPC = razão proteína: creatinina urinária; - = ausente.

CÃO 13 – SCOOBY

Data Coleta	RPC Região A (>60Kda)	RPC Região B (<60KDa)
15/01/09	0,0798	0,7198
16/04/09	0,1385	0,4875
17/07/09	0,0869	0,4066
11/11/09	0,0648	0,6083

Nota: RPC = razão proteína: creatinina urinária.

CÃO 14 –SUNNY

Data Coleta	RPC Região A (>60Kda)	RPC Região B (<60KDa)
16/12/09	...	...
12/01/10	0,0430	0,0380
26/02/10	...	...
26/03/10	0,0193	-
12/05/10	...	...
30/06/10	0,0937	-
01/09/10	0,1095	-
20/10/10	0,0875	0,0421
16/12/10	0,1329	-
02/02/11	0,0680	0,0700
24/03/11	0,1040	0,0375
12/05/11	0,1272	0,0269
03/06/11	0,2356	0,1109
15/08/11	0,5770	0,1503
19/09/11	0,4350	0,6110
27/10/11	1,6435	0,2070
14/12/11	3,1230	0,6265
26/01/12	2,9160	1,3990
23/04/12	-	4,1058

Nota: RPC = razão proteína: creatinina urinária; - = ausente.

Não foi observado diferença significativa entre os cães do grupo controle e o grupo de cães diabéticos em relação aos valores de RPC das Regiões A ($p= 0,9634$) e B ($p=0,1827$) determinada pela eletroforese de proteínas urinárias.

6. DISCUSSÃO

6.1. GRUPO DE CÃES DIABÉTICOS

A dislipidemia é uma alteração laboratorial comumente observada no diabetes mellitus em humanos e nos cães e que também pode contribuir para o desenvolvimento da nefropatia diabética, pois indica controle metabólico inadequado (WHITNEY, 1992; FELDMAN; NELSON, 2004; JOHNSON, 2005). Segundo Hess et al. (2000), a dislipidemia pode ser observada em até 42% dos cães diabéticos. No presente estudo, 68,75% dos cães com DM apresentaram hipercolesterolemia, destes de magnitude discreta (300 a 500 mg/dL) em 50% dos casos e de magnitude moderada (500 a 750 mg/dL) em 18,75%. No atinente a hipertrigliceridemia, somente um cão apresentou aumento, de intensidade moderada, com média de 667,66 mg/dL (Cão 10 do Grupo A) ao longo do curso da doença (Apêndice E). Assim, presença de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia concomitante foi observada somente em um caso (7,14%) (Cão 10 do Grupo A). No presente estudo os achados foram diferentes aos relatados por Johnson (2005) e por Xenoulis e Steiner (2008), que referiram que a hipertrigliceridemia é mais frequente do que a hipercolesterolemia nos cães diabéticos. Nos cães diabéticos dos Grupos A e B, a hipercolesterolemia foi mais evidente, o que pode sugerir que, de uma certa forma, os cães diabéticos apresentavam-se controlados. Ainda, a ausência de alterações significantes ($p= 0,4630$) das concentrações séricas de colesterol, ao longo do curso da doença nos animais do Grupo A, sugere que os cães diabéticos apresentaram bom controle metabólico / glicêmico durante o acompanhamento (nos 6 Tempos de avaliações), uma vez que a deficiência de insulina é o principal fator responsável pela presença de hiperlipidemia nos cães diabéticos (NELSON; FELDMAN, 2004; JOHNSON, 2005).

Quanto ao tempo de evolução do diabetes mellitus dos cães do Grupo A, registrado no momento do primeiro atendimento, a média foi de 10,8 meses (desvio padrão de 8 meses; período mínimo de 2 meses e máximo de 26 meses). Assim, como o tempo de evolução da DM não foi similar entre os animais, esse período pode ter influenciado no desenvolvimento da nefropatia diabética, pois é descrito que para os pacientes humanos, a nefropatia diabética é geralmente diagnosticada após dez anos de evolução (VIRELLA et al., 1979; KANG et al., 2005).

Ainda, considerando-se que na espécie canina é relatada a média de sobrevivência após o diagnóstico do DM de 32,4 meses (GRAHAM, NASH, 1997) a 60 meses (NELSON 2004 e 2010), assim, o tempo de observação do curso da doença nos cães no presente estudo pode ter sido curto para que ocorresse o desenvolvimento de ND. Entretanto, há de se considerar que à medida que a idade progride, haverá mais probabilidade desses cães diabéticos apresentarem doenças concomitantes que possam causar secundariamente lesão renal. Tal fato pode ser detectado nos cães DM do Grupo B que evoluíram ao longo do período de acompanhamento com outras doenças. Ainda, a idade em que se desenvolve usualmente o DM nos cães é em fase mais avançada, da mesma forma que os cães do presente estudo que apresentaram idade média de 10, 3 anos (124 meses), o que pode colaborar no desenvolvimento de doenças concomitantes ou que ainda limita o período de acompanhamento mais longo desses animais. A idade dos animais do Grupo B foi maior em comparação com o Grupo A e isso pode ter favorecido o desenvolvimento de doenças concomitantes, já que os quatro cães pertencentes a este grupo (cão 11, 12, 13 e 14) apresentaram doença renal crônica, linfoma linfoblástico, hipotireoidismo e neoplasia hepática, respectivamente, ao longo do curso do DM.

6.2. CONTROLE GLICÊMICO

Para a identificação do glicêmico adequado, deve-se levar em consideração que os cães estejam isentos de manifestação clínica e que houve ganho ou manutenção do peso, e que estas observações devem ser associadas com aos valores de frutossamina sérica e a mensuração da glicemia em jejum. Cabe lembrar que a presença de hepatomegalia e de catarata não é considerada como importante informação para essa avaliação (BRIGGS et al., 2000).

No presente estudo, ao longo do acompanhamento, a dose de insulina foi ajustada de acordo com o valor da glicemia em jejum e da glicemia no horário de pico de ação da insulina (aproximadamente 6 horas após a primeira aplicação da insulina), com a finalidade de estabelecer um bom controle glicêmico, pois segundo Briggs et al. (2000), o valor de glicemia em jejum entre 100 a 300 mg/dL é considerado um bom indicio de controle glicêmico adequado, juntamente com valor de frutossamina sérica de até 525 μ mol/L (BRIGGS et al., 2000).

Entretanto no referido estudo de Briggs et al. (2000), em 20% dos cães diabéticos, apesar de apresentarem valores adequados de glicemia em jejum, como também de não

demonstrarem manifestação clínica, foram constatadas concentrações sérica de frutossamina considerado acima do adequado. Este fato pode ter ocorrido, pois o valor da frutossamina reflete o valor da glicemia de 1 a 3 semanas anterior e no momento da mensuração pode ter ocorrido o “atraso” entre a alteração no controle glicêmico e a mudança na concentração sérica da frutossamina, da mesma maneira em que foi observada no presente estudo, pois no Grupo A, a média de glicemia em jejum ao longo do tempo foi de 253,05 mg/dL, enquanto que o valor médio de frutossamina sérica foi de 560,52 $\mu\text{mol/L}$, ao longo do tempo (BRIGGS et al., 2000). Portanto, melhora recente do controle glicêmico deve ser suspeitada quando o cão não apresentar histórico de manifestação clínica, associada ao valor de glicemia considerado satisfatório (100 a 300 mg/dL), mesmo que os valores de frutossamina sejam superiores a 525 $\mu\text{mol/L}$. Ainda, a avaliação sequencial da frutossamina sérica, durante o curso da DM, apresenta maior importância quando comparada a avaliação pontual (BRIGGS et al., 2000).

O comprometimento do bom controle glicêmico pode também ocorrer devido à presença de doenças concomitantes, as quais promovem resistência insulínica (RI) e favorecem o desenvolvimento de CAD. Tais doenças podem aumentar a concentração sérica de hormônios contra regulatórios, tais como glucagon, catecolaminas, glicocorticoides e hormônio do crescimento (HESS et al., 2000). As doenças concomitantes mais frequentemente observadas nos cães diabéticos incluem hiperadrenocorticism, infecção do trato urinário, piodermite, otite, neoplasia e hipotireoidismo. No Grupo B, os cães diabéticos eram aqueles que evoluíram, ao longo do acompanhamento, também com outras doenças concomitantes. Os cães DM de números 12 e 14 desenvolveram doença neoplásica, linfoma e neoplasia hepática, respectivamente, e ainda reconhece-se a grande possibilidade do cão diabético desenvolver concomitantemente doenças neoplásicas pelo fato de que a maioria dos cães serem idosos, e esta condição pode aumentar a secreção de hormônios contra regulatórios, exacerbando a RI e favorecendo as complicações do DM (HESS et al., 2000; NELSON, 2004, 2010).

Em relação ao cão DM de número 12 (Lara), o diagnóstico de linfoma linfoblástico foi determinado sete (7) meses após o primeiro atendimento do referido animal (Tempo 1 em maio de 2011). Já em relação ao cão DM de número 14 (Sunny), a presença de pequeno nódulo hepático (1,1cm) foi detectada seis (6) meses após o primeiro atendimento e, após, 2 anos e 2 meses, a massa progrediu para uma dimensão de 13,3 cm de diâmetro. O controle glicêmico desses animais era considerado adequado, entretanto estes cães do Grupo B

evoluíram com proteinúria. Portanto, o desenvolvimento da proteinúria nesses animais parece não ter sido decorrente do controle glicêmico inadequado.

Nos pacientes humanos com DM e nos ratos diabéticos com controle glicêmico inadequado é descrita a possibilidade de ocorrer o desenvolvimento de alterações vasculares e oculares, como também a nefropatia diabética (JENSEN et al., 1987). Nos cães diabéticos, embora essas observações não estejam ainda bem caracterizadas, relata-se que o estabelecimento de controle glicêmico adequado pode diminuir o risco de complicações decorrentes do DM, tal como a ND (KERN, ENGERMAN, 1990; HESS et al., 2000). Assim no presente estudo, uma vez que o controle glicêmico foi considerado adequado para ambos os Grupos (A e B), o desenvolvimento da proteinúria, principalmente nos cães DM do Grupo B, poderia estar relacionado com outras causas, tais como neoplasia (cães DM números 12 e 14) e endocrinopatia (Hipotireoidismo no cão DM número 13), ou ainda, que o tempo de evolução da doença possa ter influenciado, pois os cães do Grupo B apresentavam maior tempo de evolução do diabetes (de 56, 24 e 12 meses para os cães DM números 12, 13 e 14, respectivamente).

Ainda, em se considerando às avaliações das atividades séricas de ALT e FA, como também as concentrações séricas de albumina, foram detectadas alterações significantes dos valores de FA, não ao longo do curso da doença, mas estes valores eram superiores quando comparados ao grupo controle. Os valores das atividades séricas de ALT não apresentaram diferenças durante o período de acompanhamento ou em comparação com o grupo controle. Assim, esses achados sugerem que não se pode ser afirmada a existência de comprometimento hepático importante nos cães DM do Grupo A, e que o aumento da FA pode ter ocorrido por indução enzimática. No Grupo B foi constatado apenas no cão DM de número 12 o maior valor de FA, acima de 450U/L, mas que pode ser atribuído a outras causas, e não ao controle glicêmico inadequado, pois esse animal evoluiu posteriormente com linfoma linfoblástico.

6.3. RAZÃO PROTEÍNA: CREATININA URINÁRIA (RPC)

Os valores de RPC dos cães pertencentes ao grupo controle foram inferiores a 0,42. Assim, todos os valores encontraram-se dentro da normalidade, uma vez que, de acordo com Lees e al. (2005), valores de RPC acima de 0,5, em cães não azotêmicos, são considerados

questionáveis e aqueles superior a 1,0 devem ser considerados como patológico (LEES et al., 2005; GRAUER, 2005, 2011). Ainda, segundo o consenso sobre proteinúria, definido pelo *American College of Veterinary Internal Medicine*, a proteinúria renal e persistente de RPC superior a 2,0 indica doença glomerular (LEES et al., 2005).

Nesses aspectos, com o intuito de verificar se os cães com diabetes mellitus do presente estudo haviam evoluído com lesão ou doença glomerular, observou-se que os cães diabéticos do Grupo A apresentaram médias de RPC ao longo do tempo que variou de 0,013 a 0,83, ou seja, todos dentro da faixa de normalidade, não se observando o aumento ao longo do curso da doença e, possivelmente, este fato pode ser atribuído ao controle glicêmico que foi considerado adequado para os cães desse grupo. Estes achados corroboram a discussão suscitada em estudos prévios em que 20% dos cães com diabetes mellitus, mas com avaliação pontual da proteinúria, apresentaram aumentos da RPC e RAC e os autores atribuíram ao fato do controle glicêmico inadequado (STRUBLE et al., 1998). Posteriormente, um outro estudo relatou a presença de proteinúria em 13% dos cães diabéticos, também associando estes achados com controle glicêmico inadequado (HESS et al., 2000), mas que também tratou-se de estudo de avaliação pontual.

Entretanto, dois cães diabéticos do Grupo B, apesar de serem considerados com controle glicêmico adequado, apresentaram valores da RPC superiores a 1,0. O cão DM número 12 (que evolui com linfoma) iniciou o aumento da RPC a partir do Tempo 3, atingindo valores de RPC próximo de 6,0 (Tempo 7), e o cão DM número 14 (que evoluiu com neoplasia hepática) apresentou o aumento a partir, somente, do Tempo 12. Assim, estes achados sugerem que a proteinúria possa estar relacionada com a neoplasia (EAGEN; LEWIS, 1977; ALPERS; COTRAN, 1985; FRY et al, 2003; LEES et al., 2005; GRAUER, 2005), pois já foi relatada em casos de carcinoma, linfoma maligno, leucemia linfocítica crônica e neoplasias de origem embrionária (EAGEN, LEWIS, 1977). Ademais, relata-se que a presença de proteinúria nem sempre indica lesão renal, pois os rins podem estar atuando como “sentinelas”, indicando que fatores extrarrenais possam estar em desenvolvimento (LEES et al., 2005; GRAUER, 2005, 2011).

Ainda no Grupo B, cães DM de números 12 e 14, há de se considerar o tempo de evolução do DM, ou seja, que o diagnóstico da DM havia ocorrido há 56 e 12 meses, respectivamente, no momento do primeiro atendimento (Tempo 1). Este período de evolução da doença pode também ter influenciado para o desenvolvimento da proteinúria, pois segundo Virella et al. (1979), pacientes humanos com maior tempo de evolução de DM (maior que 10 anos) geralmente apresentam lesões glomerulares (tais como expansão mesangial glomerular,

espessamento da MBG e lesão nos podócitos), com consequente aumento da excreção urinária de proteínas de alto peso molecular, em especial a albumina, enquanto que pacientes com menor tempo de duração de DM (geralmente nos casos de DM tipo 1 juvenil) tendem a apresentar lesão tubular e maior excreção urinária de proteínas de baixo peso molecular, antes mesmo do desenvolvimento de lesão glomerular (VIRELLA et al., 1979; ZHANG et al., 2002).

Até o momento, todos os estudos realizados com cães diabéticos, com o objetivo de investigar a ocorrência de proteinúria, foram realizados por meio de avaliação pontual, o que deixa a desejar quando se trata de definir a real existência de proteinúria patológica, pois de acordo o *American College of Veterinary Internal Medicine – Consensus Statement on Proteinuria* (LEES et al., 2005), a proteinúria é confirmada à medida que a mesma é persistente, e para isso ser demonstrado deve ser realizada a confirmação da mesma por três vezes ou mais ocasiões, com mensurações de intervalo mínimo de duas semanas e máximo de quatro semanas. Assim, o presente estudo teve como objetivo investigar a real existência da proteinúria por meio de avaliações sequenciais para que os resultados pudessem ser interpretados adequadamente.

Em relação aos cães diabéticos do Grupo A, a RPC não atingiu valores superiores a 1,0 e apenas dois cães apresentaram a RPC nos valores do intervalo questionável (entre 0,5 e 1,0), mas que nas avaliações subsequentes a magnitude dessa proteinúria não persistiu, retornando aos valores iniciais. Desta forma sugere-se que nesses cães, que não apresentavam outras doenças concomitantes, não houve o desenvolvimento de lesão renal que pudesse ser identificada pelo método laboratorial aplicado e, assim, sugerindo que a nefropatia diabética nos cães possa ter curso diferente quando comparada aos humanos e aos ratos (KANG et al., 2005; JEFFERSON; SHANKLAND; PICHLER, 2008) ou que o tempo de evolução da DM (tempo de diagnóstico da DM no primeiro atendimento que variou de 2 meses a 26 meses e média de 10,8 meses), além do controle glicêmico adequado, puderam evitar o desenvolvimento de lesões renais.

Em pacientes humanos e em ratos com indução experimental de DM, observa-se que a detecção de microalbuminúria auxilia no diagnóstico precoce da DM e sinaliza o inadequado controle da doença, mas nesses casos de microalbuminúria, o valor da RPC pode estar normal e por este motivo é justificada a pesquisa específica de albumina urinária (NISHI; UENO; HISAKI, 2000; KANG et al., 2005; BROSIUS et al., 2009).

6.4. ALBUMINÚRIA E RAZÃO ALBUMINA: CREATININA URINÁRIA (RAC)

A microalbuminúria está presente em 25 a 40% dos pacientes humanos com DM do tipo 1, e geralmente ocorre por volta de 7 a 15 anos de evolução do DM, e está relacionada com a falta de controle glicêmico. Cerca de 90% desses pacientes evoluem para macroalbuminúria com progressão da nefropatia diabética (ND) para estágio terminal da doença renal, sendo que a ND é a causa mais importante de doença renal terminal nos pacientes humanos (RENÉ, 1998).

Ainda é importante lembrar que a microalbuminúria deve ser interpretada não somente com a presença de hiperglicemia crônica, mas também com a hipertensão arterial sistêmica e com a hiperlipidemia, sendo que a hipertensão ocorre com grande frequência nos pacientes humanos e usualmente está associada com a macroalbuminúria (RENÉ, 1998; LEES et al., 2005; GRAUER, 2005, 2011).

No presente estudo, os cães diabéticos dos Grupos A e B não apresentaram hipertensão arterial sistêmica em nenhum dos “Tempos” avaliados, sequencialmente, durante o curso da afecção. Ainda, nenhum dos cães do Grupo A apresentou microalbuminúria (RAC menor que 0,03), corroborando com os valores normais observados na RPC em que confirmaram que esses cães não evoluíram com a nefropatia diabética. Entretanto, os cães do Grupo B, de números 12 e 14, foram os únicos entre todos os cães com diabetes mellitus avaliados, no presente estudo, que apresentaram microalbuminúria (RAC entre 0,03 e 0,3) e estes mesmos animais foram os que desenvolveram proteinúria com os maiores valores de RPC. Portanto, considerando que os referidos animais desenvolveram neoplasias ao longo da evolução da DM, os achados sugerem que a lesão renal que estava causando a microalbuminúria possa ter origem em decorrência da neoplasia ou, ainda talvez, do tempo em que a DM evolui neste animal. Entretanto para tal afirmação, estudos futuros, considerando-se a avaliação de um número maior de cães somente com DM, deverão ser conduzidos, acompanhando-se por um maior período de tempo.

Há várias discussões (VIRELLA et al., 1979; HONG; CHIA, 1998; KANG et al., 2005; JEFFERSON; SHANKLAND; PICHLER, 2008) acerca da detecção e da origem da microalbuminúria. Segundo Lees et al. (2005), a microalbuminúria está geralmente associada à alteração na permeabilidade glomerular, ou seja, da perda de proteína pela barreira glomerular. Contudo, suscita-se também a possibilidade da microalbuminúria ser resultante de

lesão em células tubulares que possa comprometer a reabsorção de albumina usualmente filtrada pelos glomérulos em condições normais ou fisiológicas, ou seja, normalmente presente no filtrado glomerular (KANG et al., 2005). Ainda, deve-se sempre considerar a confirmação da microalbuminúria persistente e excluir de outras causas que não a de origem renal (LEES et al., 2005; GRAUER, 2005, 2011).

Cabe ressaltar que os estudos prévios em cães diabéticos, que são escassos, em que foram investigadas a microalbuminúria, tratavam-se de avaliações pontuais, não sendo, portanto, confirmadas em mensurações subsequentes em outros momentos. Nos referidos estudos, a microalbuminúria foi detectada em 17,6% dos cães diabéticos e sem relação com hipertensão arterial sistêmica (KOGIKA et al., 2007), e em outro foi constatada a microalbuminúria em 55% dos casos (MAZZI et al., 2008). No presente estudo em que a microalbuminúria foi avaliada, sequencialmente, ao longo do tempo e como previamente mencionado, apenas dois cães com DM do Grupo B desenvolveram proteinúria e microalbuminúria (aumentos da RPC e RAC) e neoplasia, estes achados sugerem que a doença concomitante (neoplasia) possa ter tido maior influência e não como consequência do diabetes mellitus (EAGEN; LEWIS, 1977; ALPERS, COTRAN, 1985).

Ainda é importante ressaltar um outro fator relacionado à determinação de microalbuminúria e que seria quanto a metodologia utilizada. Nos estudos prévios citados (KOGIKA et al., 2007; MAZZI et al., 2008) o método empregado foi o semi-quantitativo (ERD – HealthScreen Urine test; Heska Corporation®) que tem sensibilidade de 54% e especificidade de 69%, quando comparado com o método quantitativo pelo ELISA, e que pode apresentar alta porcentagem de resultados falso positivo e falso negativo (CAVALCANTE, 2007; GRAUER, 2005, 2011).

Ainda, a microalbuminúria não é considerada como o único biomarcador de lesão renal precoce, pois atualmente relata-se a possibilidade de investigação com outros marcadores tais como a transferrina (transferrinúria), α 1-microglobulina, proteína ligada ao retinol e perda urinária de proteoglicanas (HONG; CHIA, 1998) e, assim, outros estudos deverão ser conduzidos para confirmar que a nefropatia diabética, na espécie canina, apresenta patogenia diferente daquela observada nos pacientes humanos e em ratos.

6.5. ELETROFORESE DE PROTEÍNAS URINÁRIAS

A análise qualitativa das proteínas urinárias pela eletroforese com o gel de poliacrilamida pode auxiliar na detecção precoce de lesão renal, pois a mudança do perfil de bandas de proteínas de acordo com o peso molecular pode indicar o local de origem da alteração renal que possa estar acometido (ZARAGOZA et al., 2003, 2004; LEES et al., 2005; GRAUER, 2011).

Pela avaliação individual das bandas de proteínas de acordo com o peso molecular das amostras de urina de cães do grupo controle, observou-se média de 5 bandas e estas estavam distribuídas, em média, de 44,62% na Região A (PM > 60 KDa) e 55,38% na Região B (PM < 60KDa). Estes achados são similares aos descritos por estudos prévios em cães saudáveis (SHULTZE, JENSEN, 1989; ZARAGOZA et al., 2004) em que os autores referem que algumas bandas de proteína estão sempre presentes. Proteínas na região em que se localiza o peso molecular próximo da albumina (66 KDa) foi observada em cães saudáveis pela eletroforese em gel de poliacrilamida (MULLER, TRATWEIN, 1977; DIBARTOLA et al., 1980; WALLER et al., 1989), sugerindo-se que, normalmente, pequena quantidade de albumina possa atravessar a barreira glomerular, como também as proteínas de Tamm-Horsfall que são adicionadas na urina ao longo do trajeto do fluido tubular ao longo do néfron.

No presente estudo, a semelhança da literatura (ZARAGOZA et al., 2004), a distribuição das proteínas nas Regiões A e B no grupo controle foi semelhante, Região A → RPC de 0,05 com 44,6% do total de proteínas da urina e Região B → RPC de 0,08 com 55,4% de proteínas. Nos cães com diabetes mellitus do **Grupo A** constatou-se que ao longo do acompanhamento sequencial, apesar de não ter sido detectado diferenças significantes ao longo dos Tempos dos valores da RPC, RAC e RPC das Regiões A e B (divididas de acordo com a faixa dos PM das proteínas), ocorreram mudanças da qualidade ou dos PM das proteínas excretadas na urina. O predomínio de proteínas da Região B, ao longo da avaliação sequencial, foi detectado em 50% dos cães DM do Grupo A (n=5), o predomínio de proteínas da Região A em 30% (n=3) e em 20% dos cães DM (n=2), a proporção de proteínas das Regiões A e B foi próxima à semelhança da observada nos cães do grupo controle. Assim estes achados sugerem que, ao longo da evolução do DM, ocorreu a mudança da qualidade (PM) das proteínas excretadas na urina e que, possivelmente, pode suscitar que ocorreram alterações ou lesões renais que culminaram na mudança do padrão da qualidade de proteínas.

A constatação de que 50% dos cães DM do Grupo A apresentou predomínio de proteínas de PM < 60KDa no Grupo A, sugere a existência de predomínio no comprometimento do segmento tubular e não dos glomérulos. Há anos é descrito que a lesão renal principal decorrente do DM nos pacientes humanos seria a glomerular e que a microalbuminúria colaboraria na detecção precoce dessa lesão, sendo que o aumento da excreção urinária de albumina (microalbuminúria) é indicativo de doença glomerular nos pacientes com DM (HOLM; HEMMINGSEN; PICHLER, 1993; MAUER, 1994; RENÉ, 1998; REDDY et al., 2008).

Assim, vários estudos vêm sendo conduzidos para elucidar os mecanismos tubulares envolvidos na lesão renal do diabetes mellitus nas diferentes espécies (ISHII et al., 1996; HONG; CHIA, 1998; KANG et al., 2005; JEFFERSON; SHANKLAND; PICHLER, 2008), pois em se considerando que a fisiologia renal é diferente para as espécies, esperar-se-ia, também, que a patogenia pudesse evoluir de forma diferente. Desta forma, há dois mecanismos propostos até o presente para justificar o comprometimento dos túbulos. O primeiro se refere ao comprometimento da reabsorção de proteínas de baixo peso molecular decorrente de lesão em túbulo proximal; e o segundo refere que a presença de microalbuminúria, também decorrente de lesão em túbulo proximal, pelo comprometimento da reabsorção tubular de albumina, albumina esta normalmente presente no filtrado glomerular (HOLM, HEMMINGSEN, NIELSEN, 1993).

Estudos em pacientes humanos com DM tipo 1 descreveram sobre o desenvolvimento de lesão em túbulo proximal que poderia comprometer a reabsorção de proteínas de baixo peso molecular presentes normalmente no fluido tubular (HONG, CHIA, 1998; RENÉ, 1998; KANG et al., 2005). O mecanismo exato se há comprometimento primário do segmento proximal ou se este é secundário, ainda é muito discutido (KANG et al., 2005). Há relatos de que alguns pacientes com DM do tipo 1 desenvolveram proteinúria de PM misto, ou seja, presença de proteínas de alto e de baixo PM, sugerindo o comprometimento tanto dos glomérulos quanto dos túbulos. A perda inicial de albumina através dos glomérulos e o aumento da concentração de albumina no fluido tubular, pela sobrecarga na reabsorção pelo segmento proximal do néfron, como também pelo desencadeamento de outros mecanismos, podem contribuir para o desenvolvimento de lesão neste segmento e, assim, ocorreria também a perda urinária de proteínas de baixo peso molecular e não só a da albumina (VIRELLA et al., 1979; WATTS et al., 1989; HONG; CHIA, 1998).

Por outro lado, caso a lesão renal principal no DM afetar o segmento proximal, além do aumento da excreção de proteínas de baixo peso molecular, a referida lesão do túbulo

proximal poderá comprometer, posteriormente, a reabsorção da albumina que normalmente está presente no fluido glomerular, pois em condições normais, pequena quantidade de albumina ultrapassa a barreira glomerular. Assim, na dependência do período ou do tempo de evolução da DM em que a avaliação quantitativa das proteínas urinárias for realizada, pode-se observar o predomínio da presença de proteínas de alto PM (incluindo a albumina → comprometimento glomerular), ou de baixo PM (comprometimento do túbulo contornado proximal) ou de ambas (comprometimento de glomérulos e túbulos) (VIRELLA et al., 1979).

Assim, os cães DM do Grupo A do presente estudo, apesar de 50% dos cães terem evoluído com o predomínio da excreção de proteínas de PM de baixo peso, a detecção de cães (30%) com perda de proteínas de alto PM (> 60KDa), como aqueles sem predomínio (20%) possa estar relacionada com o tempo de evolução da doença, pois segundo Virella et al. (1979), o desenvolvimento de nefropatia diabética é dependente do tempo de duração do DM, pois segundo o seu estudo, foi detectado que indivíduos com dez anos ou mais de evolução de DM apresentaram proteinúria intensa, representada por proteínas de alto peso molecular (lesão glomerular), associada ao aumento da concentração sérica de creatinina. Em contrapartida, nesse mesmo referido estudo, as proteínas de PM alto não foram observadas em pacientes com menos de dez anos de evolução da doença, tal como no diabetes mellitus juvenil, porém foram observadas a excreção urinária de proteínas de baixo peso molecular, sugerindo assim a existência de lesão tubular e não do comprometimento glomerular. A hipótese sugerida foi de que a alteração funcional do glomérulo pode ser resultante da microangiopatia que se desenvolve somente ao longo da evolução do diabetes e que no início da evolução da doença, o segmento tubular seria o mais comprometido (VIRELLA et al., 1979).

Em um outro estudo (WATTS et al., 1989) foi observado maior excreção de proteínas de baixo peso molecular em pacientes diabéticos, tais como $\beta 2$ imunoglobinas e proteína ligada ao retinol (RBP). Assim, para a detecção precoce de lesão renal, a pesquisa de microalbuminúria não poderia ser o único exame laboratorial empregado e outros métodos ainda deveriam ser investigados. Mais recentemente, um estudo sugeriu utilizar diferentes marcadores de nefropatia diabética, glomerular e tubular. Para os marcadores de lesão glomerular foram sugeridos a transferrina, fibronectina e outros componentes da MBG, e para os marcadores tubulares, as proteínas de baixo peso molecular, como $\beta 2$ microglobulina, RBP e $\alpha 1$ microglobulina. Todos esses marcadores precedem o desenvolvimento de microalbuminúria, e podem auxiliar na detecção de lesão tubular antes do desenvolvimento de lesão glomerular (HONG, CHIA, 1998).

É importante mencionar que a eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE) apresenta algumas limitações quanto à metodologia e desta forma suscitar dúvidas, uma vez que algumas proteínas podem não ser visualizadas utilizando-se a coloração pela prata e além disso, os fragmentos de albumina podem apresentar-se em diferentes pesos moleculares (KSHIRAGAR, WIGGINS, 1986). Assim, no atinente a presença de albumina fragmentada na urina, ainda questiona-se quanto ao método ELISA para determinação quantitativa de albumina, pois caso a albumina apresentar-se fragmentada, este fato poderia ou não comprometer o resultado, gerando possivelmente falso negativo.

A albumina está presente na urina como fragmentos e como polímeros complexos. Proteínas com peso molecular de 45 KDa podem ser fragmentos de albumina (KSHIRAGAR, WIGGINS, 1986). Em relação às proteínas de alto peso molecular, entre 60 e 70 KDa, encontra-se a faixa de PM para albumina, já proteínas com 80 a 110 KDa englobam a transferrina e as proteínas de Tamm-Horsfall, entretanto polímeros complexos de albumina podem também estar presentes nessa faixa de peso molecular. Imunoglobulina G apresenta peso molecular próximo de 160 a 200 KDa e polímeros complexos de albumina também podem apresentar esse peso molecular. Ainda, proteínas com peso entre 300 a 400 KDa referem-se ao fibrinogênio e a fibronectina e, além disso, polímeros complexos de albumina também podem ser detectados. Já maior que 400 KDa seria a imunoglobulina M (KSHIRAGAR, WIGGINS, 1986; OSICKA et al., 2000). Assim, concluindo, face às informações apresentadas e discutidas, nota-se que atualmente, para detectar o possível local comprometido que causou a perda de proteínas urinária e principalmente da albumina, ainda, há de se considerar a investigação quanto à forma que albumina se apresenta, ou seja, fragmentada (baixo PM) ou em polímeros (alto PM e superior a 60 KDa) (OSICKA et al., 2000).

No atinente aos cães do **Grupo B** e que evoluíram posteriormente ao diagnóstico de DM com doenças concomitantes, observa-se que os cães DM de números 11, 12 e 13 apresentaram predomínio, ao longo do curso da doença, de proteínas de baixo peso molecular (Região B) e somente o cão DM número 14 com predomínio de proteínas de alto PM (Região A) e este animal desenvolveu neoplasia hepática. Assim, apesar da literatura apresentar, de forma generalizada, a possibilidade de cães com neoplasia apresentarem secundariamente proteinúria (EAGEN; LEWIS, 1977; ALPERS; COTRAM, 1985), sugere-se que os mecanismos envolvidos, como também o tempo de evolução da neoplasia, a malignidade, etc possam também influenciar a forma e intensidade da lesão e, portanto, o rumo das investigações futuras devem ser melhor embasadas.

Do ponto de vista da rotina da clínica veterinária no atendimento dos pacientes diabéticos, as avaliações da proteinúria pelas determinações da RPC e RAC, de acordo com os resultados obtidos no presente trabalho, trazem informações adequadas quanto à presença ou não de proteinúria / albuminúria patológica, no acompanhamento sequencial. Entretanto, sob o ponto de vista de investigação verticalizada dos mecanismos específicos de lesão renal e os segmentos comprometidos, futuros estudos ainda devem ser conduzidos com o intuito não somente para visar a espécie canina, mas sim, do ponto de vista de contribuição para a medicina comparada, para assim melhorar a indicação de terapias adequadas que possam efetivamente trazer benefícios aos pacientes diabéticos.

7. CONCLUSÃO

Face aos dados obtidos no presente estudo, nas condições apresentadas, pode-se concluir que:

1. os cães diabéticos não desenvolveram proteinúria renal ao longo do curso da doença pela avaliação da razão proteína: creatinina urinária, razão albumina: creatinina urinária e eletroforese de proteínas urinárias em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE);
2. o bom controle glicêmico, como também o controle da dislipidemia e da pressão arterial podem ter contribuído para a prevenir o desenvolvimento de nefropatia diabética;
3. a proteinúria detectada nos cães com diabetes mellitus do Grupo B pode ser ocorrido em decorrência de doenças concomitantes, sendo que torna-se importante a investigação e a identificação dessas afecções;
4. o tempo de acompanhamento pode ter sido um fator limitante para a possível detecção de nefropatia diabética nos cães;
5. o estudo de bandas de proteínas pelo peso molecular, pela eletroforese de proteínas urinárias em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE), nos cães com diabetes mellitus pode identificar mudanças na qualidade dessas proteínas ao longo da evolução da doença.

REFERÊNCIAS

ABRASS, C. K. Diabetic proteinuria. Glomerular or tubular origin? **American Journal Nephrology**, v. 4, p. 337—346, 1984.

AYO, S. H. ; RADNIK, R. A.; GLASS, W. F.; GARONI, J. A.; RAMPT, E. R. Increased extracellular matrix synthesis and mRNA in mesangial cells grown in high glucose medium **American Journal Physiology**, v. 260, p. 185-191, 1990.

BACH, L. A.; DEAN, R.; YOUSSEF, S.; COOPER, M. E. Aminoguanidine ameliorates changes in the IGF system in experimental diabetic nephropath. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 15, p. 347-354, 2000.

BADER, R.; BADER, H.; GRUND, K. E.; MARKENSEN-HAEN, S.; CHRIST, H.; BOHLE, A. Structure and function of the kidney in diabetic glomerulosclerosis: Correlations between morphologic and functional parameters. **Pathology Residence Practice**, v. 167, p.204—216, 1980.

BAUER, J. E. Lipoprotein-mediated transport of dietary and synthesized lipids and lipid abnormalities of dogs and cats. **Journal of American Medical Veterinary Association**, v. 224, n.5, p. 668-675, 2004.

BENIGNI, A., ZOJA, C., CORNA, D.; ZATELLI, C.; CONTI, S.; CAMPANA, M.; GAGLIARDINI, E.; ROTTOLI, D., ZANCHI, C., ABBATE, M., LEDBETTER, S., REMUZZI, G. Add-On Anti-TGF- β Antibody to ACE Inhibitor Arrests Progressive Diabetic Nephropathy in the Rat. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 14, n.7, p. 1816-1824, 2003.

BENNETT, N. Monitoring Techniques for Diabetes Mellitus in the Dog and the Cat. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 17, n.02: p. 65-69, 2002.

BIRN, H.; FYFE, J. C.; JACOBSEN, C.; MOUNIER, F.; VERROUST, P. J.; ORSKOV, H.; WILLNOW, T. E.; MOESTRUP, S. K.; CHRISTENSEN, E. I. Cubilin is an albumin binding protein important for renal tubular albumin reabsorption. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 105, n.10, p. 1353-1361, 2000.

BLUWOL, K.; DUARTE, R.; LUSTOZA, M. D.; SIMÕES, D. M. N.; KOGIKA, M. M. Avaliação de dois sensores portáteis para mensuração da glicemia em cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.59, n. 06, p. 1408-1411, 2007.

BOTTINGER, E. P.; BITZER, M. TGF-beta signaling in renal disease. **Journal American of Society Nephrology**, v. 13, p. 2600-2610, 2002.

BRIGGS, C. E.; NELSON, R. W.; FELDMAN, E. C.; ELLIOTT, D. A.; NEAL, L. A. Reliability of history and physical examination findings for assessing control of glycemia in dogs with diabetes mellitus: 53 cases (1995-1998). **Journal of American Medical Veterinary Association**, v. 217, n,1, 2000.

BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantification of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Analytical Biochemistry**, v. 72, p. 248-254, 1976.

BROWLEE, M.; CERAMI, A.; VLASSARA, H.; Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. **The New England Journal of Medicine**, v. 318, p. 1313-1321, 1988.

BROWN, S.; ATKINS, C.; CARR, A. R.; COWGILL, L.; DAVIDSON, M.; EGNER, B.; ELLIOT, 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**, v. 21, p. 542-558, 2007.

BRUNNER, E.; LANGER, F. Nonparametric analysis of ordered categorical data in designs with longitudinal observations and small sample sizes. **Biometrical Journal**, v. 42, p. 663-675, 2000.

BROSIUS, F. C. ; ALPERS, C. E. ; BOTTINGER, E. P.; BREYER, M. D.; COFFMAN, T. M.; GURLEY, S. B.; HARRIS, R. C.; KAKOKI, M.; KRETZLER, M.; LEITER, E. H. ; LEVI, M.; MCLNDOE, R. A.; SHARMA, K.; SMITHIES, O.; SUSZTAK, K.; TAKAHASHI, N.; TAKAHASHI, T. Mouse models of diabetic nephropathy. **Journal American of Society Nephrology**, v. 20, p. 2503-2512, 2009.

CAVALCANTE, C. Z. **Avaliação da albuminúria e da eletroforese de proteínas urinárias nos cães com hiperadrenocorticismo e a relação com a pressão arterial sistêmica**. 2007. 105 f. Tese (Mestrado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade São Paulo, São Paulo, 2007.

CHAN, Y. L.; STRAUS, W. Influence of tubular flow rates on the endocytic uptake and the excretion of horseradish peroxidase by rat kidney. **Biochemical Biophysical Residence Community**, v. 93, p.271—277, 1980.

CHAVERS B. M. ; BILOUS, R. W.; ELLIS, E. N.; STEFFES, M. W.; MAUER, S. M. Glomerular lesions and urinary albumin excretion in type I diabetes mellitus without overt proteinuria. **New England Journal Medicine**, v. 320, p. 966—970, 1989.

CLARK, C. M., LEE, D. A. Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. **Diabetologia**, v. 30, p.82, 1987.

COOPER, M. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. **The Lancet**, v. 352, p. 213-218, 1998.

DANNE, T.; SPIRO, M. J.; SPIRO, R. G. Effect of high glucose on type IV collagen production by cultured glomerular epithelial, endothelial and mesangial cells. **Diabetes**, v. 42, p. 170-177, 1993.

DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **The New England Journal of Medicine**, v. 329, n.14, p. 977-986, 1993.

DECKERT, T. ; PARVING, H. H.; THOMSEN, O. F.; JORGENSEN, H. E.; BRUN, C.; THOMSEN, A. C. Renal structure and function in type I (insulindependent) diabetic patients. **Diabetic Nephropathy**, v. 4, p.163—168, 1985.

DOI, T.; STRIKER, I. J.; QUAIFE, C.; CONTI, F. G.; PALMITER, R.; BEHRINGER, R. Progressive glomerulosclerosis develops in transgenic mice chronically expressing growth hormone and growth releasing factor but not in those expressing insulin-like growth factor. **American Journal Pathology**, v. 131, p. 398-403, 1988.

DOXEY, D. L.; ELSPETH, M.; MILINE, C. P.; MACKENZIE. Canine diabetes mellitus: a retrospective study. **Journal of Small Animal Practice**, v. 25, n. 9, p. 555-561, 1985.

EAGEN, J. W.; LEWIS, E. J. Glomerulopathies of neoplasia. **Kidney International**, v. 11, p. 297-306, 1977.

ENGERMAN, R. L., KERN, T. S. Aldose reductase inhibition fails to prevent retinopathy in diabetic and galactosemic dogs. **Diabetes**, v. 42, p. 820, 1993.

ENGERMAN, R. L.; KERN, T. S. Hyperglycemia and development of glomerular pathology: Diabetes compared with galactosemia. **Kidney International**, v. 36, p. 41-45, 1989.

FALL, T., HAMLIM, H. H., HEDHAMMAR, A., KÄMPE, O., EGENVALL, A. Diabetes mellitus in a population of 180,000 insured dogs: incidence, survival and breed distribution. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, p. 1209-1216, 2007.

FARIA, J. B. L. Atualização em fisiologia e fisiopatologia: patogênese da nefropatia diabética. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 23, n.2, p. 121-129, 2001.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. Diabetes Mellitus. **Canine and Feline Endocrinology and Reproduction** 3.ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004.

FERREIRA, S. R. G.; ZANELLA, M. T. Sistema renina-angiotensina-aldosterona e nefropatia diabética. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 7, n.3, p.268-274, 2000.

FIORETTO, P. ; STEFFES, M. W. ; BROWN, D. M.; MAUER, S. M. An overview of renal pathology in insulin-dependent diabetes mellitus in relationship to altered glomerular hemodynamics. **American Journal Kidney Disease**, v. 20, p.549-558, 1992.

FLYVBJERG, A. Putative pathophysiological role of growth factors and cytokines in experimental diabetic kidney disease. **Diabetologia**, v. 43, p. 1205-1223, 2000.

FRY, M. M.; VERNAU, W.; PESAVENTO, P. A.; BRÖMEL, C.; MOORE, P. F. Hepatosplenic lymphoma in a dog. **Veterinary Pathology**, p. 556-562, 2003.

GABBER, L., WALTON, C., BROWN, S., BAKRIS, G. Effects of different antihypertensive treatments on morphologic progression of diabetic nephropathy in uninephrectomized dogs. **Kidney International**, v. 46, p.161-169, 1994.

GIBB, D. M.; TOMLINSON, P. A.; DALTON, N. R.; TURNER, C.; SJ-IAH, V.; BARRATT, T. M. Renal tubular proteinuria and microalbuminuria in diabetic patients In: **Archives of Disease in Childhood**, v. 64, p.129—134, 1989.

GONZÁLEZ, J. F. N., FERNÁNDEZ, C. M. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. **Journal of American Society Nephrology**, v. 19, p.433-442, 2008.

GRAHAM, P. A.; NASH, A. S. Survival data analysis applied to canine diabetes mellitus. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.11, p. 142, 1997.

GRAUER, F. G. Early detection of renal damage and disease in dogs and cats In: **Veterinary Clinical Small Animals: Veterinary Clinics of North America**, v. 35, p.581-596, 2005.

GRAUER, G. F. Proteinuria: Measurement and Interpretation. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 28, n.3, p. 121-127, 2011.

HESS, R. S.; SAUNDERS, H. M.; WINKLE, T. J. V.; WARD, C. R. Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993–1998). **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 217, n.8, p. 1166-1173, 2000.

HESS, R. S., WARD, C. R. Diabetes mellitus, hyperadrenocorticism and hypothyroidism in a dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 34, p. 204-207, 1998.

HOENIG, M. Comparative aspects of diabetes mellitus in dogs and cats. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 197, p. 221-229, 2002.

HOLM, J.; HEMMINGSEN, L.; NIELSEN, N. V. Low-molecular-mass proteinuria as a marker of proximal renal tubular dysfunction in normo and microalbuminuric non-insulin-dependent diabetic subjects. **Clinical Chemistry**, v. 39, n.3, p. 517-519, 1993.

HONG, C. Y., CHIA, K. S. Markers of diabetic nephropathy. **Journal of Diabetes and its complications**, v. 12, p. 43-60, 1998.

HOSTETTER, T. H.; TROY, J. L.; BRENNER, B. M. Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. **Kidney**, v. 19, p. 410–415, 1981.

HOVIND, P.; ROSSING, P.; TARNOW, L.; SMIDT, U. M.; PARVING, H. H. Progression of diabetic nephropathy. **Kidney International**, v. 59, p. 702-709, 2001.

IMANISHI, M.; YOSHIOTA, K.; OKUMURA, M.; KONISHI, Y.; TANAKA, S.; FUGII, S.; KIMURA, G. Mechanism of decreased albuminuria caused by angiotensin converting enzyme inhibitor in early diabetic nephropathy. **Kidney International**, v. 52, p. S198-S200, 1997.

ISHI, N., OGAWA, Z., SUZUKI, K., NUMAKAMI, K. SARUTA, T. ITOH, H. Glucose loading induces DNA fragmentation in rat proximal tubular cells. **Metabolism**, v. 45, p. 1348-1353, 1996.

JAWA, A.; KCOMT, J.; FONSECA, V. A. Diabetic Nephropathy and retinopathy. **The Medical Clinics of North America**, v.88, p. 1001-1036, 2004.

JEFFERSON, J. A., SHANLAND, S. J., PICHLER, R. H. Proteinuria in diabetic kidney disease: A mechanistic viewpoint. **Kidney International**, v. 74, p.22-36, 2008.

JENSEN, P. K.; BLAEHR, H.; CHRISTIANSEN, S.; STEVEN, K.; PARVING, H. H. The effects of indomethacin on glomerular hemodynamics in experimental diabetes. **Kidney International**, v. 29, p.450—465, 1986.

JENSEN, P. K., CHRISTIANSEN, J. S., STEVEN, K., PARVING, H. Strict metabolic control and renal function in the streptozotocin diabetic rat. **Kidney International**, v. 31, p. 47-51, 1987.

JERAJ, K.; BASGEN, J.; HARDY, R. M.; OSBORNE, C. A.; MICHAEL, A. F. Immunofluorescence studies of renal basement membranes in dogs with spontaneous diabetes. **American Journal Veterinary Research**, v. 45, p. 1162, 1984.

JERUMS, G. Why is proteinuria such an important risk factor for progression in clinical trials? **Kidney International**, v. 63, p. 87–92, 1997.

JOHNSON, M. C. Hyperlipidemia disorders in dogs. **Compendium**, 2005.

KANG, J., DAI, S., YU, B., WEN, B., YANG, W. Glycogen accumulation in renal tubules, a key morphological change in the diabetic rat kidney. **Acta Diabetologia**, v. 42, p.110-116, 2005.

KANWAR, Y. S.; ROSENZWEIG, I. J.; LINKER, A.; JAKUBOWSKI, M. L. Decreased de novo synthesis of glomerular proteoglycans in diabetes. **PNAS**, v. 80, p. 2272-2275, 1983.

KATHRYN, E.; WHITE, R. W.; BILOUS, MARSHALL, S. M.; NAHAS, M. E.; REMUZZI, G.; PIRAS, G.; COSMO, S. D.; VIBERTI, G. Podocyte Number in Normotensive Type 1 Diabetic Patients With Albuminuria. **Diabetes**, v. 51, p. 3083-3089, 2002.

KERN, T. S.; ERGERMAN, R. L. Arrest of glomerulopathy in diabetic dogs by improved glycaemic control. **Diabetologia**, v. 33, p. 522-525, 1990.

KERN, T. S.; ENGERMAN, R. L. Urinary protein excretion rates in experimentally diabetic dogs and experimentally galactosaemic dogs. **Diabetologia**, v. 31, p. 928-932, 1988.

KOGIKA, M. M.; CAVALCANTE, C. Z.; SIMÕES, D. M. N.; OYAFUSO, M. K.; PROSSER, C. S.; MIYASHIRO, S. I.; KANAYAMA, K. K.; DUARTE, R. Microalbuminuria in dogs with diabetes mellitus. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, p. 647-647, 2007.

KRAWIEC, D. R. Proteinúria In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**, v.2, 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A., 2004, p. 103-105.

KSHIRSAGAR, B.; WIGGINS, R. C. A map of urine proteins based on one-dimensional SDS-polyacrilamide gel electrophoresis and Western blotting using one microliter of unconcentrated urine. **Clinica Chimica Acta**, v. 158, p. 13-22, 1896.

KUMAR, D., ZIMPELMANN, J., ROBERTSON, S., BURNS, K. D. Tubular and interstitial cell apoptosis in the streptozotocin-diabetic rat kidney. **Nephron Experimental Nephrology**, v. 29, p. 77-88, 2004.

LAEMMLI, U. K. Cleavage of Structural Proteins during the Assembly of the Head of Bacteriophage T4. **Nature**, v.227, p.680-685, 1970.

LEE, C. S.; MAUER, S. M.; BROWN, D. M.; SUTHERLAND, D. E.; MICHAEL, A. F.; NAJARIAN, J. S. Renal transplantation in diabetes mellitus in the rat. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 139, p. 793-800, 1974.

LEES, G. E.; BROWN, S. A.; ELLIOTT, J.; GRAUER, G. F.; VADEN, S. L. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.19, p. 377-385, 2005.

LUSTGARDEN, J. A.; WENK, R. E. Simple rapid kinetic method for serum creatinin measurement. **American Association for Clinical Chemistry**, v. 8, p. 1419-1422, 1972.

MARSHALL, S. M. The podocyte: A major player in the development of diabetic nephropathy? **Hormone Metabolism Residence**, v.37, p. 9-16, 2005.

MATHIESEN, E. R.; HOMMEL, E.; GIESE, J.; PARVING, H. H. Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. **Brazilian Medicine Journal**, v. 303, p. 81-7, 1991.

MAUER, S. M. Structural-functional correlations of diabetic nephropathy. **Kidney International**, v. 45, p. 612-622, 1994.

MAUER, S. M.; STEFFES, M. W.; ELLIS, E. N.; SUTHERLAND, D. E. R.; BROWN, D. M.; GOETZ, F. C. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. **Journal Clinical Investigation**, v. 74, p.1143-1155, 1984.

MAZZI, A.; FRACASSI, F.; DONDI, F.; GENTILINI, F.; BERGAMINI, P. F. Ratio of urinary protein to creatinine and albumin to creatinine in dogs with diabetes mellitus and hyperadrenocorticism. **Veterinary Residence Communication**, v. 32, p. 299-301, 2008.

McGOWAN, T.; McCUE, P.; SHARMA, K. Diabetic nephropathy. **Clinical Laboratory Medicine**, v. 21, p. 111–146, 2001.

MELIÁN, C.; PÉREZ-ALENSA, M. D.; PETERSON, M. E. Hyperadrenocorticism in Dogs. ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**, v.2, 7. ed. California: Saunders Elsevier, 2010, p.1816-1839.

MELNIKOV, V. Y.; ECDER, T.; FANTUZZI, G.; SIEGMUND, B.; LUCIA, M. S.; DINARELLO, C. A.; SCHRIER, R. W.; EDELSTEIN, C. L. : Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure. **Journal of Clinical Investigation** , v. 107, p.1145-1152, 2001.

MILLER, J. A. Impact of Hyperglycemia on the renin angiotensin system in early human type 1 diabetes mellitus. **Journal American of Society Nephrology**, v. 10, p. 1778-1785, 1999.

MILTENYI M.; KORNER, A.;TULASSAY, T.; SZABO, A. Tubular dysfunction in type I diabetes mellitus. **Archives of Disease in Childhood**, v. 60, p.929—931, 1985.

MOGENSEN, C. E. Glomerular filtration rate and renal plasma flow in short-term and long-term juvenile diabetes mellitus. **Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation**, v. 28, p. 91-100, 1971.

MONTI, D.; TROIANO, L.; TROPEA, F.; GRASSILI, E.; COSSARIZZA, A.; KASHIWAGI, A.; ASAHINA, T.; NISHIO, Y.; IKEBUCHI, M.; TANAKA, Y.; BAROZZI, D.; PELLONI, M. C.; TAMASSIA, M. G., BELLOMO, G.; FRAN- KIKKAWA, R.; SHIGETA, Y. Glycation, oxidative stress, and scavenger C. Apoptosis-programmed cell death: A role in the enger activity: Glucose metabolism and radical scavengeraging process? **American Journal Clinical Nutrition**, p. 1208-1241, 1992.

MORELLI, E.; LOON, N.; MEYER, T.; PETERS, W.; MYERS, B. D. Effects of converting enzyme inhibition on barrier function in diabetic glomerulopathy. **Diabetes**, v. 39, p.76-82, 1990.

MUÑANA, K. R. Long-term Complicaions of Diabetes Mellitus, part I: Retinopathy, Nephropathy, Neuropathy. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 25, n.03: p. 715-730, 1995.

MYERS, B. D.; WINETZ, J. A.; CHUI, F; MICHAELS, A. S. Mechanisms of proteinuria in diabetic nephropathy: A study of glomerular barrier function. **Kidney International**, v. 21, p. 633-641, 1982.

NATHAN, D. M. The Pathophysiology of Diabetic Complications: How Much Does the Glucose Hypothesis Explain? **American College of Physicians**, v. 124, n.01: p. 86-89, 1996.

NELSON, R. W. Diabete Melito In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**, v.2, 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2004, p. 1516-1539.

NELSON, R. W. Canine Diabetes Mellitus In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**, v.2, seventh edition. California: Saunders Elsevier, 2010, p.1782-1796.

NISHI, S; UENO, M.; HISAKI, S. Ultrastructural characteristics of diabetic nephropathy. **Medicine Electronic Microscopy**, v. 33, p.65–73, 2000.

NOVELLAS, R.; GOPEGUI, R. R.; ESPADA, Y. Determination of renal vascular resistance in dogs with diabetes mellitus and hyperadrenocorticism. **The Veterinary Record**, v. 163, p. 592-596, 2008.

OSBORNE, C. A.; STEVENS, J. B.; LULICH, J. P.; ULRICH, L. K. ; BIRD, K. A.; KOEHLER, L. A.; SWANSON, L. L. A clinician's analysis of urinalysis In: OSBORNE, C. A.; FINCO, D. R. **Canine and feline nephrology and urology**. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995. p. 136-205.

ORTIZ, A.; ZIYADEH, F. N.; NEILSON, E. G. Expression of apoptosis-regulatory genes in renal proximal tubular epithelial cells exposed to high ambient glucose and in diabetic kidneys. *Journal Investigation Medical*, v. 45, p. 50-56, 1997.

OSICKA, T. M.; HOULIHAN, C. A. ; CHAN, J. G.; JERUMS, G.; COMPER, W. D. Albuminuria in patients with type 1 diabetes is directly linked to changes in the lysosome-mediated degradation of albumin during renal passage. **Diabetes**, v. 49, p. 1579-1584, 2000.

PARVING, H. H. Diabetic nephropathy: Prevention and treatment. **Kidney International**, v. 60, p. 2041-2055, 2001.

PAGTALUNAN, M. E.; MILLER, P. L.; JUMPING-EAGLE, S.; NELSON, R. G.; MYERS, B. D.; RENNKE, H. G.; COPLON, N. S.; SUN, L.; MEYER, T. W. Podocyte loss and

progressive glomerular injury in type II diabetes. **Journal Clinical Investigation**, v. 99, p. 342-348, 1997.

PENNEL, J. P.; MEINKING, T. L. Pattern of urinary proteins in experimental diabetes. **Kidney**, v. 2, p.709—713, 1982.

PESCE, A. J.; BOREISHA, I.; POLLAK, V. E. Rapid differentiation of glomerular and tubular proteinuria by sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis. **Clinica Chimica Acta**, v. 40, p.27-34, 1972.

PETTERMANN, A. T. ; KROFFT, R.; BLONSKI, M. ; HIROMURA, K. ; VAUGHN, M. ; PICHLER, R. ; GRIFFIN, S. ; WADA, T. ; PIPPIN, J. ; DURVASULA, R. ; SHANKLAND, S. J. Podocytes that detach in experimental membranous nephropathy are viable. **Kidney International**, v. 64, p. 1222-1231, 2003.

POLZIN, D. J. ; OSBORNE, C. A. ; ROSS, S. Chronic kidney disease In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. v.2, 6.ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2004, p.1756-1783.

POLZIN, D. J. Chronic kidney disease In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**, v.2, seventh edition. California: Saunders Elsevier, 2010, p.1990-2020.

PUGLIESE, G.; TILTON, R. G.; SPEEDY, A.; SANTARELLI, F.; EADES, D. M. PROVINCE, M. A. Modulation of hemodynamic and vascular albumin filtrations changes in diabetic rats by dietary myoinositol. **Diabetes**, v. 39, p. 312-322, 1990.

PRESSLER, B. M.; VADEN, S. L.; JENSEN, W. A.; SIMPSON, D. Detection of canine microalbuminuria using semiquantitative test strips designed for use with human urine. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 31, n.2, p.56-60, 2002.

RAATS, C. J.; VAN DEN BOM, J.; BERDEN, J. H. Glomerular heparan sulfate alterations: mechanisms and relevance for proteinuria. **Kidney International**, v. 57, p.385-400, 2000.

RASCH, R. Prevention of diabetic glomerulopathy in streptozotocin diabetic rats by insulin treatment. **Diabetologia**, v. 16, p. 319-324, 1979.

REMUZZI, G.; BERTANI, T. Pathophysiology of progressive nephropathies. **The New England Journal of Medicine**, v. 339, p.1448–1456, 1998.

RENE, C. P. Relationships Among Diabetes, Microalbuminuria, and ACE Inhibition. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v.32, p. 9-17, 1998.

REUSCH, C. E. Hyperadrenocorticism In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. v.2, 6.ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2004, p.1592-1612.

SATCHELL, S. C.; TOOKE, J. E. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium? **Diabetologia**, v. 51, p. 714-725, 2008.

SEGEV, G. Proteinuria In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**, v.1, seventh edition. California: Saunders Elsevier, 2010, p.168-171.

SCHULTZ, CJ; DALTON, RN; TURNERT, C; NEIL, HAW; DUNGER, DB. Freezing methods affects the concentration and variability of urine proteins and the interpretation of data on microalbuminuria. **British Diabetic Association**, v. 17, p. 7 – 14, 2000.

SHIMOMURA, H.; SPIRO, R. G. Studies on macromolecular components of human glomerular basement membrane and alterations in diabetes. **Diabetes**, v. 36, p.374-381, 1987.

SIEGEL, S.; CASTELLAN, N. J. NonParametric Statistics for the behavioral science. New York, NY: McGraw-Hill, 2^a ed. 1988.

SINGH, R. ALAVI, N.; SINGH, A. K.; LEEHEY, D. J. Role of angiotensin II in glucose-induced inhibition of mesangial matrix degradation. **Diabetes**, v. 48, p.2066-2073, 1999.

SIU, B.; SAHA, J.; SMOYER, W. E. ; SULLIVAN, K. A. ; BROSIU, F. C. Reduction in podocyte density as a pathologic feature in early diabetic nephropathy in rodents: Prevention by lipoic acid treatment. **BMC Nephrology**, v.7, p.6, 2006.

SERRI, O.; BEAUREGARD, H.; BRAZEAU, P.; ABRIBAT, T.; LAMBERT, J.; HARRIS, A. Somatostatin analogue, octreotide, reduces increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetes. **JAMA**, v. 265, p. 888-892, 1991.

STANGEL, M.; ZETTL, U. K.; MIX, E.; ZIELASEK, J.; TOYKA, K; HARTUNG, V. . Hyperglycemia can cause apoptosis in rat skeletal muscle myoblasts. *J Neuro-* dation and osmotic fragility in human red blood cells. **Journal Biological Pathology Experimental Neurology**, v. 55, p. 36–43, 1996.

STEFFES, M. W.; BUCHWALD, H.; WIGNESS, B. D.; GROPPOLI, T. J.; RUPP, W. M.; ROHDE, T. D.; BLACKSHEAR, P. J.; MAUER, S. M. Diabetic nephropathy in the uninephrectomized dog: Microscopic lesions after one year. **Kidney International**, v. 21, p.721, 1982.

STEPIEN, R. L. Pathophysiology of systemic hypertension and blood pressure assessment In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**, v. 1, seventh edition. California: Saunders Elsevier, 2010, p.577-581.

STERBY, R.; GUNDERSEN, H. J. G. Fast accumulation of basement membrane material and the rate of morphological changes in acute renal function in experimental diabetes experimental diabetic glomerular hypertrophy. **Diabetologia**, v. 18, p. 493—500, 1980.

STRUBLE, A.; FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W.; KASS, P. H. Systemic hypertension and proteinuria in dogs with diabetes mellitus. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 213, n.06: p. 822-825, 1998.

SUSZTAK, K.; RAFF, A. C.; SCHIFFER, M.; BOTTINGER, E. P. Glucose-induced reactive oxygen species cause apoptosis of podocytes and podocyte depletion at the onset of diabetic nephropathy. **Diabetes**, v. 55, p. 225–233, 2006.

UKPDS. Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). **The Lancet**, v. 352, n.9131, p. 837-853, 1998.

VIBERTI, C.; MACKINTOSH, D.; KEEN, H. Determinants of the penetration of proteins through the glomerular barrier in insulin dependent diabetes mellitus In: **Diabetes**, v. 32, p. 92—95, 1983.

VIRELLA, M. F. L. ; VIRELLA, G.; ROSEBROCK, G.; SAGEL, J.; GONZALES, J. ; COLWELL, J. Early diagnosis of renal malfunction in diabetes. **Diabetologia**, v. 16, p. 165-171, 1979.

VLASSARA, H.; BROWNLEE, M.; MONOGUE K.; DINARELLO, C. A.; PASAGIAN, A. Cachectin/TNF and IL-1 induced by glucose modified proteins: role in normal tissue remodeling. **Science**, v. 240, p. 1546-1548, 1988.

VORA, J. P.; ANDERSON, S.; BRENNER, B. M. Pathogenesis of diabetic glomerulopathy: the role of glomerular hemodynamic factors In: MOGENSEN, C. F.: **The Kidney and hypertension in diabetes mellitus**, 2 ed. Netherlands Kluwer Academic Publishers, 1994, p. 223-232.

XENOULIS, P. G.; STEINER, J. M. Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. **The Veterinary Journal**, v. 183, p. 12-21, 2010.

YAMAMOTO, T.; NAKAMURA, T.; NOBLE, N. A.; RUOSLAHTI, E.; BORDER, W. A. Expression of transforming growth factor β is elevated in human and experimental diabetic nephropathy. **Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America**, v. 90, p. 1814-1818, 1993.

YOO, T. H. ; LI, J. J.; JUNG, D. S. ; KWAK, S. J. ; RYU, D. R.; CHOI, H. Y.; KIM, J. S.; HAN, S. H.; LEE, J. E.; HAN, D. S.; KANG, S. W. Activation of the renin-angiotensin system within podocytes in diabetes. **Kidney International**, v. 71, p. 1019-1027, 2007.

WATTS, G. F.; MAJ, V. ; MORRIS, R. W.; PRICE, R. G.; Urinary N-acetyl-/3-D-glucosaminidase excretion in insulin-dependent diabetes mellitus: Relation to microalbuminuria, retinopathy and glycaemic control. **Diabetes and Metabolism**, v.14, p.653—658, 1988.

WHITNEY, M. S. Evaluation of hyperlipidemias in dogs and cats. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery**, v. 7, n.4, p. 292–300, 1992.

WINEGRAD, A. T. Does a common mechanism induce the diverse complications of diabetes? **Diabetes**, v. 36, p. 396-406, 1987.

WISEMAN, M. J.; SAUNDERS, A. J.; KEEN, H.; VIBERTI, G. Effect of blood glucose control on increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetes. **The New England Journal of Medicine**, p.213-617, 1985.

WOODS, L. L.; MIZELLE, H. L.; HALL, J. G. Control of renal hemodynamics in hyperglycemia: Possible role of tubuloglomerular feedback. **American Journal Physiology**, v. 252, p. 65–73, 1987.

ZARAGOZA, C.; BARRERA, R.; CENTENO, F., TAPIA, J. A.; DURAN, E.; GONZÁLEZ, M.; MANÉ, M. C. SDS-PAGE and Western blot of urinary proteins in dogs with leishmaniasis. **Veterinary Research**, v. 34, p.137-151, 2003.

ZARAGOZA, C.; BARRERA, R.; CENTENO, F., TAPIA, J. A.; DURAN, E.; GONZÁLEZ, M.; MANÉ, M. C. Canine pyometra: a study of the urinary proteins by SDS-PAGE and western blot. **Theriogenology**, v. 61, p. 1259-1272, 2004.

ZATZ, R.; DUNN, D. R.; MEYER, T. W.; ANDERSON, S.; RENNKE, H. G.; BRENNER, B. M.; Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. **Journal Clinical Investigation**, v. 77, p. 1925-1930, 1986.

ZATZ, R.; MEYER, T. W.; RENNKE, H. G.; BRENNER, B. M. Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. **PNAS**, v. 82, p. 5963-5967, 1985.

ZHANG, S. L.; CHEN, X.; HSIEH, T. J.; LECLERC, M.; HENLEY, N.; ALLIDINA, A.; HALLÉ, J. P.; BRUNETTE, M. G.; FILEP, J. G.; TANG, S. S.; INGELFINGER, J. R.; CHAN, J. S. D. Hyperglycemia induces insulin resistance on angiotensinogen gene expression in diabetic rat kidney proximal tubular cells. *Journal of Endocrinology*, v. 172, p. 333-344, 2002.

ZHANG, W., KHANNA, P., CHAN, L. L., CAMPBELL, G., ANSARI, N. H. Diabetes-induced apoptosis in rat kidney. **Biochemical and Molecular Medicine**, v. 61, p. 58-62, 1997.

ZIYADEH, F. N., GOLDFARB, S. The renal tubulointerstitium in diabetes mellitus. **Kidney International**, v. 39, p. 464-475, 1991.

ÂPENDICES

ÂPENDICE A - Dados referentes à idade, definição racial ou sem raça definida, sexo dos cães do grupo controle – São Paulo, 2012

N	Animal	Prontuário*	Idade (meses)	Definição racial	Sexo	Método de coleta da urina
1	Skol	206679	24	SRD	Macho	Cateterização
2	Aquiles	220092	96	SRD	Macho	Cateterização
3	Fred	220094	12	Pinscher	Macho	Cateterização
4	Lana	220095	12	Pinscher	Fêmea	Cistocentese
5	Dragon	220485	96	Labrador	Macho	Cateterização
6	Quasi	220487	60	Pastor Alemão	Macho	Cateterização
7	Sindel	219121	72	SRD	Fêmea	Cistocentese
8	Pedrita	218624	48	SRD	Fêmea	Cistocentese
9	Juanita	218625	36	SRD	Fêmea	Cistocentese
10	Belinha	222222	36	SRD	Fêmea	Cistocentese
11	Thor	189411	108	Golden Retriever	Macho	Cateterização
12	Penelope	200029	72	Pastor Canadense	Fêmea	Cistocentese
13	Luna	205137	72	Labrador Retriever	Fêmea	Cistocentese
14	Joe	222888	36	SRD	Macho	Cateterização

Nota: N = número; * HOVET FMVZ/USP; SRD = sem raça definida.

ÂPENDICE B - Dados referentes à idade, definição racial ou sem raça definida, sexo dos cães dos grupos A e B com diabetes mellitus – São Paulo, 2012

N	Animal	Prontuário*	Idade (meses)	Definição racial	Sexo	Método de coleta da urina
1	Black	207695	108	Labrador	Macho	Cateterização
2	Cicarelli	217068	156	Poodle	Fêmea	Cistocentese
3	Docinho	214851	132	SRD	Fêmea	Cistocentese
4	July	219163	156	Poodle	Fêmea	Cistocentese
5	Lili	217675	120	SRD	Fêmea	Cistocentese
6	Pedrita	209143	144	Cocker Spaniel	Fêmea	Cistocentese
7	Pink	216294	120	Poodle	Fêmea	Cistocentese
8	Rani	190918	156	Teckel	Fêmea	Cateterização
9	Sumari	217824	156	Kuvasz	Fêmea	Cistocentese
10	Zulu	193277	108	Poodle	Macho	Cateterização
11	Dick	207910	96	Labrador	Macho	Cateterização
12	Lara	87406	156	Cocker Spaniel	Fêmea	Cistocentese
13	Scooby	192692	132	Labrador	Macho	Cateterização
14	Sunny	200981	132	Setter Irlânde	Fêmea	Cistocentese

Nota: N = número; * HOVET FMVZ/USP; SRD = sem raça definida.

ÂPENDICE C - Valores individuais das concentrações de proteína urinária pela técnica de Bradford (azul brilhante de Coomassie), de creatinina urinária, da razão proteína: creatinina urinária (RPC), das concentrações urinária de albumina (método ELISA) e da razão albumina: creatinina urinária (RAC) dos cães do grupo controle–São Paulo, 2012

N	Proteína urinária (mg/dL) bradford	Creatinina urinária	RPC	Albuminúria (ELISA)	RAC
1	25,39	164,8	0,154	0,031724	0,00019
2	78,05894	224,6	0,347	0,018865	0,00008
3	19,62452	339,6	0,057	0,008579	0,00003
4	10,15256	169,8	0,060	0,036688	0,00022
5	15,42576	214,4	0,071	0	0
6	38,21673	241,6	0,158	0	0
7	18,11676	164,8	0,10993	0,014959	0,00009
8	9,40258	179	0,05253	0,082677	0,00046
9	6,008147	90	0,06676	0,022766	0,00025
10	17,84017	416	0,04289	0,002959	0,000007
11	13,96082	278	0,05022	0,027803	0,0001
12	10,1542	293,2	0,03463	0,263952	0,0009
13	45,5269	108,2	0,42077	0	0
14	66,03902	181,2	0,36445	0,009857	0,00005

Nota: N = número.

ÂPENDICE D - Valores individuais de glicemia em jejum, frutossamina sérica e pressão arterial sistólica (PAS) dos cães do grupo controle – São Paulo, 2012

N	Glicemia jejum (mg/dL)	Frutossamina (μmol/L)	PAS (mmHg)
1	94	340	117,66
2	88	353	143,33
3	79	325	102,33
4	79	321	143,33
5	70	405	136,66
6	74	...	147,33
7	66	335	127,00
8	75	156	147,00
9	69	275	109,67
10	85	456	107,00
11	78	350	134,00
12	54	383	126,66
13	84	409	147,00
14	56	347	145,33

Nota: N = número; ... = não realizado.

ÂPENDICE E - Valores séricos individuais de uréia, creatinina, colesterol, triglicérides, alaninoaminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), albumina e proteínas totais dos cães do grupo controle–São Paulo, 2012

ã o	Uréia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Colesterol (mg/dL)	Triglicérides (mg/dL)	ALT (U/L)	FA (U/L)	Albumina (g/dL)	Proteínas Totais (g/dL)
1	39,4	1,1	310,0	60,0	12,4	36,8	3,3	6,3
2	43,2	1,0	155,9	39,6	26,5	25,0	3,1	6,5
3	45,4	0,9	148,2	33,4	106,0	17,0	3,4	5,8
4	41,5	0,9	218,3	40,2	34,2	26,0	3,2	5,7
5	31,1	1,3	295,4	68,7	34,2	31,0	3,4	6,5
6	53,7	1,3	216,3	41,6	34,5	35,0	3,4	6,5
7	60,1	1,0	281,7	62,0	43,3	32,0	3,5	6,4
8	30,2	1,0	212,5	153,9	26,2	45,6	3,8	6,4
9	28,5	1,0	206,5	63,7	15,2	34,0	3,3	6,8
10	25,8	1,0	283,1	79,0	32,7	35,1	3,9	6,5
11	19,0	1,0	174,7	61,6	16,3	28,4	3,3	5,9
12	45,3	1,3	259,0	58,5	16,5	20,3	3,5	6,1
13	30,8	1,1	259,3	106,5	51,3	283,2	3,8	6,5
14	44,7	1,4	159,1	45,1	24,3	41,0	3,5	6,1

Nota: N = número; ALT = alaninoaminotransferase; FA = fosfatase alcalina.

ÂPENDICE F - Dados individuais das variáveis do eritrograma e do leucograma de cães do grupo controle – São Paulo, 2012

Número	Hemácias (milhões/mm ³)	Hematócrito (%)	Hemoglobina (g%)	V.C.M. (fl)	H.C.M. (pg)	C.H.C.M. (%)
1	8,7	56,0	19,3	64,37	22,18	34,46
2	7,9	48,0	16,4	60,76	20,76	34,17
3	7,8	52,0	17,3	66,67	22,18	33,27
4	7,8	52,0	17,6	66,67	22,56	33,85
5	8,0	52,0	18,1	63,00	23,00	35,00
6	7,3	49,0	16,1	66,00	22,00	33,00
7	7,9	53,0	17,1	67,09	21,65	32,26
8	7,0	47,0	15,8	67,00	23,00	34,00
9	6,0	48,0	16,7	64,00	22,00	34,00
10	7,1	49,0	16,5	68,00	23,00	34,00
11	6,5	43,0	14,4	67,00	22,00	33,00
12	7,3	48,0	16,9	65,00	23,00	35,00
13	8,0	57,0	19,3	71,00	24,00	34,00
14	8,1	56,0	18,7	68,00	23,00	34,00

ÂPENDICE F - Dados individuais das variáveis do eritrograma e do leucograma de cães do grupo controle – São Paulo, 2012 – Continuação.

Número	Leucócitos/mm ³	N.S.	Eosinófilos	Linfócitos típicos	Monócitos	Plaquetas (mm ³)
1	10200	6528	306	2754	612	229.000
2	7100	4544	355	1633	568	250.000
3	8300	5976	830	830	664	290.000
4	8300	5976	166	2158	raros	287.000
5	6800	4556	136	1768	340	223.000
6	9100	6370	182	1729	819	231.000
7	8600	6794	774	774	258	381.000
8	8600	5762	172	2408	258	318.000
9	9500	5700	380	3135	285	348.000
10	6200	3658	62	2046	434	203.000
11	5700	3933	228	1197	342	358.000
12	8400	7140	7140	924	168	242.000
13	6800	5508	272	748	272	257.000
14	9200	7360	460	828	552	270.000

Nota: N.S. = neutrófilo segmentado.

ÂPENDICE G – Dados individuais do exame de urina relaciondos a densidade, pH, proteína, glicose, corpos cetônicos, bilirrubina, urobilinogênio e sangue oculto dos cães do grupo controle – São Paulo, 2012

N.	Densidade	pH	Proteína	Glicose	Corpos Cetônicos	Bilirrubina	Urobilinogênio	Sangue oculto
1	>1,050	6,0	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
2	1,040	7,5	(+)	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
3	1,040	7,0	(+)	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
4	1,040	5,0	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
5	1,040	8,0	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
6	1,040	5,5	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
7	1,040	5,5	(+)	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
8	1,040	6,5	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
9	1,024	8,0	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
10	1,040	6,5	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
11	1,022	8,0	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	(+)
12	1,040	7,5	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
13	1,018	8,5	+	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	+++
14	1,034	8,0	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

Nota: N = número; Proteínas: Traços = <30 mg/dL; + = 30 mg/dL, segundo método da fita reagente (Combur);

ÂPENDICE H - Dados individuais das variáveis do exame do sedimento das amostras de urina dos cães do grupo controle – São Paulo, 2012

N.	Hemácias (p/cpoX400)	Leucócitos (p/cpoX400)	Cilindros	Cristais	Células	Bactérias	Sangue oculto
1	Raras	Raros	-	-	D: raras	Raras	-
2	Raras	Raros	-	FT + - -	D: raras	(+) - -	-
3	Raras	Raros	-	FA FT+++	D: raras	++ -	-
4	0-2	Raros	-	-	D: raras	Raras	-
5	Raras	Raros	-	-	D: raras	Raras	-
6	0-2	0-2	-	-	D: raras	Raras	-
7	2-4	Raros	-	-	D: raras	Raras	-
8	Raras	Raros	-	-	D: raras	Raras	-
9	Raras	Raros	-	-	D: raras	Raras	-
10	Raras	Raros	-	-	D: raras	(+) - -	-
11	2-4	0-2	-	-	(+)	Raras	-
12	Raras	Raros	-	-	D: raras	Raras	-
13	8-10	0-2	-	-	D: raras	Raras	-
14	0-2	0-2	-	-	D: raras	Raras	-

Nota: N = número; p/cpoX400 = por campo de aumento de 400 vezes; D = células de descamação das vias urinárias ; FT = fosfato triplo; FA = fosfato amorfo;; Bact. = bactérias.

ÂPENDICE I - Exame ultrassonográfico do abdômen dos cães do grupo controle - São Paulo, 2012

Cão	Laudo do exame ultrassonográfico
1	Rins direito e esquerdo encontram-se simétricos, em topografia habitual, contornos regulares, ambos apresentando arquitetura preservada e ecogenicidade das corticais preservadas. Boa definição córtico-medular. Não há evidências de lesões císticas. Ao estudo Doppler colorido observou-se mapeamento normal (normovascularizado).
2	Rins direito e esquerdo encontram-se simétricos, em topografia habitual, contornos regulares, ambos apresentando arquitetura preservada e ecogenicidade das corticais preservadas. Boa definição córtico-medular. Não há evidências de lesões císticas. Ao estudo Doppler colorido observou-se mapeamento normal (normovascularizado) e estudo Doppler pulsado normal.
3	Rins direito e esquerdo apresentam-se simétricos, medindo respectivamente 4,4cm e 4,5cm de comprimento, em topografia habitual, contornos regulares, ambos apresentando arquitetura preservada e ecogenicidade das corticais preservadas. Boa definição córtico-medular. Não há evidências de lesões císticas. Ao estudo Doppler colorido observou-se mapeamento normal (normovascularizado) e estudo Doppler pulsado normal (rim direito: 0,48-0,55cm e rim esquerdo: 0,49-0,62cm).
4	Rins direito e esquerdo apresentam-se simétricos, em topografia habitual, contornos regulares, ambos apresentando arquitetura preservada e ecogenicidade das corticais preservadas. Boa definição córtico-medular. Não há evidências de lesões císticas. Ao estudo Doppler colorido observou-se mapeamento normal (normovascularizado) e estudo Doppler pulsado normal (rim direito 0,61-0,64cm e rim esquerdo 0,57-0,62cm).
5	Rins direito e esquerdo apresentam-se simétricos, em topografia habitual, contornos regulares, ambos apresentando arquitetura preservada e ecogenicidade das corticais preservadas. Boa definição córtico-medular. Não há evidências de lesões císticas.
6	Rins direito e esquerdo apresentam-se simétricos, em topografia habitual, contornos regulares, ambos apresentando arquitetura preservada e ecogenicidade das corticais preservadas. Boa definição córtico-medular. Não há evidências de lesões císticas. Ao estudo Doppler colorido observou-se mapeamento normal (normovascularizado).
7	Rins direito e esquerdo simétricos, medindo respectivamente em torno de 5,7cm e 5,5cm de comprimento, em topografia habitual, contornos regulares, ambos apresentando arquitetura preservada e ecogenicidade das corticais preservadas. Boa definição córtico-medular. Não há evidências de lesões císticas. Ao estudo Doppler colorido observou-se mapeamento normal (normovascularizado) e estudo Doppler pulsado normal. Rim esquerdo apresentando índice de resistividade variando de 0,62 a 0,68. Rim direito apresentando índice de resistividade variando de 0,60 a 0,62.
8	Rins direito e esquerdo simétricos, medindo respectivamente 5,0cm e 4,7cm no eixo longitudinal, em topografia habitual, contornos regulares, ambos apresentando arquitetura preservada e ecogenicidade das corticais preservadas. Boa definição córtico-medular. Não há evidências de lesões císticas. Ao estudo Doppler colorido observou-se mapeamento normal (normovascularizado) bilateralmente. Rim esquerdo apresentando índice de resistividade de 0,55 a 0,59.
9	Rins direito e esquerdo simétricos, em topografia habitual, contornos regulares, ambos apresentando arquitetura preservada e ecogenicidade das corticais preservadas. Boa definição córtico-medular. Não há evidências de lesões císticas. Ao estudo Doppler colorido observou-se mapeamento normal (normovascularizado) bilateralmente. Não foi possível realizar o estudo Doppler pulsado.

ÂPENDICE I - Exame ultrassonográfico do abdômen dos cães do grupo controle - São Paulo, 2012 - Continuação

Cão	Laudo do exame ultrassonográfico
10	Rins direito e esquerdo simétricos, em topografia habitual, contornos regulares, ambos apresentando arquitetura preservada e ecogenicidade das corticais preservadas. Boa definição córtico-medular. Não há evidências de lesões císticas. Ao estudo Doppler colorido observou-se mapeamento normal (normovascularizado) e estudo Doppler pulsado normal do rim esquerdo.
11	Rins direito e esquerdo simétricos, em topografia habitual, contornos regulares, ambos apresentando arquitetura preservada e ecogenicidade das corticais preservadas. Boa definição córtico-medular. Ao estudo Doppler colorido observou-se mapeamento normal (normovascularizado).
12	Rins direito e esquerdo simétricos, em topografia habitual, contornos regulares, ambos apresentando arquitetura preservada e ecogenicidade das corticais preservadas. Boa definição córtico-medular. Não há evidências de lesões císticas. Ao estudo Doppler colorido observou-se mapeamento normal (normovascularizado) e estudo Doppler pulsado normal no rim esquerdo. Não foi possível realizar o estudo Doppler no rim direito.
13	Rins direito e esquerdo simétricos, em topografia habitual, contornos regulares, ambos apresentando arquitetura preservada e ecogenicidade das corticais preservadas. Boa definição córtico-medular. Não há evidências de lesões císticas.
14	Rins direito e esquerdo simétricos, medindo respectivamente 5,17cm e 5,45cm de comprimento, em topografia habitual, com contornos regulares, ambos apresentando arquitetura preservada e ecogenicidade das corticais preservadas. Boa definição córtico-medular. Ao estudo Doppler colorido observou-se mapeamento normal bilateral normovascularizado) e estudo Doppler pulsado normal do rim esquerdo(rim esquerdo 0,60-0,63cm).

ÂPENDICE J - Valores individuais de uréia e creatinina sérica, de proteína urinária pela técnica de Bradford (azul brilhante de Coomassie), de creatinina urinária, da razão proteína: creatinina urinária (RPC), da albumina urinária (ELISA), da razão albumina: creatinina urinária (RAC) dos cães dos grupos A e B com diabetes mellitus – São Paulo, 2012

Cão 1 - BLACK

Data coleta	Uréia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Proteína urinária (mg/dL) Bradford	Creatinina urinária	RPC	Albuminúria (ELISA)	RAC
21/05/10	23,9	0,87	...	...	...	...	...
05/07/10	31,1	1,10	9,457864	101,2	0,093457	0,441219	0,00436
06/08/10	37,1	1,20	-	-	-	...	...
22/09/10	30,3	0,99	7,369234	82,8	0,089	0,372255	0,004496
03/11/10	21,2	1,00	9,367054	104,4	0,089723	0,426768	0,004088
17/12/10	22,9	1,14	7,557082	104,2	0,072525	...	...
17/01/11	25,6	0,80	16,51512	168,2	0,098197	1,27071	0,007692
01/02/11	...	...	16,14468	131,0	0,123242	...	...
25/03/11	21,0	0,97	94,09308	195,6	0,481048	0,964345	0,004930189

Nota: ...= não realizado

Cão 2 - CICARELLI

Data Coleta	Uréia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Proteína urinária (mg/dL) Bradford	Creatinina urinária	RPC	Albuminúria (ELISA)	RAC
18/07/11	24,5	0,66	10,21074	100,2	0,101903595	...	...
26/08/11	34,5	0,69	18,56978	22,2	0,836476619	Zero	Zero
06/10/11	44,4	1,00	5,317714	21,2	0,25083558	Zero	Zero
04/11/11	30,6	0,96	4,166667	29,8	0,139821029	Zero	Zero
25/11/11	38,0	0,95	4,145054	56,0	0,07402	0,001666	Zero
26/01/12	28,3	0,91	5,621504	39,6	0,14196	Zero	Zero
29/02/12	44,0	1,00	3,392914	14,4	0,23562	0,003104	0,000215521

Nota: ...= não realizado.

Cão 3 - DOCINHO

Data Coleta	Uréia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Proteína urinária (mg/dL) bradford	Creatinina urinária	RPC	Albuminúria (Elisa)	RAC
11/04/11	58,0	0,79	3,46075	31,40	0,110215	0,01012	0,000322277
24/05/11	57,8	1,20	10,54504	205,4	0,51339	...	...
27/06/11	25,0	0,79	11,02737	187,0	0,05897	0,011303	6,04412E-05 = zero
26/07/11	49,5	1,20	5,29965	120,6	0,043944	...	...
23/08/11	33,1	1,00	7,771615	74,60	0,104177	0,010355	0,000138807
27/09/11	55,9	1,20	5,872423	48,40	0,121331	0,00637	0,000131601

Nota: ...= não realizado.

Cão 4 - JULY

Data Coleta	Uréia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Proteína urinária (mg/dL) bradford	Creatinina urinária	RPC	Albuminúria (Elisa)	RAC
21/10/11	70,0	0,84	5,985355	35,8	0,16719	Zero	Zero
20/12/11	40,4	0,80	11,53409	65,9	0,17502	0,014529	Zero
16/01/12	32,7	0,71	11,03379	65,0	0,16975	Zero	Zero
27/02/12	30,2	0,81	15,9003	98,0	0,16225	0,025569	0,000260908
11/04/12	54,4	0,98	3,280553	14,2	0,23102	0,008842	0,000622641

Cão 5 - LILI

Data Coleta	Uréia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Proteína urinária (mg/dL) bradford	Creatinina urinária	RPC	Albuminúria (Elisa)	RAC
01/08/11	16,8	0,85	11,69642	55,2	0,21189	Zero	Zero
08/09/11	15,1	1,00	4,456372	70,8	0,06294	...	...
13/10/11	25,8	1,20	4,477	22,2	0,20167	Zero	Zero
28/11/11	27,5	0,96	7,597886	65,2	0,11653	0,014747	0,00023
21/12/11	25,3	0,81	7,30662	58,4	0,12511	0,011389	0,00019
12/01/12	22,9	0,90	11,77964	92,6	0,12721	0,01957	Zero
29/03/12	33,2	1,10	4,895805	45,4	0,10784	0,013818	0,00030435

Nota: ...= não realizado.

Cão 6 - PEDRITA

Data Coleta	Uréia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Proteína urinária (mg/dL) bradford	Creatinina urinária	RPC	Albuminúria (Elisa)	RAC
09/06/11	41,5	0,87	7,606622	39,80	0,191	0,037153	0,00093348
19/07/11	40,6	0,80	6,991199	51,80	0,134	0,060051	0,001049843
29/08/11	30,0	0,86	12,43769	57,20	0,217	0,058795	0,000470356
04/10/11	36,1	0,82	13,51468	125,00	0,108	0,058795	0,000470356
21/11/11	45,4	0,78	14,23132	111,8	0,12729	0,152371	0,00136
12/01/12	37,7	0,84	14,60408	154,6	0,09446	0,044984	0,000290967
24/02/12	45,1	1,00	10,30609	94,20	0,10941	0,041094	0,000436237
09/04/12	34,6	0,99	13,22231	123,80	0,1068	0,063998	0,000516943

Cão 7 - PINK

Data Coleta	Uréia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Proteína urinária (mg/dL) bradford	Creatinina urinária	RPC	Albuminúria (Elisa)	RAC
27/06/11	25,2	0,86	31,66803	238,60	0,13272	0,027724	0,000116194
25/08/11	25,0	1,10	10,10556	46,0	0,21969	0,047814	0,001039435
26/09/11	29,5	1,10	5,965056	29,20	0,20428	0,031881	0,001091798
03/11/11	29,2	0,95	45,54555	140,20	0,32486	0,104124	0,000742678
14/12/11	28,4	0,78	16,87679	212,40	0,07946	0,015261	0,000150498
20/01/12	21,7	0,99	6,724088	101,40	0,06631	0,011662	Zero
02/03/12	31,9	0,93	3,707402	275,60	0,01345	0,034277	0,000124372

Cão 8 - RANI

Data Coleta	Uréia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Proteína urinária (mg/dL) Bradford	Creatinina urinária	RPC	Albuminúria (Elisa)	RAC
27/09/10	23,5	0,55	5,651548	68,4	0,082625	...	...
18/11/10	18,3	0,55	6,299496	89,6	0,070307	zero	zero
15/12/10	17,4	0,72	4,283657	62,4	0,068648	...	...
03/02/11	19,4	0,67	6,7126	28,2	0,238035	zero	zero
25/03/11	28,0	0,64	17,74658	179,0	0,099143	...	...
02/05/11	28,4	0,64	4,679626	50,8	0,092119	zero	zero
27/06/11	33,6	0,76	6,775802	60,4	0,112	0,013013	0,000215447
04/08/11	21,7	0,89	7,852791	74,4	0,105	0,007981	0,000107265
16/09/11	17,4	0,80	4,591052	47,2	0,097268	...	...
24/10/11	20,6	0,67	4,437196	45,6	0,097307	0,006003	0,000131634
25/11/11	22,7	0,76	2,461552	61,0	0,04035	0,005135	0,00008
12/01/12	19,7	0,70	4,768443	60,6	0,07869	zero	zero
17/02/12	18,2	0,96	7,265011	279,4	0,026	zero	zero

Nota: ...= não realizado.

Cão 9 - SUMARI

Data Coleta	Uréia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Proteína urinária (mg/dL) bradford	Creatinina urinária	RPC	Albuminúria (Elisa)	RAC
19/09/11	12,6	0,96	3,957059	26,8	0,14765	0,007698	Zero
25/10/11	33,4	0,94	11,73803	20,0	0,5869	0,064085	0,00320425
07/12/11	20,2	1,08	3,749012	25,2	0,14877	Zero	Zero
10/02/12	22,0	1,00	3,436941	31,8	0,10808	Zero	Zero

Cão 10 - ZULU

Data Coleta	Uréia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Proteína urinária (mg/dL) bradford	Creatinina urinária	RPC	Albuminúria (Elisa)	RAC
19/11/08	53,8	0,94	0,17359	13,2	0,013150758	zero	zero
03/04/09	38,2	1,10	2,167589	54,8	0,039554544	zero	zero
05/06/09	28,1	0,99	30,543305	207,0	0,147552197	zero	zero

Cão 11 - DICK

Data Coleta	Uréia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Proteína urinária (mg/dL) Bradford	Creatinina urinária	RPC	Albuminúria (Elisa)	RAC
18/04/11	28,2	0,90	27,04585	38,6	0,70067	0,186005	0,004818782
09/06/11	32,8	0,90	76,72664	95,8	0,800904	0,39514	0,004124635
11/08/11	24,7	1,14	65,40917	92,2	0,709427	0,35915	0,003895336
19/09/11	27,3	1,20	84,27162	91,8	0,917991	...	...
24/10/11	31,1	1,00	105,7458	150,2	0,704033	0,87704	0,005839148
28/11/11	32,5	1,10	40,06913	95,5	0,41957	0,30793	0,003224398
20/12/11	32,6	1,06	97,14831	98,8	0,988328	0,71861	0,007273381
23/01/12	29,3	1,00	57,57948	50,2	1,147	0,4039	0,008045817
29/03/12	49,8	1,30	67,38557	66,6	1,0118	0,63924	0,009598198

Nota: ...= não realizado

Cão 12 - LARA

Data Coleta	Uréia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Proteína urinária (mg/dL) Bradford	Creatinina urinária	RPC	Albuminúria (Elisa)	RAC
13/05/11	47,9	0,77	1,375508	35,2	0,03907	...	...
15/06/11	44,6	0,62	80,20894	88,6	0,905293	0,61232	0,006911061
20/07/11	43,9	0,75	60,18572	46,8	1,28602	...	...
26/08/11	42,5	0,77	125,5949	72,0	1,744374	0,77078	0,010705278
07/10/11	63,3	0,88	218,4562	72,4	3,017351	2,01719	0,02786174
22/11/11	38,9	0,78	307,0906	90,2	3,40455	1,61759	0,01793
20/12/11	56,2	0,93	132,4419	22,2	5,96585	0,97717	0,044016667
31/01/12	52,6	0,91	265,2476	46,6	5,69201	1,63006	0,034979828

Nota: ...= não realizado.

Cão 13 - SCOOBY

Data Coleta	Uréia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Proteína urinária (mg/dL) bradford	Creatinina urinária	RPC	Albuminúria (Elisa)	RAC
15/01/09	36,6	1,00	98,04725	122,6	0,799733	0,810819	0,006614
16/04/09	44,0	1,20	27,04918	43,2	0,626138	0,237237	0,005492
17/07/09	10,3	0,86	38,50048	78,0	0,493596	0,303942	0,003897
11/11/09	29,4	0,75	45,237871	99,6	0,454195492	0,125953	0,001265

Cão 14 - SUNNY

Data Coleta	Uréia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Proteína urinária (mg/dL) bradford	Creatinina urinária	RPC	Albuminúria (Elisa)	RAC
16/12/09	23,0	0,61	...	...	...	...	...
12/01/10	27,8	0,70	10,57029	131,0	0,080689	zero	zero
26/02/10	30,0	0,78	...	...	...	...	...
26/03/10	32,7	0,80	0,876317	45,40	0,019302	zero	zero
12/05/10	31,0	0,71	...	...	...	...	...
30/06/10	21,5	0,57	4,48	47,80	0,080689	0,054963	0,000853
01/09/10	22,5	0,57	4,707674	43,00	0,109481	0,047561	0,000995
20/10/10	31,0	0,70	6,303496	44,20	0,142613	...	...
16/12/10	23,0	0,76	3,510808	26,40	0,132985	zero	zero
02/02/11	29,4	0,78	5,433048	39,40	0,137895	...	...
24/03/11	25,5	0,67	7,282751	51,40	0,141688	0,027896	0,000542714
12/05/11	19,6	0,82	6,013347	39,00	0,154188	...	...
03/06/11	23,7	0,83	23,35703	67,40	0,346543	0,05193	0,000770475
15/08/11	21,9	0,91	26,62121	36,60	0,727355	...	...
19/09/11	20,9	0,78	90,54217	86,60	1,04552	0,49835	zero
27/10/11	21,9	0,86	81,80419	44,20	1,85077	...	...
14/12/11	33,4	0,85	98,23992	26,20	3,74962	0,476715	0,018195229
26/01/12	19,9	0,85	237,2897	55,00	4,31436	1,542105	0,0280038273
23/04/12	29,7	0,94	521,4908	127,00	4,106227	10,35	0,081496

Nota: ...= não realizado.

ÂPENDICE K - Valores individuais de glicemia em jejum, frutossamina sérica e pressão arterial sistólica (PAS) dos cães dos grupos A e B com diabetes mellitus – São Paulo, 2012

Cão 1 - BLACK

Data Coleta	Glicemia jejum (mg/dL)	Frutossamina (μmol/L)	PAS (mmHg)
21/05/10	221	642,2	110,0
05/07/10	262	683,9	143,0
06/08/10	257	838,6	147,0
22/09/10	196	711,7	165,0
03/11/10	89	541,7	141,6
17/12/10	221	722,1	138,8
17/01/11	182	...	100,8
01/02/11	...	...	...
25/03/11	91	580,5	133,6

Nota: ...= não realizado.

Cão 2 - CICARELLI

Data Coleta	Glicemia jejum (mg/dL)	Frutossamina (μmol/L)	PAS (mmHg)
18/07/11	67,0	370	154,1
26/08/11	494	503	139,6
06/10/11	368	558	119,6
04/11/11	300	693	130,3
25/11/11	495	606	175*
26/01/12	358	477	150,3
29/02/12	493	545	135,6

Nota: * = animal agitado durante aferição da PAS.

Cão 3 - DOCINHO

Data Coleta	Glicemia jejum (mg/dL)	Frutosamina (μmol/L)	PAS (mmHg)
11/04/11	29	454,3	127,3
24/05/11	65	331	127,0
27/06/11	166	495,9	135,0
26/07/11	381	557	134,0
23/08/11	332	713	103,0
27/09/11	295	660	104,6

Cão 4 - JULY

Data Coleta	Glicemia jejum (mg/Dl)	Frutosamina (μmol/L)	PAS (mmHg)
21/10/11	350	721	123,3
21/11/11	444	726	121,0
20/12/11	350	610	139,0
16/01/12	126	610	121,0
27/02/12	189	569	117,6
11/04/12	385	625	122,0

Cão 5 - LILI

Data Coleta	Glicemia jejum (mg/dL)	Frutosamina (μmol/L)	PAS (mmHg)
01/08/11	147	423	129,6
08/09/11	89	538	144,6
13/10/11	385	736	121,0
28/11/11	90	707	141,6
21/12/11	208	722	180*
12/01/12	114	659	121,0
29/03/12	331	659	119,3

Nota: * = animal agitado durante aferição da PAS.

Cão 6 - PEDRITA

Data Coleta	Glicemia jejum (mg/dL)	Frutosamina (μmol/L)	PAS (mmHg)
09/06/11	343	505	102,0
19/07/11	340	474	137,0
29/08/11	256	403	103,3
04/10/11	202	480	98,6
21/11/11	195	473	129,6
12/01/12	203	465	148,0
24/02/12	329	533	139,3
09/04/12	155	492	137,0

Cão 7 - PINK

Data Coleta	Glicemia jejum (mg/dL)	Frutosamina (μmol/L)	PAS (mmHg)
27/06/11	223	475	118,0
25/08/11	402	606	136,6
26/09/11	430	789	139,3
03/11/11	181	560	145,0
14/12/11	97	422	149,3
20/01/12	267	486	141,0
02/03/12	183	451	132,3

Cão 8 - RANI

Data Coleta	Glicemia jejum (mg/dL)	Frutosamina (μmol/L)	PAS (mmHg)
27/09/10	233	620	128,8
18/11/10	178	487,6	140,0
15/12/10	253	586,9	125,6
03/02/11	269	599,8	128,3
25/03/11	188	501,9	132,0
02/05/11	256	541,6	134,3
27/06/11	225	519	137,3

Cão 8 – RANI (continuação)

Data Coleta	Glicemia jejum (mg/dL)	Frutosamina (μmol/L)	PAS (mmHg)
04/08/11	294	517	133,3
16/09/11	249	483	121,3
24/10/11	226	542	120,6
25/11/11	256	473	156,3*
12/01/12	197	469	130,0
17/02/12	251	556	149,6

Nota: * = animal agitado durante aferição da PAS.

Cão 9 - SUMARI

Data Coleta	Glicemia jejum (mg/dL)	Frutosamina (μmol/L)	PAS (mmHg)
19/09/11	346	578	176,3*
25/10/11	390	137,4	196,3*
07/12/11	220	569	153,3
10/02/12	202	366	186,3*

Nota: * = animal agitado durante aferição da PAS.

Cão 10 - ZULU

Data Coleta	Glicemia jejum (mg/dL)	Frutosamina (μmol/L)	PAS (mmHg)
19/11/08	480	438	124,0
03/04/09	306	...	120,6
05/06/09	239	563,8	108,0

Nota: ...= não realizado.

Cão 11 - DICK

Data Coleta	Glicemia jejum (mg/dL)	Frutosamina (μmol/L)	PAS (mmHg)
18/04/11	138	694	146,6
09/06/11	107	545,6	133,6
11/08/11	196	404	135,3
19/09/11	306	507	137,0
24/10/11	55	572	140,0
28/11/11	229	530	145,6
20/12/11	70	627	133,6
23/01/12	101	535	127,3

Cão 12 - LARA

Data Coleta	Glicemia jejum (mg/dL)	Frutosamina (μmol/L)	PAS (mmHg)
13/05/11	309	538,8	141,0
15/06/11	237	488,1	152,3
20/07/11	286	472,5	115,0
26/08/11	138	401	136,3
07/10/11	306	561	144,0
22/11/11	120	418	145,6
20/12/11	275	488	196,6*
31/01/12	262	485	144,3

Nota: * = animal agitado durante aferição da PAS.

Cão 13 - SCOOBY

Data Coleta	Glicemia jejum (mg/dL)	Frutosamina (μmol/L)	PAS (mmHg)
15/01/09	168	360	124,0
16/04/09	420	490,6	120,6
17/07/09	226	425	108,0
11/11/09	50	663,1	106,0

Cão 14 - SUNNY

Data Coleta	Glicemia jejum (mg/dL)	Frutosamina (μmol/L)	PAS (mmHg)
16/12/09	278	...	140,8
12/01/10	345	664	141,0
26/02/10	425	502,2	114,8
26/03/10	412	351,4	156,3
12/05/10	319	526,9	138,4
30/06/10	255	560,6	149,2
01/09/10	204	610,9	177,3*
20/10/10	280	618,1	164*
16/12/10	365	613,2	139,6
02/02/11	319	558,9	143,0
24/03/11	206	497,3	163,0
12/05/11	338	475,3	146,0
03/06/11	242	559,1	129,2
15/08/11	379	421	131,0
19/09/11	230	444	106,0
27/10/11	292	487	121,6
14/12/11	365	504	152,6
26/01/12	227	496	127,3
23/04/12	345	541	146,6

Nota: * = animal agitado durante aferição da PAS.

ÂPENDICE L - Valores séricos individuais de colesterol, triglicérides, alaninoaminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), albumina e proteínas séricas totais dos cães dos grupos A e B com diabetes mellitus – São Paulo, 2012

Cão 1 - BLACK						
Data Coleta	Colesterol (mg/dL)	Triglicérides (mg/dL)	ALT (U/L)	FA (U/L)	Albumina (g/dL)	Proteínas Totais (g/dL)
21/05/10	211,4	47,4	25,0	43,8	3,2	6,4
05/07/10	267,4	53,7	21,6	40,1	3,4	6,8
06/08/10	299,7	81,9	20,0	37,4	3,4	6,7
22/09/10	249,9	43,2	34,8	32,5	3,4	6,7
03/11/10	255,2	44,8	39,7	42,7	3,3	6,6
17/12/10	255,2	61,7	24,5	35,2	3,4	6,76
17/01/11	235,7	64,6	17,4	52,6	3,3	6,8
01/02/11	...	...	...	...	...	...
25/03/11	305,4	46,9	26,4	35,1	3,2	6,6

Nota: ALT = Alaninoaminotransferase; FA = Fosfatase Alcalina;... = não realizado.

Cão 2 - CICARELLI						
Data Coleta	Colesterol (mg/dL)	Triglicérides (mg/dL)	ALT (U/L)	FA (U/L)	Albumina (g/dL)	Proteínas Totais (g/dL)
18/07/11	234,9	29,5	38,0	74,0	2,8	5,6
26/08/11	314,8	69,9	21,7	30,5	2,7	5,5
06/10/11	355,0	88,0	47,9	44,0	2,9	5,5
04/11/11	357,0	94,0	37,6	55,0	2,9	5,8
25/11/11	338,1	115,2	43,2	53,0	2,8	5,6
26/01/12	284,2	66,4	19,7	70,7	2,8	5,6
29/02/12	316,5	103,4	28,6	87,1	3,0	5,6

Nota: ALT = Alaninoaminotransferase; FA = Fosfatase Alcalina.

Cão 3 - DOCINHO

Data Coleta	Colesterol (mg/dL)	Triglicérides (mg/dL)	ALT (U/L)	FA (U/L)	Albumina (g/dL)	Proteínas Totais (g/dL)
11/04/11	448,8	65,7	112,8	202,1	3,0	6,9
24/05/11	338,4	47,7	134,0	182,4	2,9	6,4
27/06/11	245,8	52,4	45,9	267,7	2,8	5,8
26/07/11	335,0	83,4	40,2	130,4	2,9	5,9
23/08/11	346,3	111,2	55,6	215,5	3,1	6,2
27/09/11	339,3	75,5	34,8	457,0	3,0	6,1

Nota: ALT = Alaninoaminotransferase; FA = Fosfatase Alcalina.

Cão 4 - JULY

Data Coleta	Colesterol (mg/dL)	Triglicérides (mg/dL)	ALT (U/L)	FA (U/L)	Albumina (g/dL)	Proteínas Totais (g/dL)
21/10/11	944,2	736,6	223,1	316	3,4	6,7
21/11/11	678,4	239,5	268,8	339	3,2	6,9
20/12/11	513,3	76,2	174,3	238,6	3,4	6,4
16/01/12	715,2	87,0	437,7	172,9	3,5	6,7
27/02/12	322,9	74,0	74,1	191,3	3,6	6,0
11/04/12	487,4	217,0	92,1	219,8	3,1	7,0

Nota: ALT = Alaninoaminotransferase; FA = Fosfatase Alcalina.

Cão 5 - LILI

Data Coleta	Colesterol (mg/dL)	Triglicérides (mg/dL)	ALT (U/L)	FA (U/L)	Albumina (g/dL)	Proteínas Totais (g/dL)
01/08/11	404,1	105,2	23,5	233,2	2,4	7,2
08/09/11	358,8	94,7	41,8	364,0	3,5	7,2
13/10/11	344,1	181,2	42,3	241,0	3,5	6,9
28/11/11	380,0	97,6	99,3	404,0	3,6	7,6
21/12/11	310,2	75,2	73,0	359,2	3,7	7,1
12/01/12	418,0	95,6	131,9	359,9	3,7	7,0
29/03/12	291,9	123,5	82,7	333,4	3,3	6,7

Nota: ALT = Alaninoaminotransferase; FA = Fosfatase Alcalina.

Cão 6 - PEDRITA

Data Coleta	Colesterol (mg/dL)	Triglicérides (mg/dL)	ALT (U/L)	FA (U/L)	Albumina (g/dL)	Proteínas Totais (g/dL)
09/06/11	286,8	158,8	45,6	114,3	2,7	6,4
19/07/11	308,6	67,9	60,8	438,5	2,9	6,0
29/08/11	312,9	50,8	24,8	111,3	2,8	6,0
04/10/11	321,9	73,5	37,3	119,0	2,9	6,0
21/11/11	308,9	126,1	35,9	125,0	2,9	5,9
12/01/12	260,7	91,9	22,9	78,5	3,0	5,6
24/02/12	299,4	91,8	30,2	102,7	3,1	5,7
09/04/12	291,5	177,3	29,3	91,9	2,9	5,9

Nota: ALT = Alaninoaminotransferase; FA = Fosfatase Alcalina.

Cão 7 - PINK

Data Coleta	Colesterol (mg/dL)	Triglicérides (mg/dL)	ALT (U/L)	FA (U/L)	Albumina (g/dL)	Proteínas Totais (g/dL)
27/06/11	335,8	98,5	41,3	232,6	2,8	6,5
25/08/11	507	340,2	15,3	107,9	3,2	7,0
26/09/11	...	...	52,6	204	3,3	6,9
03/11/11	352,9	98,2	29,1	251	2,9	6,5
14/12/11	248,7	79,3	19,9	168	3,1	6,5
20/01/12	337	83,4	21,9	159,6	3,3	6,7
02/03/12	259,3	127,5	20,3	138,9	3,1	6,2

Nota: ALT = Alaninoaminotransferase; FA = Fosfatase Alcalina; ... = não realizado.

Cão 8 – RANI

Data Coleta	Colesterol (mg/dL)	Triglicérides (mg/dL)	ALT (U/L)	FA (U/L)	Albumina (g/dL)	Proteínas Totais (g/dL)
27/09/10	185,0	44,7	22,4	20,1	3,3	6,1
18/11/10	157,7	37,5	18,1	26,9	3,0	5,8
15/12/10	162,6	47,1	21,6	27,2	3,3	6,1
03/02/11	207,6	47,5	29,7	18,8	3,2	6,3
25/03/11	177,6	46,5	33,8	24,2	3,1	6,0
02/05/11	194,6	58,0	18,6	37,2	2,9	6,3
27/06/11	201,6	57,8	46,7	39,7	3,0	6,1
04/08/11	222,0	35,3	27,4	36,4	3,0	5,6
16/09/11	209,8	54,7	26,8	34,0	3,1	5,4
24/10/11	197,4	41,6	25,5	25,0	3,0	5,6
25/11/11	192,4	57,7	24,7	33,0	3,0	5,7
12/01/12	206,2	78,4	31,0	37,3	3,2	6,0
17/02/12	199,3	55,6	28,7	48,4	3,2	5,6

Nota: ALT = Alaninoaminotransferase; FA = Fosfatase Alcalina.

Cão 9 - SUMARI

Data Coleta	Colesterol (mg/dL)	Triglicérides (mg/dL)	ALT (U/L)	FA (U/L)	Albumina (g/dL)	Proteínas Totais (g/dL)
19/09/11	397,1	71,8	28,5	61	3,0	6,1
25/10/11	479,7	66,9	23,7	67	3,1	6,0
07/12/11	424,9	114,7	93,4	123,7	2,7	5,9
10/02/12	323,3	43,7	66,8	79,9	2,6	5,3

Nota: ALT = Alaninoaminotransferase; FA = Fosfatase Alcalina.

Cão 10 - ZULU

Data Coleta	Colesterol (mg/dL)	Triglicérides (mg/dL)	ALT (U/L)	FA (U/L)	Albumina (g/dL)	Proteínas Totais (g/dL)
19/11/08	924,9	1705,1	35,6	43,6	3,2	6,8
03/04/09	389,7	129,2	23,3	35,4	3,4	6,9
05/06/09	563,4	168,7	38,3	31,0	3,0	7,2

Nota: ALT = Alaninoaminotransferase; FA = Fosfatase Alcalina.

Cão 11 - DICK

Data Coleta	Colesterol (mg/dL)	Triglicérides (mg/dL)	ALT (U/L)	FA (U/L)	Albumina (g/dL)	Proteínas Totais (g/dL)
18/04/11	401,5	64,5	35,0	217,2	2,7	6,0
09/06/11	344,2	56,6	34,7	86,1	2,9	6,3
11/08/11	338,5	55,7	23,6	66,3	2,9	5,8
19/09/11	344,8	57,8	37,5	86,0	3,1	5,9
24/10/11	328,8	51,1	29,2	78,0	3,1	5,9
28/11/11	377,8	66,8	24,0	121,0	3,0	6,1
20/12/11	323,3	48,9	25,2	84,1	3,2	6,23
23/01/12	319,5	43,8	22,8	102,2	3,4	6,3
29/03/12	327,2	86,5	21,0	115,4	3,0	6,1

Nota: ALT = Alaninoaminotransferase; FA = Fosfatase Alcalina.

Cão 12 - LARA

Data Coleta	Colesterol (mg/dL)	Triglicérides (mg/dL)	ALT (U/L)	FA (U/L)	Albumina (g/dL)	Proteínas Totais (g/dL)
13/05/11	325,7	135,4	30,5	255,2	3,0	6,7
15/06/11	300,9	109,9	43,9	419,4	3,0	6,4
20/07/11	377,1	79,0	62,2	1.756	3,2	6,3
26/08/11	297,3	71,6	30,5	399,1	3,0	6,6
07/10/11	480,7	96,1	47,8	504,0	3,2	6,4
22/11/11	352,1	106,3	39,6	10,0	3,0	6,4
20/12/11	433,0	113,7	57,0	14,3	3,2	6,5
31/01/12	373,1	98,5	69,3	2.356	3,4	6,6

Nota: ALT = Alaninoaminotransferase; FA = Fosfatase Alcalina.

Cão 13 - SCOOBY

Data Coleta	Colesterol (mg/dL)	Triglicérides (mg/dL)	ALT (U/L)	FA (U/L)	Albumina (g/dL)	Proteínas Totais (g/dL)
15/01/09	388,1	49,8	126,2	67,8	3,1	6,7
16/04/09	381,0	106,0	65,1	66,6	3,1	6,8
17/07/09	410,8	169,0	90,2	124,8	2,6	6,7
11/11/09	203,3	49,2	36,9	24,3	2,6	7,0

Nota: ALT = Alaninoaminotransferase; FA = Fosfatase Alcalina.

Cão 14 - SUNNY

Data Coleta	Colesterol (mg/dL)	Triglicérides (mg/dL)	ALT (U/L)	FA (U/L)	Albumina (g/dL)	Proteínas Totais (g/dL)
16/12/09	358,0	76,70	19,0	45,9	2,5	7,2
12/01/10	321,0	90,20	26,9	61,9	2,4	7,2
26/02/10	226,9	81,40	12,8	33,9	2,7	7,0
26/03/10	262,4	95,10	12,5	45,3	2,7	6,6
12/05/10	304,9	97,20	16,2	56,2	2,7	6,5
30/06/10	266,0	131,70	18,1	54,1	2,9	6,5
01/09/10	292,7	78,40	21,5	89,1	2,9	6,4
20/10/10	288,7	108,10	15,7	64,3	3,0	6,7
16/12/10	252,3	120,80	33,9	106,7	3,0	7,0
02/02/11	299,6	72,30	19,9	65,9	2,9	7,0
24/03/11	290,3	106,10	15,7	74,5	2,8	6,8
12/05/11	256,3	160,50	27,5	104,4	2,8	6,7
03/06/11	258,7	101,90	29,1	133,0	2,9	6,5
15/08/11	309,1	62,60	34,2	150,0	2,8	6,2
19/09/11	283,7	106,40	61,0	227,0	2,9	6,3
27/10/11	274,1	94,50	55,9	265,0	2,9	6,4
14/12/11	309,4	115,90	59,7	328,0	2,9	6,7
26/01/12	304,8	95,40	82,4	430,3	3,0	6,8
23/04/12	355,0	98,10	118,6	29,2	2,5	6,9

Nota: ALT = Alaninoaminotransferase; FA = Fosfatase Alcalina.

ÂPENDICE M - Dados individuais do exame de urina referente a densidade, pH, proteína, glicose, corpos cetônicos, bilirrubina, urobilinogênio, sangue oculto dos cães dos grupos A e B com diabetes mellitus – São Paulo, 2012

Cão 1 - BLACK

Data Coleta	Densidade	pH	Proteína	Glicose	Corpos Cetônicos	Bilirrubina	Urobilinogênio	Sangue oculto
21/05/10	1,039	7,0	++ -	-	-	-	-	-
05/07/10	1,040	5,0	+ - -	++++	-	(+)	-	++ - -
06/08/10	1,041	5,5	+ - -	++++	-	-	-	-
22/09/10	1,039	6,0	+ - -	+++ -	-	-	-	-
03/11/10	1,021	6,0	+ - -	-	-	-	-	+++ -
17/12/10	1,050	5,0	+ - -	++++	-	-	-	-
17/01/11	>1,050	5,0	+ - -	++++	-	-	-	-
01/02/11	1,034	8,0	+ - -	++++	-	-	-	-
25/03/11	1,030	8,0	+ - -	++ - -	-	-	-	-

Nota: Proteínas: Traços = <30 mg/dL; + = 30 mg/dL; ++ = 100 mg/dL; +++ = 500 mg/dL; ++++ = 1000 mg/dL; Glicose: - = negativo; + = 50 mg/dL; ++ = 100 mg/dL; +++ = 300 mg/dL; ++++ = 1000 mg/dL; Limites práticos de sensibilidade da bilirrubina = 0,5 a 5,0 mg/dL.

Cão 2 - CICARELLI

Data Coleta	Densidade	pH	Proteína	Glicose	Corpos Cetônicos	Bilirrubina	Urobilinogênio	Sangue oculto
18/07/11	1,036	5,5	-	-	-	-	-	-
26/08/11	1,032	8,5	-	++++	-	-	-	(+)
06/10/11	1,038	7,0	-	++++	-	-	-	-
04/11/11	1,038	8,0	-	++++	-	-	-	-
25/11/11	1,038	8,0	-	++++	-	-	-	-
26/01/12	1,030	7,0	-	++++	-	-	-	-
10/02/12	1,037	9,0	-	++++	-	-	-	-
29/02/12	1,034	8,5	-	++++	-	-	-	-

Nota: Proteínas: Traços = <30 mg/dL; + = 30 mg/dL; ++ = 100 mg/dL; +++ = 500 mg/dL; ++++ = 1000 mg/dL; Glicose: - = negativo; + = 50 mg/dL; ++ = 100 mg/dL; +++ = 300 mg/dL; ++++ = 1000 mg/dL; Limites práticos de sensibilidade da bilirrubina = 0,5 a 5,0 mg/dL.

Cão 3 - DOCINHO

Data Coleta	Densidade	pH	Proteína	Glicose	Corpos Cetônicos	Bilirrubina	Urobilinogênio	Sangue oculto
11/04/11	1,016	5,0	-	-	-	-	-	-
24/05/11	>1,050	5,5	-	-	-	-	-	-
27/06/11	>1,050	5,0	-	+ - - -	-	-	-	-
26/07/11	>1,050	5,5	-	+++ -	-	-	-	-
23/08/11	>1,050	5,5	-	++++	-	-	-	-
27/09/11	1,040	5,0	-	++++	-	-	-	-

Nota: Proteínas: Traços = <30 mg/dL; + = 30 mg/dL; ++ = 100 mg/dL; +++ = 500 mg/dL; ++++ = 1000 mg/dL; Glicose: - = negativo; + = 50 mg/dL; ++ = 100 mg/dL; +++ = 300 mg/dL; ++++ = 1000 mg/dL; Limites práticos de sensibilidade da bilirrubina = 0,5 a 5,0 mg/dL.

Cão 4 - JULY

Data Coleta	Densidade	pH	Proteína	Glicose	Corpos Cetônicos	Bilirrubina	Urobilinogênio	Sangue oculto
21/10/11	1,040	5,5	-	-	-	-	-	-
21/11/11	1,036	7,0	-	++++	-	-	-	-
20/12/11	>1,040	5,5	-	++++	-	-	-	-
16/01/12	1,036	5,0	-	++++	-	-	-	-
27/02/12	1,040	6,0	-	++++	-	-	-	-
11/04/12	1,038	6,5	-	++++	-	-	-	+++ -

Nota: Proteínas: Traços = <30 mg/dL; + = 30 mg/dL; ++ = 100 mg/dL; +++ = 500 mg/dL; ++++ = 1000 mg/dL; Glicose: - = negativo; + = 50 mg/dL; ++ = 100 mg/dL; +++ = 300 mg/dL; ++++ = 1000 mg/dL; Limites práticos de sensibilidade da bilirrubina = 0,5 a 5,0 mg/dL.

Cão 5 - LILI

Data Coleta	Densidade	pH	Proteína	Glicose	Corpos Cetônicos	Bilirrubina	Urobilinogênio	Sangue oculto
01/08/11	1,010	6,5	-	-	-	-	-	-
08/09/11	1,018	7,0	-	++++	-	-	-	-
13/10/11	1,032	5,0	-	++++	-	-	--	-
28/11/11	1,020	5,0	-	+++ -	-	-	-	-
21/12/11	1,020	8,0	-	++++	-	-	-	-
12/01/12	1,030	8,0	-	++++	-	-	-	-
29/03/12	1,038	8,0	-	++++	-	-	-	-

Nota: Proteínas: Traços = <30 mg/dL; + = 30 mg/dL; ++ = 100 mg/dL; +++ = 500 mg/dL; ++++ = 1000 mg/dL; Glicose: - = negativo; + = 50 mg/dL; ++ = 100 mg/dL; +++ = 300 mg/dL; ++++ = 1000 mg/dL; Limites práticos de sensibilidade da bilirrubina = 0,5 a 5,0 mg/dL.

Cão 6 - PEDRITA

Data Coleta	Densidade	pH	Proteína	Glicose	Corpos Cetônicos	Bilirrubina	Urobilinogênio	Sangue oculto
09/06/11	1,046	5,0	-	++++	-	-	-	-
19/07/11	1,034	6,5	-	+++ -	-	-	-	(+)
29/08/11	1,022	7,0	-	+++ -	-	-	-	-
04/10/11	1,040	6,0	-	+ - - -	-	-	-	-
21/11/11	1,040	5,5	-	++++	-	-	-	-
12/01/12	1,040	5,5	-	-	-	-	-	-
24/02/12	1,038	5,5	-	++++	-	-	-	-
09/04/12	1,040	5,5	-	++++	-	-	-	-

Nota: Proteínas: Traços = <30 mg/dL; + = 30 mg/dL; ++ = 100 mg/dL; +++ = 500 mg/dL; ++++ = 1000 mg/dL; Glicose: - = negativo; + = 50 mg/dL; ++ = 100 mg/dL; +++ = 300 mg/dL; ++++ = 1000 mg/dL; Limites práticos de sensibilidade da bilirrubina = 0,5 a 5,0 mg/dL.

Cão 7 - PINK

Data Coleta	Densidade	pH	Proteína	Glicose	Corpos Cetônicos	Bilirrubina	Urobilinogênio	Sangue oculto
27/06/11	>1,050	8,0	++ -	-	-	-	-	-
25/08/11	1,043	9,0	(+)	(+)	-	-	-	-
26/09/11	1,040	6,5	-	++++	+	-	-	-
03/11/11	1,040	6,0	-	++++	-	-	-	-
14/12/11	1,040	7,5	-	++++	-	-	-	-
20/01/12	1,040	7,0	-	-	-	-	-	-
02/03/12	1,040	6,0	-	++++	-	-	-	-

Nota: Proteínas: Traços = <30 mg/dL; + = 30 mg/dL; ++ = 100 mg/dL; +++ = 500 mg/dL; ++++ = 1000 mg/dL; Glicose: - = negativo; + = 50 mg/dL; ++ = 100 mg/dL; +++ = 300 mg/dL; ++++ = 1000 mg/dL; Limites práticos de sensibilidade da bilirrubina = 0,5 a 5,0 mg/dL.

Cão 8 - RANI

Data Coleta	Densidade	pH	Proteína	Glicose	Corpos Cetônicos	Bilirrubina	Urobilinogênio	Sangue oculto
27/09/10	1,050	5,5	-	++++	-	-	-	-
18/11/10	>1,050	5,5	-	++++	-	-	-	-
15/12/10	1,038	5,0	-	+++ -	-	-	-	-
03/02/11	1,018	5,5	-	++++	-	-	-	-

Cão 8 – RANI (continuação)

Data Coleta	Densidade	pH	Proteína	Glicose	Corpos Cetônicos	Bilirrubina	Urobilinogênio	Sangue oculto
25/03/11	>1,040	7,0	-	++++	-	-	-	-
02/05/11	>1,050	5,0	-	+++ -	-	-	-	-
27/06/11	>1,050	6,0	-	+++ -	-	-	-	-
04/08/11	>1,050	5,0	-	+++ -	-	-	-	-
16/09/11	1,018	5,0	-	++++	-	-	-	-
24/10/11	1,036	5,5	-	+++ -	-	-	-	-
25/11/11	1,042	5,0	-	+++ -	-	-	-	-
12/01/12	1,040	5,5	-	++++	-	-	-	-
17/02/12	1,040	5,5	-	++++	-	-	-	-

Nota: Proteínas: Traços = <30 mg/dL; + = 30 mg/dL; ++ = 100 mg/dL; +++ = 500 mg/dL; ++++ = 1000 mg/dL;

Glicose: - = negativo; + = 50 mg/dL; ++ = 100 mg/dL; +++ = 300 mg/dL; ++++ = 1000 mg/dL; Limites práticos de sensibilidade da bilirrubina = 0,5 a 5,0 mg/dL.

Cão 9 - SUMARI

Data Coleta	Densidade	pH	Proteína	Glicose	Corpos Cetônicos	Bilirrubina	Urobilinogênio	Sangue oculto
19/09/11	1,028	5,0	-	++++	-	-	-	-
25/10/11	1,038	5,5	(+)	++++	-	-	-	-
07/12/11	1,024	5,5	-	++++	-	-	-	-
10/02/12	1,008	5,0	-	-	-	-	-	+++ -

Nota: Proteínas: Traços = <30 mg/dL; + = 30 mg/dL; ++ = 100 mg/dL; +++ = 500 mg/dL; ++++ = 1000 mg/dL;

Glicose: - = negativo; + = 50 mg/dL; ++ = 100 mg/dL; +++ = 300 mg/dL; ++++ = 1000 mg/dL; Limites práticos de sensibilidade da bilirrubina = 0,5 a 5,0 mg/dL.

Cão 10 - ZULU

Data Coleta	Densidade	pH	Proteína	Glicose	Corpos Cetônicos	Bilirrubina	Urobilinogênio	Sangue oculto
19/11/08	1,040	5,0	-	++++	-	-	-	-
03/04/09	1,042	7,0	-	++++	-	-	-	-
05/06/09	>1,050	5,0	-	++++	(+)	(+)	-	-

Nota: Proteínas: Traços = <30 mg/dL; + = 30 mg/dL; ++ = 100 mg/dL; +++ = 500 mg/dL; ++++ = 1000 mg/dL; Glicose: - = negativo; + = 50 mg/dL; ++ = 100 mg/dL; +++ = 300 mg/dL; ++++ = 1000 mg/dL; Limites práticos de sensibilidade da bilirrubina = 0,5 a 5,0 mg/dL.

Cão 11 - DICK

Data Coleta	Densidade	pH	Proteína	Glicose	Corpos Cetônicos	Bilirrubina	Urobilinogênio	Sangue oculto
18/04/11	1,028	5,0	(+) - -	++++	-	-	-	-
09/06/11	>1,050	5,0	+ - -	+++ -	-	-	-	-
11/08/11	>1,050	6,5	+ - -	+++ -	-	-	-	-
19/09/11	1,042	7,0	+ - -	++++	-	-	-	-
24/10/11	1,040	8,0	+ - -	+++ -	-	-	-	-
28/11/11	1,040	6,5	+ - -	++++	-	-	-	-
20/12/11	1,040	7,5	+ - -	++++	-	-	-	-
23/01/12	1,036	7,0	+ - -	++++	-	-	-	-
29/03/12	1,040	8,0	+ - -	++++	-	-	-	-

Nota: Proteínas: Traços = <30 mg/dL; + = 30 mg/dL; ++ = 100 mg/dL; +++ = 500 mg/dL; ++++ = 1000 mg/dL; Glicose: - = negativo; + = 50 mg/dL; ++ = 100 mg/dL; +++ = 300 mg/dL; ++++ = 1000 mg/dL; Limites práticos de sensibilidade da bilirrubina = 0,5 a 5,0 mg/dL.

Cão 12 - LARA

Data Coleta	Densidade	pH	Proteína	Glicose	Corpos Cetônicos	Bilirrubina	Urobilinogênio	Sangue oculto
13/05/11	>1,050	5,0	-	+++ -	-	-	-	-
15/06/11	>1,040	5,0	+ - -	++ - -	-	-	-	(+)
20/07/11	1,040	5,5	+ - -	++++	-	-	-	-
26/08/11	1,035	5,0	++ -	++ - -	-	-	-	-
07/10/11	1,034	5,5	++ -	+++ -	-	-	-	-
22/11/11	1,024	6,5	++ -	-	-	-	-	-
20/12/11	1,018	5,5	++ -	++++	-	-	-	-
31/01/12	1,024	5,5	++ -	++ - -	-	-	-	-

Nota: Proteínas: Traços = <30 mg/dL; + = 30 mg/dL; ++ = 100 mg/dL; +++ = 500 mg/dL; ++++ = 1000 mg/dL; Glicose: - = negativo; + = 50 mg/dL; ++ = 100 mg/dL; +++ = 300 mg/dL; ++++ = 1000 mg/dL; Limites práticos de sensibilidade da bilirrubina = 0,5 a 5,0 mg/dL.

Cão 13 - SCOOPY

Data Coleta	Densidade	pH	Proteína	Glicose	Corpos Cetônicos	Bilirrubina	Urobilinogênio	Sangue oculto
15/01/09	1,043	6,0	+ - -	+++ -	-	-	-	+
16/04/09	1,040	5,0	+ - -	++++	-	-	-	-
17/07/09	1,031	5,5	+ - -	++++	-	-	-	-
11/11/09	1,026	6,5	+ - -	++++	-	-	-	-

Nota: Proteínas: Traços = <30 mg/dL; + = 30 mg/dL; ++ = 100 mg/dL; +++ = 500 mg/dL; ++++ = 1000 mg/dL; Glicose: - = negativo; + = 50 mg/dL; ++ = 100 mg/dL; +++ = 300 mg/dL; ++++ = 1000 mg/dL; Limites práticos de sensibilidade da bilirrubina = 0,5 a 5,0 mg/dL.

Cão 14 - SUNNY

Data Coleta	Densidade	pH	Proteína	Glicose	Corpos Cetônicos	Bilirrubina	Urobilinogênio	Sangue oculto
16/12/09	1,036	6,0	-	++++	-	-	-	-
12/01/10	1,050	5,0	-	++++	-	-	-	-
26/02/10	1,032	6,0	-	++++	-	-	-	-
26/03/10	1,046	5,0	-	++++	-	-	-	-
12/05/10	1,050	5,0	-	++++	-	-	-	-
30/06/10	1,043	6,5	-	++++	-	-	-	-
01/09/10	1,031	5,5	-	++++	-	-	-	(+)
20/10/10	>1,050	5,0	-	++++	-	-	-	-
16/12/10	1,040	5,0	-	++++	-	-	-	-
02/02/11	1,040	5,0	-	++++	-	-	-	-
24/03/11	1,040	5,0	-	++++	-	-	-	-
12/05/11	1,022	6,5	-	++++	-	-	-	-
03/06/11	1,040	5,0	-	++++	-	-	-	-
15/08/11	1,030	6,0	-	++++	-	-	-	-
19/09/11	1,042	5,0	-	++++	-	-	-	-
27/10/11	1,050	5,0	-	++++	-	-	-	-
14/12/11	1,036	6,5	+ - -	++++	-	-	-	(+)
26/01/12	1,022	5,0	+++	++++	-	-	-	-
23/04/12	1,028	6,0	+++	++++	-	-	-	(+)

Nota: Proteínas: Traços = <30 mg/dL; + = 30 mg/dL; ++ = 100 mg/dL; +++ = 500 mg/dL; ++++ = 1000 mg/dL; Glicose: - = negativo; + = 50 mg/dL; ++ = 100 mg/dL; +++ = 300 mg/dL; ++++ = 1000 mg/dL; Limites práticos de sensibilidade da bilirrubina = 0,5 a 5,0 mg/dL.

ÂPENDICE N - Dados individuais das variáveis do exame do sedimento das amostras de urina dos cães dos grupos A e B com diabetes mellitus
– São Paulo, 2012

Cão 1 - BLACK											
Data Coleta	Hemácias	Leucócitos	Cilindros	Cristais	Células de descamação de vias urinárias	Célula de transição de bexiga	Célula de pelve renal	Célula de epitélio renal	Bactérias	Outros	Urocultura
21/05/10	0-2	0-2	-	-	raras	++	+++	-	Raras	ndn	-
05/07/10	6-8	0-2	-	-	++	-	++	-	Raras	ndn	-
06/08/10	Raras	Raros	-	-	+	-	+	+	Raras	ndn	-
22/09/10	Raras	0-2	-	-	raras	-	-	-	Raras	ndn	-
03/11/10	50-55	0-2	H: 0-1	-	raras	-	+	+	Raras	ndn	-
17/12/10	0-2	0-2	-	-	raras	-	-	-	Raras	ndn	-
17/01/11	Raras	Raros	-	-	raras	-	-	-	Raras	ndn	-
01/02/11	Raras	Raros	G: 0-1	FT:+	raras	-	+	-	Raras	ndn	-
25/03/11	2-4	0-2	-	-	raras	raras	-	-	(+)	ndn	-

Nota: G = cilindro granuloso; H = cilindro hialino. Cristais: FT = Fosfato Triplo; OC = Oxalato de Cálcio. S = espermatozóides; Bactérias: - = negativo. Ndn = Nada digno de nota. GG = Gotículas de gordura.

Cão 2 - CICARELLI											
Data Coleta	Hemácias	Leucócitos	Cilindros	Cristais	Células de descamação de vias urinárias	Célula de transição de bexiga	Célula de pelve renal	Célula de epitélio renal	Bactérias	Outros	Urocultura
18/07/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
26/08/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
06/10/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
04/11/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
25/11/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-

Cão 2 – CICARELLI (continuação)

Data Coleta	Hemácias	Leucócitos	Cilindros	Cristais	Células de descamação de vias urinárias	Célula de transição de bexiga	Célula de pelve renal	Célula de epitélio renal	Bactérias	Outros	Urocultura
26/01/12	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
10/02/12	0-2	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	Ndn	-
29/02/12	raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	GG: ++	-

Nota: G = cilindro granuloso; H = cilindro hialino. Cristais: FT = Fosfato Triplo; OC = Oxalato de Cálcio. S = espermatozóides; Bactérias: - = negativo. Ndn = Nada digno de nota. GG = Gotículas de gordura.

Cão 3 - DOCINHO

Data Coleta	Hemácias	Leucócitos	Cilindros	Cristais	Células de descamação de vias urinárias	Célula de transição de bexiga	Célula de pelve renal	Célula de epitélio renal	Bactérias	Outros	Urocultura
11/04/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
24/05/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
27/06/11	6-8	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
26/07/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
23/08/11	Raras	Raros	-	OC: +	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
27/09/11	raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-

Nota: G = cilindro granuloso; H = cilindro hialino. Cristais: FT = Fosfato Triplo; OC = Oxalato de Cálcio. S = espermatozóides; Bactérias: - = negativo. Ndn = Nada digno de nota. GG = Gotículas de gordura.

Cão 4 - JULY

Data Coleta	Hemácias	Leucócitos	Cilindros	Cristais	Células de descamação de vias urinárias	Célula de transição de bexiga	Célula de pelve renal	Célula de epitélio renal	Bactérias	Outros	Urocultura
21/10/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
21/11/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
20/12/11	0-2	0-2	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
16/01/12	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
27/02/12	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
29/03/12	4-6	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
11/04/12	4-6	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-

Nota: G = cilindro granuloso; H = cilindro hialino. Cristais: FT = Fosfato Triplo; OC = Oxalato de Cálcio. S = espermatozóides; Bactérias: - = negativo. Ndn = Nada digno de nota. GG = Gotículas de gordura.

Cão 5 - LILI

Data Coleta	Hemácias	Leucócitos	Cilindros	Cristais	Células de descamação de vias urinárias	Célula de transição de bexiga	Célula de pelve renal	Célula de epitélio renal	Bactérias	Outros	Urocultura
01/08/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	(+)	Raras	ndn	-
08/09/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
13/10/11	-	-	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
28/11/11	0-2	Raros	-	-	Raras	-	-	(+)	Raras	ndn	-
21/12/11	0-2	0-2	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
12/01/12	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
29/03/12	0-2	0-2	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-

Nota: G = cilindro granuloso; H = cilindro hialino. Cristais: FT = Fosfato Triplo; OC = Oxalato de Cálcio. S = espermatozóides; Bactérias: - = negativo. Ndn = Nada digno de nota. GG = Gotículas de gordura.

Cão 6 - PEDRITA

Data Coleta	Hemácias	Leucócitos	Cilindros	Cristais	Células de descamação de vias urinárias	Célula de transição de bexiga	Célula de pelve renal	Célula de epitélio renal	Bactérias	Outros	Urocultura
09/06/11	0-2	0-2	-	-	Raras	-	-	(+)	Raras	ndn	-
19/07/11	6-8	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
29/08/11	6-8	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
04/10/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	(+)	Raras	ndn	-
21/11/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
12/01/12	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
24/02/12	4-6	Raros	H: 0-1	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
09/04/12	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	Ndn	-

Nota: G = cilindro granuloso; H = cilindro hialino. Cristais: FT = Fosfato Triplo; OC = Oxalato de Cálcio. S = espermatozóides; Bactérias: - = negativo. Ndn = Nada digno de nota. GG = Gotículas de gordura.

Cão 7 - PINK

Data Coleta	Hemácias	Leucócitos	Cilindros	Cristais	Células de descamação de vias urinárias	Célula de transição de bexiga	Célula de pelve renal	Célula de epitélio renal	Bactérias	Outros	Urocultura
27/06/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	(+)	Raras	ndn	-
25/08/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
26/09/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
03/11/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	(+)	Raras	ndn	-
14/12/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	(+)	ndn	-
20/01/12	4-6	Raros	-	-	Raras	(+)	-	-	Raras	ndn	-
02/03/12	0-2	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-

Nota: G = cilindro granuloso; H = cilindro hialino. Cristais: FT = Fosfato Triplo; OC = Oxalato de Cálcio. S = espermatozóides; Bactérias: - = negativo. Ndn = Nada digno de nota. GG = Gotículas de gordura.

Cão 8 - RANI

Data Coleta	Hemácias	Leucócitos	Cilindros	Cristais	Células de descamação de vias urinárias	Célula de transição de bexiga	Célula de pelve renal	Célula de epitélio renal	Bactérias	Outros	Urocultura
27/09/10	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
18/11/10	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
15/12/10	0-2	0-2	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
03/02/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
25/03/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
02/05/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
27/06/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
04/08/11	0-2	0-2	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
16/09/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
24/10/11	0-2	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
25/11/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
12/01/12	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
17/02/12	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-

Nota: G = cilindro granuloso; H = cilindro hialino. Cristais: FT = Fosfato Triplo; OC = Oxalato de Cálcio. S = espermatozóides; Bactérias: - = negativo. Ndn = Nada digno de nota. GG = Gotículas de gordura.

Cão 9 - SUMARI

Data Coleta	Hemácias	Leucócitos	Cilindros	Cristais	Células de descamação de vias urinárias	Célula de transição de bexiga	Célula de pelve renal	Célula de epitélio renal	Bactérias	Outros	Urocultura
19/09/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
25/10/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
07/12/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
10/02/12	30-35	0-2	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-

Nota: G = cilindro granuloso; H = cilindro hialino. Cristais: FT = Fosfato Triplo; OC = Oxalato de Cálcio. S = espermatozóides; Bactérias: - = negativo. Ndn = Nada digno de nota. GG = Gotículas de gordura.

Cão 10 - ZULU

Data Coleta	Hemácias	Leucócitos	Cilindros	Cristais	Células de descamação de vias urinárias	Célula de transição de bexiga	Célula de pelve renal	Célula de epitélio renal	Bactérias	Outros	Urocultura
19/11/08	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	(+)	Raras	ndn	-
03/04/09	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
05/06/09	Raras	0-2	G: 0-1	-	(+)	(+)	-	-	Raras	ndn	-

Nota: G = cilindro granuloso; H = cilindro hialino. Cristais: FT = Fosfato Triplo; OC = Oxalato de Cálcio. S = espermatozóides; Bactérias: - = negativo. Ndn = Nada digno de nota. GG = Gotículas de gordura.

Cão 11 - DICK

Data Coleta	Hemácias	Leucócitos	Cilindros	Cristais	Células de descamação de vias urinárias	Célula de transição de bexiga	Célula de pelve renal	Célula de epitélio renal	Bactérias	Outros	Urocultura
18/04/11	0-2	0-2	-	-	(+)	+	++	-	Raras	ndn	-
09/06/11	0-2	0-2	H: (+)	-	(+)	-	-	-	Raras	ndn	-
11/08/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	+	-	Raras	ndn	-
19/09/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
24/10/11	Raras	Raros	-	-	Raras	+	-	-	Raras	ndn	-
28/11/11	raras	Raros	-	FT: +	Raras	+	-	-	Raras	ndn	-
20/12/11	0-2	0-2	-	-	Raras	-	-	-	Raras	Ndn	-
23/01/12	Raras	Raros	-	-	Raras	(+)	-	-	Raras	S: (+)	-
29/03/12	0-2	0-2	-	-	Raras	-	-	-	(+)	Ndn	-

Nota: G = cilindro granuloso; H = cilindro hialino. Cristais: FT = Fosfato Triplo; OC = Oxalato de Cálcio. S = espermatozóides; Bactérias: - = negativo. Ndn = Nada digno de nota. GG = Gotículas de gordura.

Cão 12 - LARA

Data Coleta	Hemácias	Leucócitos	Cilindros	Cristais	Células de descamação de vias urinárias	Célula de transição de bexiga	Célula de pelve renal	Célula de epitélio renal	Bactérias	Outros	Urocultura
13/05/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
15/06/11	0-2	0-2	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
20/07/11	Raras	Raras	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
26/08/11	2-4	Raros	H: 0-1	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
07/10/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
22/11/11	6-8	25-30	-	-	Raras	-	-	-	++	ndn	-
20/12/11	0-2	0-2	-	-	(+)	-	-	-	Raras	ndn	-
31/01/12	0-2	4-6	-	-	raras	-	-	-	Raras	ndn	-

Nota: G = cilindro granuloso; H = cilindro hialino. Cristais: FT = Fosfato Triplo; OC = Oxalato de Cálcio. S = espermatozóides; Bactérias: - = negativo. Ndn = Nada digno de nota. GG = Gotículas de gordura.

Cão 13 - SCOOPY

Data Coleta	Hemácias	Leucócitos	Cilindros	Cristais	Células de descamação de vias urinárias	Célula de transição de bexiga	Célula de pelve renal	Célula de epitélio renal	Bactérias	Outros	Urocultura
15/01/09	Raras	Raros	-	-	+	+	++	-	Raras	ndn	-
16/04/09	Raras	Raros	-	-	Raras	+	-	-	Raras	ndn	-
17/07/09	Raras	Raros	-	-	Raras	-	+	+	Raras	ndn	-
11/11/09	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-

Nota: G = cilindro granuloso; H = cilindro hialino. Cristais: FT = Fosfato Triplo; OC = Oxalato de Cálcio. S = espermatozóides; Bactérias: - = negativo. Ndn = Nada digno de nota. GG = Gotículas de gordura.

Cão 14 - SUNNY

Data Coleta	Hemácias	Leucócitos	Cilindros	Cristais	Células de descamação de vias urinárias	Célula de transição de bexiga	Célula de pelve renal	Célula de epitélio renal	Bactérias	Outros	Urocultura
16/12/09	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
12/01/10	0-2	0-2	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
26/02/10	0-2	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
26/03/10	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
12/05/10	2-4	0-2	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
30/06/10	raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
01/09/10	8-10	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
20/10/10	0-2	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
16/12/10	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
02/02/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
24/03/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
12/05/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
03/06/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
15/08/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
19/09/11	0-2	0-2	-	-	(+)	-	-	-	Raras	ndn	-
27/10/11	0-2	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
14/12/11	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
26/01/12	Raras	Raros	-	-	Raras	-	-	-	Raras	ndn	-
23/04/12											

Nota: G = cilindro granuloso; H = cilindro hialino. Cristais: FT = Fosfato Triplo; OC = Oxalato de Cálcio. S = espermatozóides; Bactérias: - = negativo. Ndn = Nada digno de nota. GG = Gotículas de gordura.

ÂPENDICE O - Exame ultrassonográfico do abdômen dos cães dos grupos A e B com diabetes mellitus - São Paulo, 2012

Cão 1 – BLACK

Data/ Local	Laudo do exame ultrassonográfico
16 jul. 10 FMVZ/USP	Fígado: Dimensões aumentadas em lobos à esquerda, contornos e ecotextura preservados. Vesícula biliar moderadamente repleta com conteúdo anecóico e paredes finas. Rins: Dimensões e limite cortiço-medulares preservados, ecogenicidade mantida.
27 out. 10 Vetimagem	Fígado: Contornos definidos, margens regulares, dimensões aumentadas, hipoecogênico e homogêneo (hepatomegalia). Arquitetura vascular preservada. Vesícula biliar de paredes finas e ecogênicas, repleta com conteúdo anecogênico e homogêneo. Não evidências sonográficas de alterações em vias biliares extra ou intra hepáticas. Rins: Dimensões e limite cortiço-medulares preservados, ecogenicidade mantida.
22 fev. 11 FMVZ/USP	Fígado: Contornos definidos, margens regulares, dimensões ligeiramente aumentadas, hipoecogênico e homogêneo. Arquitetura vascular preservada. Vesícula biliar de paredes finas e ecogênicas, repleta com conteúdo anecogênico e homogêneo. Não evidências sonográficas de alterações em vias biliares extra ou intra hepáticas. Rins: em topografia habitual, dimensões simétricas, medindo em torno de 7,4cm de comprimento à esquerda e 7,6 cm à direita, relações cortiço-medulares preservadas e ecogenicidade mantida em corticais.

Cão 2 - CICARELLI

Data/ Local	Laudo do exame ultrassonográfico
28 ago. 11 Unisa	Fígado: Dimensões preservadas, contornos regulares e ecotextura homogênea e ecogenicidade habitual. Vesícula biliar repleta, contorno regular com conteúdo anecóico e paredes finas. Rins: tópicos, dimensões preservadas (rim esquerdo mediu 3,7cm e rim direito mediu 4cm em maior eixo), contornos regulares e limites cortico-medulares preservados, ecogenicidade da cortical , sem evidências de dilatação de pelvis renais.
28 nov. 11 FMVZ/USP	Fígado: Dimensões aumentadas, contornos preservados, ecogenicidade discretamente elevada em algumas regiões. Vesícula biliar moderadamente repleta com conteúdo anecóico e paredes finas. Rins: Dimensões, contornos e limites cortico-medulares preservados, ecogenicidade mantida. Rim esquerdo mediu cerca de 4,35cm e rim direito mediu cerca de 3,78cm de comprimento.
11 abr. 2012- FMVZ/USP	Fígado: Dimensões discretamente aumentadas, contornos e ecotextura preservados. Vesícula biliar moderadamente repleta com conteúdo anecóico e paredes finas e hiperecogênicas. Rins: Dimensões, contornos e limites córtico-medulares preservados, ecogenicidade mantida. Rim esquerdo mediu cerca de 4,32cm e rim direito mediu cerca de 4,63cm de comprimento.

Cão 3 - DOCINHO

Data/ Local	Laudo do exame ultrassonográfico
24 jan. 11 FMVZ/USP	Fígado: Dimensões aumentadas, contornos e bordos regulares, parênquima homogêneo e ecogenicidade elevada. Arquitetura vascular com calibre e trajeto preservados. Vesícula biliar com repleção adequada, preenchida por conteúdo anecogênico. Rins: simétricos em topografia habitual com contornos regulares, arquitetura habitual e ecogenicidade elevada. Definição cortico-medular pouco mantida. Não há evidência de hidronefrose ou microcálculos. Rim direito mediu 5,32cm e rim esquerdo mediu 4,23cm.

Cão 4 - JULY

Data/ Local	Laudo do exame ultrassonográfico
07 out. 11 FMVZ/USP	Fígado: Dimensões discretamente aumentadas, contornos preservados, ecogenicidade elevada, homogênea. Vesícula biliar moderadamente repleta com conteúdo anecóico e paredes finas. Rins: Rim direito com dimensões discretamente reduzidas, contornos e limites cortico-medulares preservados, ecogenicidade mantida. Presença de pontos hiperecóticos em divertículos em região caudal – calcificações. Rim esquerdo com dimensões discretamente reduzidas e limites cortico-medulares preservados, ecogenicidade mantida. Pelve discretamente dilatada.
16 abr. 2012 FMVZ/USP	Fígado: Dimensões, contornos e ecotextura preservados. Vesícula biliar moderadamente repleta com conteúdo anecóico, pequena quantidade de bile espessa e paredes finas. Rins: Pequenos, contornos e limites córtico-medulares preservados, ecogenicidade mantida. Calcificações em divertículos.

Cão 5 - LILI

Data/ Local	Laudo do exame ultrassonográfico
20 jun. 11 FMVZ/USP	Fígado: Dimensões moderadamente aumentadas, contornos e ecotextura preservados. Vesícula biliar moderadamente repleta com conteúdo anecóico e paredes finas. Rins: dimensões preservadas, onde rim direito mediu 6,2 e rim esquerdo mediu 6,4 cm, com contornos e limites cortico-medulares preservados, ecogenicidade mantida.
29 jul. 11 FMVZ/USP	Fígado: Dimensões aumentadas, contornos e ecotextura preservados. Vesícula biliar moderadamente repleta com conteúdo anecóico e paredes finas. Rins: dimensões preservadas, contornos e limites cortico-medulares preservados, ecogenicidade mantida.
16 ago. 11 FMVZ/USP	Fígado: Dimensões aumentadas, contornos e ecotextura preservados. Vesícula biliar moderadamente repleta com conteúdo anecóico e paredes finas. Rins: dimensões preservadas, contornos e limites cortico-medulares preservados, ecogenicidade mantida.
31 ago. 11 FMVZ/USP	Fígado: Dimensões ligeiramente aumentadas, contornos e ecotextura preservados. Vesícula biliar moderadamente repleta com conteúdo anecóico e paredes finas. Rins: dimensões preservadas, contornos e limites cortico-medulares preservados, ecogenicidade mantida.

Cão 5 – LILI (continuação)

30 nov. 11 FMVZ/USP	Fígado: Dimensões aumentadas, contornos preservados, ecotextura tendendo a granular e hiperecogênica. Vesícula biliar moderadamente repleta com conteúdo anecóico e paredes finas. Rins: dimensões preservadas, contornos e limites cortico-medulares preservados, ecogenicidade mantida.
15 fev. 12 FMVZ/USP	Fígado: Dimensões discretamente aumentadas, contornos preservados, ecogenicidade discretamente elevada, homogênea. Vesícula biliar moderadamente repleta com conteúdo anecóico e paredes finas. Rins: dimensões preservadas, contornos e limites cortico-medulares preservados, ecogenicidade mantida. Rim esquerdo mediu cerca de 6,47cm e rim direito mediu cerca de 6,59cm de comprimento.

Cão 6 - PEDRITA

Data / Local	Laudo do exame ultrassonográfico
19 jul. 11 FMVZ/USP	Fígado: Dimensões, contornos e ecotextura preservados. Vesícula biliar moderadamente repleta com conteúdo anecóico e paredes finas. Rins: Dimensões, contornos e limites cortico-medulares preservados, ecogenicidade mantida. Presença de cisto anecóico em pólo cranial de rim direito medindo aproximadamente 1,14cm de diâmetro. Pelve de rim esquerdo discretamente dilatada por conteúdo anecóico.
25 out. 11 FMVZ/USP	Fígado: Dimensões, contornos e ecotextura preservados. Vesícula biliar moderadamente repleta com conteúdo anecóico e paredes finas. Rins: Dimensões, contornos e limites cortico-medulares preservados, ecogenicidade mantida. Presença de cisto anecóico localizado adjacente ao pólo cranial do rim direito com cerca de 1,61cm de diâmetro. Parece estar em parênquima hepático (lobo caudato) e apenas tocando o pólo cranial do rim, e não renal como descrito anteriormente.
24 fev. 12 FMVZ/USP	Fígado: Dimensões, contornos e ecotextura preservados. Vesícula biliar moderadamente repleta com conteúdo anecóico e paredes finas. Rins: Dimensões, contornos e limites cortico-medulares preservados, ecogenicidade mantida. Estrutura cística de difícil visualização em pólo cranial do rim direito, com cerca de 1,64cm.
09 abr. 2012 FMVZ/USP	Fígado: Dimensões discretamente aumentadas, contornos e ecotextura preservados. Vesícula biliar moderadamente repleta com conteúdo anecóico e paredes finas. Rins: Dimensões, contornos e limites cortico-medulares preservados, ecogenicidade de cortical discretamente aumentada. Estrutura cística em rim direito de aproximadamente 2 cm de diâmetro.

Cão 7 - PINK

Data / Local	Laudo do exame ultrassonográfico
29 jul. 11 FMVZ/USP	Fígado: Dimensões, contornos e ecotextura preservados. Vesícula biliar moderadamente repleta com conteúdo anecóico e paredes finas. Rins: Dimensões, contornos e limites cortico-medulares preservados, ecogenicidade mantida. Rim esquerdo mediu aprox. 5,01cm e rim direito mediu aprox. 5,1cm de comprimento.

Cão 8 - RANI

Data / Local	Laudo do exame ultrassonográfico
27 set. 10 FMVZ/USP	Fígado: Dimensões e contornos preservados, ecogenicidade reduzida, homogênea. Vesícula biliar moderadamente repleta com conteúdo anecóico com discreta bile densa ao fundo e paredes finas. Rins: Dimensões aumentadas, contornos e limite cortiço-medulares preservados, ecogenicidade elevada em limite cortiço-medular. Rim esquerdo mediu cerca de 5,37cm e RD cerca de 5,75cm comprimento.
15 mai. 11 FMVZ/USP	Fígado: Dimensões, contornos preservados e ecotextura preservados. Vesícula biliar moderadamente repleta, paredes finas e conteúdo anecóico com discreta bile densa ao fundo e paredes finas. Rins: Dimensões, contornos e limite cortico-medulares preservados, ecogenicidade elevada em limite córtico-medular. Rim esquerdo 5,59cm e rim direito 5,72cm comprimento.
01 jun. 12 FMVZ/USP	Fígado: Dimensões discretamente aumentadas, contornos preservados, ecogenicidade reduzida, homogênea. Vesícula biliar moderadamente repleta, conteúdo anecóico com discreta bile densa ao fundo, paredes finas. Rins: Dimensões, contornos e limites córtico-medulares preservados, ecogenicidade mantida. Rim esquerdo apresenta cisto anecóico em pólo caudal medindo cerca de 5,49cm e rim direito com cerca de 5,72cm de comprimento.

Cão 9 - SUMARI

Data / Local	Laudo do exame ultrassonográfico
22 set. 11 FMVZ/USP	Fígado: Dimensões discretamente aumentadas, contornos preservados, ecogenicidade elevada, homogênea. Vesícula biliar moderadamente repleta com conteúdo anecóico e paredes finas. Rins: Dimensões, contornos e limites cortico-medulares preservados, ecogenicidade mantida.

Cão 10 - ZULU

Data/ Local	Laudo do exame ultrassonográfico
23 out. 2008 FMVZ/USP	Fígado: Dimensões aumentadas, contornos preservados, ecogenicidade elevada, homogênea. Vesícula biliar moderadamente repleta, conteúdo anecóico com bile densa ao fundo, paredes finas. Rins: Dimensões, contornos e limite cortico-medulares preservados, ecogenicidade discretamente elevado.

Cão 11 - DICK

Data/ Local	Laudo do exame ultrassonográfico
24 out. 11 FMVZ/USP	Fígado: Dimensões discretamente aumentadas, contornos preservados, ecogenicidade discretamente elevada, homogêneo. Vesícula biliar moderadamente repleta com conteúdo anecóico e paredes finas. Rins: Dimensões e limite cortiço-medulares preservados, ecogenicidade mantida. Rim esquerdo mediu 8,28cm e rim direito mediu 8,55cm de comprimento.
20 abr. 12 Vetimagem	Fígado: Contornos definidos, margens regulares, dimensões discretamente aumentadas, hipoeecogênico e homogêneo. Vesícula biliar de paredes finas, repleta com conteúdo anecogênico e homogêneo. Rins: em topografia habitual , dimensões simétricas, medindo cerca de 8,35cm de comprimento à esquerda e 8,66cm à direita, relação córtico-medular preservada e ecogenicidade mantida em corticais.

Cão 12 - LARA

Data/ Local	Laudo do exame ultrassonográfico
16 set. 11 Provet	Fígado: Dimensões discretamente aumentadas, contornos regulares, parênquima normoeecogênico, com vasos mais evidentes. Vesícula biliar repleta, parede regular com mínimo espessamento e conteúdo líquido apresentando pequena quantidade de sedimento. Rins: Rins em topografia habitual, simétricos com cerca de 6 cm (eixo longitudinal) com arquitetura preservada, porém ambas apresentam aumento de ecogenicidade (principalmente na cortical) e pequena dilatação de pelve (um pouco mais evidente no rim direito).
30 nov. 11 FMVZ/USP	Fígado: Dimensões discretamente aumentadas, contornos preservados, ecotextura tendendo a granular, isoecóica. Vesícula biliar moderadamente repleta com conteúdo anecóico e paredes finas. Rins: rim esquerdo com contornos discretamente irregulares, com dimensões e limites cortiço-medulares preservados, ecogenicidade mantida. moderadamente repleta, conteúdo anecóico e paredes finas.

Cão 13 - SCOOPY

Data / Local	Laudo do exame ultrassonográfico
15 jan. 09 FMVZ/USP	Fígado: Dimensões discretamente aumentadas, contornos preservados, ecogenicidade discretamente elevada, homogênea. Vesícula biliar moderadamente repleta com conteúdo anecóico e paredes finas. Rins: Dimensões aumentadas, contornos e limite córtico-medulares preservados, ecogenicidade mantida. .

Cão 14 - SUNNY

Data / Local	Laudo do exame ultrassonográfico
19 fev. 10 FMVZ/USP	Fígado: Dimensões, contornos e ecotextura preservados. Vesícula biliar moderadamente repleta com conteúdo anecóico e paredes hiperecóicas e discretamente espessadas. Rins: Dimensões e limite cortiço-medulares preservados, ecogenicidade elevada em rim esquerdo.
30 jun. 10 FMVZ/USP	Fígado: Dimensões e contornos preservados. Ecotextura grosseira em algumas regiões. Presença de nódulo hipoeecóico próximo ao estomago em lobos à esquerda, com cerca de 1ml cm de diâmetro. Vesícula biliar moderadamente repleta com conteúdo anecóico e paredes finas. Rins: Dimensões, contornos e limite cortiço-medulares preservados, ecogenicidade elevada em rim esquerdo com cerca de 7,1cm e rim direito com cerca de 6,7cm comprimento.
20 out. 10 FMVZ/USP	Fígado: Dimensões aumentadas, contornos preservados. Presença de nódulo heterogêneo (área central predominantemente hipoeecóico com bordas hiperecóicas), sólido, próximo ao estômago com cerca de 2,49cm diâmetro. Vesícula biliar moderadamente repleta com conteúdo anecóico e presença de estrutura hiperecóica de sombra acústica em região de colo com 0,65cm – cálculo - paredes discretamente espessadas, irregulares e hiperecóicas. Rins: Dimensões e limite cortiço-medulares preservados, ecogenicidade elevada.
23 nov. 10 IVI	Fígado: Dimensões normais, contornos regulares, bordos finos, parênquima homogêneo e ecogenicidade mantida, exceto por área heterogênea, grosseira, predominantemente hiperecogênica, cerca de 3 cm de diâmetro, localizado em lobo de região média ligeiramente esquerda – hematoma? Neoplasia? Vesícula biliar com paredes e repleta por conteúdo anecóico. Rins: simétricos (rim esquerdo = 7,15cm e rim direito = 7,44cm) em topografia habitual, contornos regulares e definidos com dimensões normais e ecogenicidade elevada (nefropatia?). Relação espessura corticomedulares preservadas, sem sinais de litíase ou hidronefrose.
23 mar. 11 IVI	Fígado: Dimensões preservadas, contornos regulares, bordas finas, ecogenicidade mantida e parênquima, salvo por área localizada em região de lobos esquerdos, que possui aspecto heterogêneo com áreas de cavitação em permeio, ecogenicidade mista e medindo cerca de 3,51cmx3,5cm com evidência de vascularização ao Doppler colorido apenas em sua periferia – neoformação? Cirrose macronodular? Abscesso? Arquitetura vascular com calibre e trajetos preservados. Vesícula biliar repleta por conteúdo anecóico com paredes finas. Rins: simétricos (rim esquerdo=7,02cm e rim direito= 7,27cm) em topografia habitual, contornos regulares e definidos com dimensões normais e ecogenicidade das corticais elevada (nefropatia? Senescência?). Relação espessura corticomedulares preservadas, sem sinais de litíase ou hidronefrose.
17 set. 11 IVI	Fígado: Dimensões pouco aumentadas, contornos regulares, bordas finas, ecogenicidade mantida e parênquima, salvo por área localizada em região de lobos esquerdos, que apresenta textura grosseira com áreas de cavitação em permeio, ecogenicidade mista e medindo cerca de 11,54cm x 7,16cm , com evidência de vascularização ao Doppler colorido principalmente em sua periferia – neoformação? Arquitetura vascular com calibre e trajetos preservados. Vesícula biliar repleta por conteúdo anecóico com paredes finas. Rins: simétricos (rim esquerdo = 7,06cm e rim direito = 7,41cm) em topografia habitual, contornos regulares e definidos com dimensões normais e ecogenicidade das corticais elevada (nefropatia? Senescência?). Relação espessura corticomedulares preservadas, sem sinais de litíase ou hidronefrose.

Cão 14 – SUNNY (continuação)

28 nov. 11 FMVZ/USP	7,4cm de comprimento.
08 mar. 2012 FMVZ/USP	Fígado: Dimensões aumentadas, contornos irregulares. Presença de grande massa ocupando grande parte do seu parênquima e se estendendo caudalmente, de contornos irregulares, ecotextura heterogênea predominantemente hiperecótica e sólida (aproximadamente 9,84cm x 13,3cm). Observa-se pequena parte do parênquima hepático preservado junto ao diafragma. Vesícula biliar moderadamente repleta com conteúdo anecótico, paredes espessadas e irregulares. Rins: Dimensões, contornos e limite cortico-medulares preservados, ecogenicidade mantida. Rim direito mediu 8,39cm e rim esquerdo mediu 7,77cm de comprimento.