

SARA MARIA AFONSO MOUSINHO

**ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS EM
GERIÁTRICOS: ESTUDO RETROSPECTIVO EM
95 CÃES**

Orientador: Professor Doutor Pedro Faísca

Co-Orientador: Mestre Luís Resende

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2015

SARA MARIA AFONSO MOUSINHO

**ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS EM
GERIÁTRICOS: ESTUDO RETROSPECTIVO EM
NOVENTA E CINCO CÃES**

**Dissertação apresentada para a obtenção do Grau de Mestre
em Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado
em Medicina Veterinária conferido pela Universidade
Lusófona de Humanidades e Tecnologias**

Júri:

Presidente: Professora Doutora Laurentina Pedroso

Arguente: Professora Doutora Joana Oliveira

Orientador: Professor Doutor Pedro Faísca

Co-Orientador: Mestre Luís Resende

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2015

EPÍGRAFE

*Para ser grande, sê inteiro: nada
Teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és
No mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda
Brilha, porque alta vive.*

Ricardo Reis

DEDICATÓRIA

*À avó Zira e ao avô Chico,
Por me darem a conhecer o extraordinário mundo dos animais.*

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar gostaria de agradecer à minha família. Aos meus pais pelo amor incondicional e por terem tornado possível a concretização deste sonho.

À minha mãe por todo o apoio e incentivo, não só durante estes anos, mas ao longo de toda a minha vida, e pelo entusiasmo com que me acompanhou durante este percurso. Obrigada por toda a tua paciência, afecto e carinho.

Ao meu pai por me ter inculcido desde pequena o amor pela Natureza e por me ensinar que com trabalho e ambição conseguimos alcançar os nossos objectivos. Obrigada pelos teus conselhos e por me teres ajudado a chegar ao final desta etapa.

À minha irmã Inês pelo seu carinho e apoio incondicional. Obrigada estares sempre presente, pela tua ajuda e conselhos, e por me dares força para continuar, especialmente nos momentos mais difíceis.

Agradeço ao Professor Doutor Pedro Faísca pelo apoio e disponibilidade, e por ter aceite ser orientador da minha dissertação de mestrado.

Ao Dr. Luís Resende, meu co-orientador, pela ajuda e paciência na concretização deste trabalho e por todos os conhecimentos que me transmitiu ao longo de todo este percurso.

Ao Dr. Carlo Vaudano por ter aceite o meu pedido de estágio e a toda a equipa do Hospital Veterinário de Oeiras por me terem recebido com tanto carinho e pela partilha das suas experiências e conhecimentos.

À Professora Doutora Inês Viegas por toda a ajuda, disponibilidade e prontidão na análise e tratamento estatístico.

À Dr^a. Ana Botelho pela ajuda que me ofereceu no início deste projecto. Obrigada pelo seu apoio e disponibilidade.

À Dr^a. Aidil Fonseca pelo tempo que disponibilizou e pela sua ajuda no tratamento inicial dos dados.

Aos meus amigos de longa data e também àqueles que conheci na Faculdade e que me acompanharam ao longo de todo este percurso. Obrigada pela vossa amizade, companheirismo, boa disposição e por todos os bons momentos que partilhámos.

Para terminar, ao Cacau, ao Torrão e ao Guior, os meus companheiros de quatro patas, por me lembrarem todos os dias a razão pela qual escolhi este curso.

RESUMO

Em Medicina Veterinária, a área de geriatria tem vindo a crescer como resultado da progressão tecnológica e educacional. Em animais geriátricos, os parâmetros bioquímicos são particularmente importantes, pois são indicadores de doença mais sensíveis do que os sinais clínicos ou achados do exame físico.

Em Medicina Humana já foi documentado que os limites de referência de algumas análises bioquímicas podem ser diferentes em geriátricos, facto que ainda não foi descrito com precisão em Medicina Veterinária.

O objectivo deste trabalho foi a caracterização de parâmetros bioquímicos numa população de cães geriátricos. Para isso, foram analisados 95 cães com idade igual ou superior a 7 anos, submetidos a consultas de geriatria ou cirurgias electivas, sem doenças pré-existentes ou queixas por parte dos proprietários, não submetidos a administração de medicações e com exame físico normal. O registo de informações relativamente a características intrínsecas (género, estado reprodutivo, idade, peso e raça) e realização de análises bioquímicas, nomeadamente alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (ALP), glucose, creatinina e ureia, foram outros requisitos para participação neste estudo.

Alterações bioquímicas significativas foram detectadas em 21.1% destes cães e foram diagnosticadas novas condições clínicas em 11.6%. As enzimas hepáticas foram os parâmetros com maior prevalência de alterações e foi possível encontrar relações significativas entre a bioquímica ureia e género, estado reprodutivo, idade e peso.

Palavras-Chave: Cão, Sénior, Geriátrico, Bioquímicas, Doença Subclínica.

ABSTRACT

In Veterinary Medicine, the geriatric field has been growing as a result of technological and educational progress. In geriatric animals, the biochemical parameters are particularly important, since they are more sensitive indicators of disease than clinical signs or physical examination findings.

Human Medicine has already documented that the reference levels of some biochemical tests may be different in geriatrics, which has not been accurately described in Veterinary Medicine.

This study aims to characterize the biochemical parameters in a population of geriatric dogs. For that purpose, 95 dogs with 7 years or more, who were submitted to geriatric consults or elective surgery. These dogs did not have pre-existing diseases and there were no complaints from the owners. They were not on medication and had normal physical examination. The intrinsic characteristics (gender, reproductive status, age, weight and race) registration and the performance of biochemical tests, namely alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), glucose, creatinine and urea, were also essential requirements for participation in this study.

Significant biochemical changes were detected on 21.1% of these dogs and new clinical conditions were diagnosed on 11.6%. The hepatic enzymes were the parameters with higher prevalence of alterations and it was possible to find significant relations between the biochemical indicator urea and gender, reproductive status, age and weight.

Keywords: Dog, Senior, Geriatric, Biochemical, Subclinical Disease

ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AINEs – Antiinflamatórios não esteróides

AKIN – Acute Kidney Injury Network

ALT – Alanina Aminotransferase

ALP – Fosfatase Alcalina

AST – Aspartato Aminotransferase

B-ALP – Fosfatase Alcalina de origem óssea

DM – Diabetes Mellitus

DU – Densidade Urinária

G-ALP – Fosfatase Alcalina induzida por glucocorticóides

h - Horas

HC – Hepatite Crónica

HV – Hepatopatia Vacuolar

I.C. – Intervalo de Confiança

IECAs – Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

IRA – Insuficiência Renal Aguda

IRC – Insuficiência Renal Crónica

ITU – Infecção do Tracto Urinário

Kg – Quilogramas

L-ALP – Fosfatase Alcalina de origem hepática

LDH – Desidrogenase Láctica

PD – Polidipsia

PU – Poliúria

RIFLE – Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of renal function, Loss of renal function e End-stage renal disease

SPS – Shunt Portossistémico

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

Vs – do latim “versus”

% – Percentagem

ÍNDICE GERAL

EPÍGRAFE.....	2
DEDICATÓRIA.....	3
AGRADECIMENTOS.....	4
RESUMO.....	5
ABSTRACT.....	6
ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS.....	7
ÍNDICE GERAL.....	9
ÍNDICE DE TABELAS.....	13
ÍNDICE DE FIGURAS.....	14
1. INTRODUÇÃO	17
1.1. O Envelhecimento	18
1.1.1. Efeitos no Metabolismo Basal	18
1.1.2. Efeitos Imunológicos	19
1.1.3. Efeitos no Sistema Renal	19
1.1.4. Efeitos no Sistema Hepático	19
1.1.5. Efeitos no Sistema Cardiovascular	19
1.1.6. Efeitos no Sistema Respiratório	20
1.2 Cães Seniores vs. Cães Geriátricos	20
1.3. Check-up Geriátrico	21
1.3.1. Objectivos	21
1.3.2. Análises Bioquímicas em Rastreios Geriátricos	21
1.3.3. O Papel dos Proprietários	22
1.4. Análises Bioquímicas	22
1.4.1. Alanina Aminotransferase (ALT)	23
1.4.1.1. Fisiologia	23
1.4.1.2. Indicações, Vantagens e Desvantagens.....	24
1.4.1.3. Aumento da ALT	24
1.4.1.4. Diminuição da ALT	26
1.4.1.5. Influência de Medicações.....	26
1.4.1.6. Influência da Idade	26
1.4.2. Fosfatase Alcalina (ALP)	27
1.4.2.1. Fisiologia	27
1.4.2.2. Indicações, Vantagens e Desvantagens.....	28
1.4.2.3. Aumento da ALP.....	28

1.4.2.4. Influência de Medicamentos.....	31
1.4.2.5. Influência da Idade	32
1.4.3. Glucose.....	32
1.4.3.1. Fisiologia.....	32
4.3.1.1. Glucagon.....	33
4.3.1.2. Insulina	33
4.3.1.3. Catecolaminas, Cortisol e Hormona de Crescimento .	34
1.4.3.2. Indicações, Vantagens e Desvantagens.....	34
1.4.3.3. Hiperglicemia.....	34
1.4.3.4. Hipoglicemia.....	36
1.4.3.5. Influência de Medicamentos.....	38
1.4.3.6. Influência da Idade	38
1.4.4. Creatinina.....	39
1.4.4.1. Fisiologia.....	39
1.4.4.2. Indicações, Vantagens e Desvantagens.....	39
1.4.4.3. Aumento da Creatinina	40
1.4.4.4. Diminuição da Creatinina	41
1.4.4.5. Influência de Medicamentos.....	41
1.4.4.6. Influência da Idade	42
1.4.5. Ureia.....	43
1.4.5.1. Fisiologia.....	43
1.4.5.2. Indicações, Vantagens e Desvantagens.....	43
1.4.5.3. Aumento da Ureia.....	43
1.4.5.3.1. Azotemia Pré-Renal	44
1.4.5.3.2. Azotemia Renal.....	44
1.4.5.3.3. Azotemia Pós-Renal	45
1.4.5.4. Diminuição da Ureia.....	45
1.4.5.5. Influência de Medicamentos.....	46
1.4.5.6. Influência da Idade	46
1.5. Objectivos	47
2 – MATERIAL E MÉTODOS.....	48
2.1. Amostra e Recolha de Dados	48
2.2. Critérios de Inclusão	48
2.3. Análise Estatística	49
3 – RESULTADOS.....	50
3.1. Caracterização Geral da Amostra.....	50

3.1.1. Caracterização da Amostra relativamente ao Género e Estado Reprodutivo.....	50
3.1.2. Caracterização da Amostra relativamente à Idade	50
3.1.3. Caracterização da Amostra relativamente ao Porte.....	51
3.1.4. Caracterização da Amostra relativamente à Raça.....	51
3.2. Caracterização da Amostra relativa à ALT	51
3.2.1. Caracterização da Amostra relativamente às alterações de ALT.....	51
3.2.2. Influência do Género nas alterações de ALT	52
3.2.3. Influência do Estado Reprodutivo nas alterações da ALT.....	52
3.2.4. Influência da Idade nas alterações da ALT.....	53
3.2.5. Influência do Porte nas alterações de ALT	53
3.2.6. Influência da Raça nas alterações da ALT	54
3.3. Caracterização da Amostra relativa à ALP	55
3.3.1. Caracterização da Amostra relativamente às alterações dos valores da ALP	55
3.3.2. Influência do Género nas alterações de ALP.....	56
3.3.3. Influência do Estado Reprodutivo nas alterações de ALP	56
3.3.4. Influência da Idade nas alterações da ALP	57
3.3.5. Influência do Porte nas alterações da ALP.....	58
3.3.6. Influência da Raça nas alterações da ALP	58
3.4. Caracterização da Amostra relativa à Glucose	59
3.4.1. Caracterização da amostra relativamente às alterações de Glucose...	59
3.4.2. Influência do Género nas alterações de Glucose	59
3.4.3. Influência do Estado Reprodutivo nas alterações de Glucose	59
3.4.4. Influência da Idade nas alterações de Glucose	60
3.4.5. Influência do Porte nas alterações de Glucose.....	60
3.4.6. Influência da Raça nas alterações de Glucose.....	61
3.5. Caracterização da Amostra relativa à Creatinina	61
3.5.1. Caracterização da amostra relativamente às alterações da Creatinina	61
3.5.2. Influência do Género nas alterações de Creatinina	62
3.5.3. Influência do Estado Reprodutivo nas alterações de Creatinina	62
3.5.4. Influência da Idade nas alterações de Creatinina	62
3.5.5. Influência do Porte nas alterações de Creatinina.....	63
3.5.6. Influência da Raça nas alterações de Creatinina.....	64
3.6. Caracterização da Amostra relativa à Ureia	64
3.6.1. Caracterização da Amostra relativamente às alterações de Ureia.....	64
3.6.2. Influência do Género nas alterações de Ureia.....	65

3.6.3. Influência do Estado Reprodutivo nas alterações de Ureia.....	65
3.6.4. Influência da Idade nas alterações de Ureia.....	66
3.6.5. Influência do Porte nas alterações de Ureia	66
3.6.6. Influência da Raça nas alterações de Ureia	67
3.7. Caracterização da Amostra relativa a doença subclínica.....	68
3.7.1. Carcaterização da amostra relativamente às alterações de ALT e presença de doença subclínica	68
3.7.2. Caracterização da amostra relativamente ás alterações de ALP e presença de doença subclínica.	69
3.7.3 Caracterização da amostra relativamente às alterações de Glucose e presença de doença subclínica	70
3.7.4. Caracterização da amostra relativamente às alterações de Creatinina e presença de doença subclínica	70
3.7.5. Caracterização da amostra relativamente às alterações de Ureia e presença de doença subclínica.	71
4 – DISCUSSÃO	72
5 – CONCLUSÃO	82
6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	I
ANEXO I.....	XII

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Nefrotoxinas e causas de insuficiência renal em cães.....	42
Tabela 2: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ALT e género.....	52
Tabela 3: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ALT, idade e porte...	54
Tabela 4: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ALP e género.....	56
Tabela 5: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ALP, idade e porte...	58
Tabela 6: Caracterização da amostra relativamente às alterações de glucose e género.....	59
Tabela 7: Caracterização da amostra relativamente às alterações de glucose, idade e porte.....	61
Tabela 8: Caracterização da amostra relativamente às alterações de creatinina e género...	62
Tabela 9: Caracterização da amostra relativamente às alterações de creatinina e estado reprodutivo.....	62
Tabela 10: Caracterização da amostra relativamente às alterações de creatinina, idade e porte.....	63
Tabela 11: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ureia e género.....	64
Tabela 12: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ureia, idade e porte.....	67

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Caracterização da amostra relativamente ao género.....	50
Figura 2: Caracterização da amostra relativamente ao estado reprodutivo em fêmeas.....	50
Figura 3: Caracterização da amostra relativamente ao estado reprodutivo em machos.....	50
Figura 4: Caracterização da amostra relativamente à idade.....	50
Figura 5: Caracterização da amostra relativamente ao porte.....	51
Figura 6: Caracterização da amostra relativamente à distribuição racial.. ..	51
Figura 7: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ALT	51
Figura 8: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ALT em cães inteiros.....	52
Figura 9: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ALT em cães esterilizados.....	52
Figura 10: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ALT em cães seniores.....	53
Figura 11: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ALT em cães geriátricos.....	53
Figura 12: Caracterização da amostra relativamente às raças com aumento da ALT.....	55
Figura 13: Caracterização da amostra relativamente às raças com diminuição da ALT.....	55
Figura 14: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ALP.....	55
Figura 15: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ALP em cães inteiros.....	57
Figura 16: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ALP em cães esterilizados.....	57
Figura 17: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ALP em cães seniores.....	57
Figura 18: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ALP em cães geriátricos.....	57
Figura 19: Caracterização da amostra relativamente às raças com aumento da ALP.....	59

Figura 20: Caracterização da amostra relativamente às alterações de glucose em cães inteiros.....	60
Figura 21: Caracterização da amostra relativamente às alterações de glucose em cães esterilizados.....	60
Figura 22: Caracterização da amostra relativamente às alterações de glucose em cães seniores.....	60
Figura 23: Caracterização da amostra relativamente às alterações de glucose em cães geriátricos.....	60
Figura 24: Caracterização da amostra relativamente às raças com aumento da glucos.....	61
Figura 25: Caracterização da amostra relativamente às alterações de creatinina em cães seniores.....	63
Figura 26: Caracterização da amostra relativamente às alterações de creatinina em cães geriátricos.....	64
Figura 27: Caracterização da amostra relativamente às raças com aumento da creatinina.....	63
Figura 28: Caracterização da amostra relativamente às raças com diminuição da creatinina.....	64
Figura 29: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ureia, género, e estado reprodutivo.....	65
Figura 30: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ureia em cães seniores.....	66
Figura 31: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ureia em cães geriátricos.....	66
Figura 32: Caracterização da amostra relativamente às raças com aumento da ureia	67
Figura 33: Caracterização da amostra relativamente às raças com diminuição da ureia	67
Figura 34: Caracterização da amostra relativamente à realização de exames complementares e repetição de análises.....	68
Figura 35: Caracterização da amostra relativamente a doença subclínica.....	68

Figura 36: Caracterização da amostra relativamente ao aumento da ALT e presença de doença subclínica.....	69
Figura 37: Caracterização da amostra relativamente ao aumento da ALP e presença de doença subclínica.....	69
Figura 38: Caracterização da amostra relativamente ao aumento de glucose e presença de doença subclínica.....	70
Figura 39: Caracterização da amostra relativamente ao aumento de creatinina e presença de doença subclínica.....	70
Figura 40: Caracterização da amostra relativamente à diminuição da creatinina e presença de doença subclínica.....	70
Figura 41: Caracterização da amostra relativamente ao aumento da ureia e presença de doença subclínica.....	71

1. INTRODUÇÃO

Os animais seniores representam cerca de 30% a 40% da população veterinária, percentagens que muito provavelmente vão aumentar com a progressão tecnológica e educacional (Metzger, 2005; Fortney, 2012).

Em medicina veterinária as análises sanguíneas são realizadas em grande escala com o objectivo de detectar alterações induzidas por condições de doença ou para rastreio em animais saudáveis (Comazzi *et al.*, 2004). Não há muitos estudos de larga escala que documentem os benefícios dos testes de rastreio na população canina clinicamente saudável e existe pouca informação na literatura veterinária sobre as vantagens dos rastreios laboratoriais pré-cirúrgicos ou geriátricos nos animais de companhia (Webb *et al.*, 2012).

Os veterinários contam com a capacidade dos proprietários de observar e reportar sinais clínicos relacionados com doenças geriátricas, mas muitas vezes estes não são capazes de reconhecer sinais básicos que sejam importantes transmitir ao médico veterinário (Davies, 2012), pelo que o *check-up* geriátrico é desejável e largamente recomendado (Hoskins, 2004; American Animal Hospital Association [AAHA], 2005; Davies 2012).

É estimado que aproximadamente 40% dos animais idosos num programa de rastreio geriátrico necessitem de mais testes de diagnóstico ou tratamentos e que os programas de saúde para geriátricos possam gerar até 35% do rendimento de um hospital (Fortney 2004; Davies, 2012).

Em medicina veterinária a área da geriatria tem vindo a crescer nos últimos anos e em Portugal foi até verificado um aumento de 6% nas consultas geriátricas face ao mesmo período do ano passado (Pinto, 2015).

1.1. O Envelhecimento

O envelhecimento é a acumulação de alterações progressivas no organismo associadas a/ou responsáveis por doença, diminuição da função fisiológica e morte (Fortney, 2004; Davies, 2010; Fortney 2012). Os declínios fisiológicos de longa duração nos principais sistemas do organismo levam à alteração na resposta dos animais ao stress, infecções e a várias substâncias (Harvey & Paddleford, 1999; Fortney, 2012). Várias teorias foram propostas para explicar os fenómenos do envelhecimento e muitas destas baseiam-se nos controlos genéticos como a mutação somática e nas teorias de regulação dos genes (Bellows *et al.*, 2015a). Outras teorias estudam o impacto das alterações temporais nos mecanismos homeostáticos de vários sistemas do organismo e acumulação de produtos causadores de lesão, secundários ao envelhecimento celular (Bellows *et al.*, 2015a; Butterwick, 2015). Por exemplo, a teoria do stress oxidativo postula que o envelhecimento está ligado ao gasto de energia e a danos celulares cumulativos causados por radicais livres. No entanto, nenhuma destas teorias por si só explica todas as alterações observadas no envelhecimento e muitas delas não são necessariamente exclusivas. Uma teoria mais convincente é que este fenómeno é multifacetado e influenciado pela genética e factores ambientais (Bellows *et al.*, 2015a).

A idade real do organismo é referida como idade cronológica e deve ser distinguida da idade biológica que corresponde à idade funcional relativa de cada sistema do organismo de cada individuo, sendo que animais com a mesma idade cronológica podem experimentar diferentes alterações (Fortney, 2010; Fortney, 2012; Davies, 2010). A taxa de declínio fisiológico e diminuição das reservas varia entre espécies, raças, tamanho em adulto, exposição a doenças, estado nutricional e mesmo entre animais da mesma ninhada (Laflamme, 2005; Fortney, 2010; Fortney, 2012; Bellows *et al.*, 2015a).

1.1.1. Efeitos no Metabolismo Basal

O envelhecimento resulta na diminuição da taxa do metabolismo basal e por isso os animais idosos apresentam diminuição dos níveis de actividade com aumento da percentagem de massa gorda no organismo (Laflamme, 2005; Metzger, 2005; Fortney, 2010; Baetge & Matthews, 2012). Estas alterações são importantes porque o incremento da condição corporal pode resultar no aumento da incidência de algumas doenças tais como diabetes, doença cardiovascular, respiratória ou ortopédica e até neoplasias (Laflamme, 2005; Metzger, 2005). A diminuição do metabolismo basal juntamente com a diminuição do output cardíaco, diminuição da vasoconstricção periférica e diminuição da massa gorda subcutânea tornam os animais idosos pouco susceptíveis a grandes alterações de temperatura, afectando o processo de termorregulação (Fortney, 2010; Baetge & Matthews, 2012).

1.1.2. Efeitos Imunológicos

A diminuição da imunidade celular e humoral estão grandemente relacionadas com o processo de envelhecimento e devem ser consideradas um factor importante para o aumento da morbilidade e mortalidade entre os animais geriátricos (Fortney, 2010). Os efeitos imunológicos da idade incluem diminuição da função fagocitária, resultando na diminuição da competência imunitária, apesar do número de linfócitos ser normal. A idade avançada está também associada com doenças imunomediadas como anemia hemolítica e trombocitopenia imunomediada (Metzger, 2005).

1.1.3. Efeitos no Sistema Renal

As alterações fisiológicas renais que acompanham o envelhecimento são diminuição do peso dos rins, diminuição da Taxa de Filtração Glomerular (TFG), atrofia tubular renal e diminuição do fluxo sanguíneo renal (Harvey & Paddleford, 1999; Metzger, 2005; Hughes, 2008; Fortney, 2010; Baetge & Matthews, 2012; Kukanich, 2012). Com a idade, a capacidade de concentrar a urina também diminui (Harvey & Paddleford, 1999; Fortney, 2010). O resultado destas alterações é a diminuição da reserva renal funcional o que torna o animal geriátrico muito menos tolerante a défices ou administração excessiva de fluidos (Harvey & Paddleford, 1999; Baetge & Matthews, 2012).

1.1.4. Efeitos no Sistema Hepático

Evidências em humanos e roedores indicam que o envelhecimento leva a alterações marcadas na estrutura e função hepáticas havendo diminuição do número de hepatócitos, aumento da fibrose hepática e diminuição da capacidade de desintoxicação, o que leva à perda das reservas funcionais do fígado (Metzger, 2005; Hughes, 2008; Joubert, 2007; Fortney, 2010; Bellows *et al.*, 2015a). O fígado em animais de idade avançada é caracterizado ainda pela diminuição do seu peso bem como do fluxo sanguíneo e da taxa de regeneração, sendo que todos estes factores estão relacionados com um maior risco de alterações hepáticas em geriátricos (Hoskins, 2004; Baetge & Matthews, 2012; Bellows *et al.*, 2015a). A infiltração por gordura e hiperplasia nodular são as lesões relacionadas com idade mais comuns no fígado canino e são ambas responsáveis por aumentos moderados da fosfatase alcalina (Fortney, 2010). A alteração da função hepática nos cães idosos pode levar a hipoproteïnemia, problemas de coagulação e maior susceptibilidade a hipoglicémia (Harvey & Paddleford, 1999; Baetge & Matthews, 2012).

1.1.5. Efeitos no Sistema Cardiovascular

A diminuição do output cardíaco e aumento da fibrose valvular com endocardiose valvular secundária são alguns efeitos no sistema cardíaco (Harvey & Paddleford, 1999; Metzger, 2005; Hughes, 2008; Fortney, 2010; Baetge & Matthews, 2012). Com a idade, diminuem também as respostas autonómicas (baroreflexos e vasoconstricção) que controlam

a frequência cardíaca e a pressão sanguínea fazendo com que os animais geriátricos não consigam compensar rapidamente a hipotensão causada pela perda de sangue ou administração de drogas vasodilatadoras (Harvey & Paddleford, 1999; Hughes, 2008; Baetge & Matthews, 2012). As alterações no sistema de condução tornam também estes animais mais propensos a arritmias (Harvey & Paddleford, 1999; Hughes, 2008; Baetge & Matthews, 2012).

1.1.6. Efeitos no Sistema Respiratório

A função respiratória diminui progressivamente à medida que o animal envelhece. Ocorre perda da força muscular respiratória e diminuição da elasticidade pulmonar (Harvey & Paddleford, 1999; Hughes, 2008; Fortney, 2010; Baetge & Matthews, 2012). Os reflexos protectores das vias aéreas podem também estar diminuídos (Harvey & Paddleford, 1999; Hughes, 2008).

1.2 Cães Seniores vs. Cães Geriátricos

A vida de um animal pode ser dividida em 4 fases: pediátrica, adulta, sénior (meia-idade) e geriátrica. Os anos sénior ou a meia-idade representam o período de transição entre os anos de adulto, relativamente saudáveis, e o período de idade tradicionalmente geriátrica, em que as doenças sérias relacionadas com o envelhecimento são significativamente mais prevalentes (Fortney, 2012).

Quando todas as raças são consideradas, a média de vida dos cães domésticos é aproximadamente 13 anos (Bellows *et al.*, 2015a; Butterwick, 2015). Apesar de o período exacto de cada fase poder ser argumentado para cada raça, geralmente é unânime que os gatos vivem mais tempo comparativamente aos cães e que as raças caninas pequenas vivem mais tempo do que as grandes (AAHA, 2005; Kukanich, 2012; Fortney, 2012; Butterwick, 2015).

O gráfico de analogia de idades entre humanos e animais de companhia (Anexo I) ajuda a clarificar a questão da longevidade tendo em conta o tamanho dos animais. Deste modo, podemos dividir as raças caninas em 8 grupos distintos tendo por base o seu peso e idade: (1) raça pequena e sénior (com pesos entre 0 a 9 Kg e idade entre 8 a 10 anos); (2) raça pequena e geriátrica (a partir dos 11 anos); (3) raça média e sénior (com peso entre 10 e 22 Kg e idade entre 7 e 9 anos); (4) raça média geriátrica (a partir dos 10 anos); (5) raça grande sénior (com pesos entre 23 e 54 Kg e idade entre 6 e 7 anos); (6) raça grande geriátrica (a partir dos 8 anos); (7) raça gigante sénior (com peso superior a 54 Kg e idade entre 5 e 6 anos); (8) raça gigante geriátrica (a partir dos 7 anos) (Fortney, 2012).

1.3. Check-up Geriátrico

No início dos anos 90 o conceito de programas de saúde para geriátricos começava a ser considerado em hospitais veterinários, contudo eram centrados na monitorização de doenças pré-existentes relacionadas com a idade e, nem os veterinários nem os donos dos animais, procuravam problemas prematuros ou subclínicos. O atendimento dirigido aos cães mais velhos explodiu em meados dos anos 90 quando a Pfizer Animal Health implementou o conceito de marketing em cuidados sénior. Este incluía programas de saúde para geriátricos e brochuras para educar os proprietários, ambos relacionados com a sua nova linha de produtos específica para seniores (Fortney, 2012).

1.3.1. Objectivos

O objectivo do rastreio geriátrico em animais saudáveis é estabelecer uma linha base de avaliação para comparações futuras e para detectar alterações subclínicas num período em que as intervenções preventivas e terapêuticas têm maior benefício (Hoskins & McCurnin, 1997; AAHA, 2005; Fortney, 2012). Este *check-up* permite a investigação prematura, diagnóstico e intervenção para alívio de dor, identificação de factores de risco e problemas que necessitem de monitorização, assim como fornecer um acompanhamento que melhore a qualidade de vida, atrase o estabelecimento de sinais clínicos e que possivelmente prolonguem a vida do animal (Metzger, 2005; Davies, 2012; Fortney, 2012). Além disso, também ajudam a aceder e monitorizar possíveis reacções à administração de substâncias e aceder aos riscos anestésicos do animal (Fortney, 2012).

Pode defender-se que a avaliação sénior em animais aparentemente saudáveis deva iniciar-se aos 7 anos de idade (Laflamme, 2005; Fortney, 2012). Os especialistas recomendam que cães nos últimos 25% da sua média de vida sejam submetidos a consultas de rotina e testes laboratoriais mínimos de 6 em 6 meses. Durante estas consultas deve ser recolhida anamnese e deve ser feito um exame físico completo (AAHA, 2005; Metzger, 2005; Fortney, 2012; Bellows *et al.*, 2015b).

1.3.2. Análises Bioquímicas em Rastreios Geriátricos

O período sénior sinaliza o início do declínio na condição física, função dos órgãos, função sensorial e mental e respostas imunitárias dos animais. É exactamente durante esta fase que seria apropriado a realização de consultas de rotina com testes de rastreio seleccionados de acordo com a idade avançada do animal. A recomendação de uma dieta sénior, o controlo de peso e a educação dos proprietários para os sintomas das doenças relacionadas com o envelhecimento também deveria ser feita nesta altura (Fortney, 2012).

Os dados laboratoriais são particularmente importantes na interpretação dos perfis dos animais geriátricos, pois são dados mais objectivos e sensíveis do que os sinais clínicos

ou achados do exame físico (Metzger & Rebar, 2012; Bellows, 2015b). A monitorização destes dados permitem ao veterinário detectar tendências nos parâmetros laboratoriais que podem ser os primeiros indicadores de doença. Por exemplo, vigiar animais geriátricos para alterações na ureia e creatinina pode fornecer o primeiro indício de diminuição da função renal, pois os aumentos podem ser significativos mesmo que os valores se mantenham no intervalo de referência (Metzger, 2005; Metzger, 2012). As análises bioquímicas mínimas em animais seniores aparentemente saudáveis são: ureia, creatinina, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, glucose, cálcio total, proteínas totais, albumina e bilirrubina (AAHA, 2005; Fortney, 2012; Metzger & Rebar, 2012; Bellows *et al.* 2015b).

1.3.3. O Papel dos Proprietários

Dois erros comuns que os proprietários de cães idosos fazem são: a incapacidade de detectarem alterações subtis na actividade ou rotinas dos seus animais e assumirem que nada pode ser feito em relação às doenças geriátricas (Fortney, 2012).

Os donos devem ser instruídos para notarem alterações no consumo de água, aumento ou diminuição de apetite, alterações de peso, diminuição ou aumento nos níveis de actividade, aparecimento ou variações em massas na pele, e também modificações de comportamento (Metzger, 2005; Fortney, 2012).

Um estudo online demonstrou que até donos conscientes e informados acerca da saúde animal podem não reconhecer a significância de sinais clínicos importantes comuns em doenças geriátricas. Neste estudo 30% dos participantes não considerou a polidipsia e perda de peso como sendo sinais suficientes para levar o cão ao veterinário e 15% não considerou a hematúria grave o suficiente para reportar ao veterinário (Davies, 2010).

1.4. Análises Bioquímicas

Em medicina humana é reconhecido que os limites de referência normais de alguns parâmetros podem ser diferentes em geriátricos quando comparados com jovens adultos saudáveis (Strasser *et al.*, 1993; Davies 2012). Além disso, vários factores podem influenciar o valor dos parâmetros bioquímicos como a espécie, raça, idade, género, ambiente, presença de doença e método utilizado na determinação do parâmetro bioquímico (Lowseth *et al.*, 1990; Harper *et al.*, 2003). Estas diferenças têm ainda de ser descritas de forma mais precisa em medicina veterinária, mas é importante ter noção de que os valores normais podem ser diferentes nos animais geriátricos saudáveis (Lowseth *et al.*, 1990; Harper *et al.*, 2003; Davies, 2010; Bellows *et al.*, 2015b). O essencial é que as análises bioquímicas mudam

continuamente ao longo da vida de um animal pelo que o rastreio para o estabelecimento de valores base para um individuo é uma boa prática (Davies, 2010).

1.4.1. Alanina Aminotransferase (ALT)

1.4.1.1. Fisiologia

A ALT é uma enzima citosólica, de escape, encontrada primariamente nos hepatócitos e a sua semi-vida no soro de cães é de aproximadamente 2,5 dias (Reyers, 2005; Webster, 2005; Cooper & Webster, 2006; Lassen, 2006b; Steiner, 2006; Metzger & Rebar, 2012). Esta enzima é catalisadora de uma reacção que resulta na desaminação da alanina com produção de piruvato que entra posteriormente no ciclo de Krebs ou na gluconeogénese (Reyers, 2005; Center, 2007; Miyazaki *et al.*, 2009; Chapman & Hostuth, 2013).

A ALT é também encontrada nas células musculares cardíacas e esqueléticas (Valentine *et al.*, 1990; Miyazaki *et al.*, 2009; Center, 2012; Chapman & Hostuth, 2013), células epiteliais renais (Miyazaki *et al.*, 2009; Center, 2012; Chapman & Hostuth, 2013), pâncreas, gordura e cérebro (Miyazaki *et al.*, 2009).

A localização das transaminases na fracção citosólica do hepatócito permite a libertação imediata das enzimas, mesmo com alterações ligeiras da permeabilidade da membrana hepatocelular (Cooper & Webster, 2006; Lassen, 2006b; Center, 2007; Twedt, 2007; Miyazaki *et al.*, 2009; Center, 2012). A fuga indiscriminada limita o valor diagnóstico destas enzimas para diferenciação de alterações da membrana reversíveis ou irreversíveis, contudo, a magnitude da actividade enzimática parece correlacionar-se com o número de células envolvidas (Reyer, 2005; Cooper & Webster, 2006; Center, 2007; Twedt, 2007; Rebar, 2008a; Watson & Bunch, 2009; Center, 2012; Metzger & Rebar, 2012). Quando existe dano hepático, a ALT escapa para a corrente sanguínea em grandes quantidades e em geral o pico da elevação ocorre cerca de 48h após o dano. Elevações contínuas ou progressivas indicam que existe dano hepático persistente (Rebar, 2008a; Metzger & Rebar, 2012).

A avaliação completa das alterações das enzimas hepáticas têm que levar em consideração vários factores: (1) padrão predominante da alteração enzimática (enzimas de escape ou colestáticas), (2) magnitude da elevação enzimática tendo em conta os intervalos de referência normais (aumentos leves quando valores até 5 vezes o valor do limite superior de referência; aumentos moderados quando os valores são 5 a 10 vezes o valor do limite superior de referência; ou aumentos marcados quando valores maiores do que 10 vezes o limite superior de referência), (3) a taxa de mudança (aumento ou resolução) e (4) a natureza da alteração (flutuação ou aumento ou diminuição progressivos) (Center, 2007; Watson & Bunch, 2009; Center, 2012).

1.4.1.2. Indicações, Vantagens e Desvantagens

As indicações para a realização desta análise bioquímica são doença sistémica incluindo perda de peso, hepatomegália, vômitos, diarreia, icterícia, ascite, depressão e anorexia, mas também como procedimento de rastreio de doença hepática em qualquer indivíduo com doença não diagnosticada. Em animais com hepatite crónica está também indicada a determinação da ALT periódica para monitorização da doença (Willard & Twedt, 2004; Cooper & Webster, 2006).

A vantagem da utilização desta enzima hepática reside no facto de ela ser específica para o fígado, sendo considerada um indicador de lesão hepática mais sensível do que os testes de função hepática. Contudo, as suas limitações para diferenciar várias doenças hepáticas e na determinação de doenças secundárias (sem envolvimento hepático) são as suas principais desvantagens (Bain, 2003; Willard & Twedt, 2004; Cooper & Webster, 2006; Center, 2007; Center, 2012).

1.4.1.3. Aumento da ALT

Os aumentos mais pronunciados da ALT são vistos na necrose hepatocelular aguda e inflamação hepática, sendo a magnitude do seu aumento proporcional ao número de hepatócitos lesados (Webster, 2005; Cooper & Webster, 2006; Center, 2007; Rebar, 2008a; Center, 2012; Metzger & Rebar, 2012).

Após necrose hepatocelular aguda severa, a ALT aumenta marcadamente dentro de 24 a 48 horas, alcançando os valores mais altos durante os primeiros 5 dias após o dano (Center, 2007; Rebar, 2008a; Center, 2012). Um decréscimo de 50% na determinação subsequente da ALT, após 2 ou 3 dias é considerado um sinal de bom prognóstico (Webster, 2005). Se houver resolução do problema, a ALT gradualmente diminui para os seus valores normais num intervalo de 2 a 3 semanas (Center, 2007; Center, 2012).

A necrose hepática aguda, causada pela hepatite infecciosa canina, provoca um aumento da ALT crónico e constante, podendo mesmo desenvolver-se hepatite crónica se o animal não conseguir eliminar totalmente o vírus. Em comparação, os aumentos provocados por toxinas causam aumento, pico e normalização da ALT mais cedo do que o observado na infecção viral (Center, 2007; Center, 2012).

A hepatite crónica (HC) é um termo não específico utilizado para descrever um grupo de doenças inflamatórias e necrosantes do fígado com etiologias e histórias clínicas variáveis (Watson, 2004; Bexfield *et al.*, 2012; Metzger & Rebar, 2012). A etiologia na maioria dos casos de HC permanece desconhecida sendo alguns exemplos: adenovírus canino, leptospirose, helicobacter spp, várias toxinas bem como fármacos (Bexfield *et al.*, 2012). Nas fases activas da HC, grandes números de hepatócitos podem estar lesados e a ALT pode estar bastante

aumentada (Watson, 2004; Metzger & Rebar, 2012). À medida que a doença progride para uma fase crónica a ALT diminui ao mesmo tempo que os hepatócitos danificados se perdem. Numa fase terminal, quando a cirrose já está presente, os níveis da ALT podem mesmo estar dentro dos intervalos normais como resultado da massa hepática reduzida (Bain, 2003; Watson & Bunch, 2009b; Metzger & Rebar, 2012).

Causas comuns de aumento leve das concentrações da ALT incluem perfusão hepática diminuída, trauma espontâneo e cirúrgico, cirrose, colangite, colangiohepatite, obstrução biliar aguda, necrose hepática, sepsis e fármacos (Willard & Twedt, 2004). O aumento da ALT na pancreatite pode ocorrer como resultado da isquemia hepática ou dos efeitos tóxicos dos produtos absorvidos pelo sangue portal (Bounous, 2003; Willard & Twedt, 2004).

A elevação da ALT é comum na diabetes devido a dano hepatocelular secundário a alterações no metabolismo da gordura (Metzger & Rebar, 2012; Liu *et al.*, 2014). Alterações da gordura nos hepatócitos resultam na libertação de ácidos gordos provenientes do tecido adiposo, influxo destes ácidos gordos para os hepatócitos e incorporação dos mesmos ácidos gordos em triglicéridos (Lassen, 2006a).

Em animais com hiperadrenocorticismo, uma doença comum nos cães geriátricos, a ALT pode estar aumentada e é normalmente atribuída ao desenvolvimento de hepatopatia (Gilon & Graves, 2011; Metzger & Rebar, 2012).

A ALT pode ainda estar aumentada em neoplasias hepáticas primárias ou metastáticas, havendo um aumento leve a moderado desta enzima em 70% a 80% dos cães com carcinoma hepatocelular ou do ducto biliar (Willard & Twedt, 2004; Webster, 2005, Cooper & Webster, 2006; Center, 2007).

Vários estudos, demonstraram também a elevação leve a moderada da actividade da ALT, sem evidência histológica ou bioquímica de dano hepático, em conjunto com as actividades elevadas da creatina quinase (músculo-específica) e AST. Estas alterações podem ser verificadas em lesões musculares como necrose ou miosites (Valentine *et al.*, 1990; Nathwani *et al.*, 2005; Cooper & Webster, 2006; Watson & Bunch, 2009; Center, 2012; Chapman & Hostuth, 2013).

O exercício físico intenso também já foi associado a elevações da ALT (Nathwani *et al.*, 2005; McKenzie *et al.*, 2007; Center, 2012; Liu *et al.*, 2014).

Após a identificação de um aumento da ALT, muitos factores devem ser considerados. Se não existirem mais evidências de doença deve ser feita monitorização

periódica desta enzima, pois pode ser o primeiro sinal detectável de doença hepática significativa (Willard & Twedt, 2004).

1.4.1.4. Diminuição da ALT

A diminuição da actividade enzimática da ALT pode representar escassez de hepatócitos viáveis na doença hepática crónica (Bain, 2003; Center, 2007; Watson & Bunch, 2009b; Metzger & Rebar, 2012). Toxicidade severa e supressão da síntese da transaminase induzida por toxinas (microcistina e aflatoxina) podem também ser causas de diminuição desta enzima (Center, 2007).

1.4.1.5. Influência de Medicções

Os fármacos que causam lesão hepática podem causar aumento da ALT. A lista de todas as substâncias suspeitas de causar dano hepático é extensa e inclui muitas drogas que são seguras na maioria dos animais (Willard & Twedt, 2004). A administração de corticoesteróides e fenobarbital, em cães, resulta em aumentos moderados mas em alguns indivíduos estes aumentos aproximam-se dos valores provocados pelos danos hepatocelulares agudos (Webster, 2005; Cooper & Webster, 2006; Watson & Bunch, 2009; Center, 2012). O aumento da ALT causado pelos glucocorticoides é menos marcado do que o verificado na ALP (Webster, 2005; Cooper & Webster, 2006; Watson & Bunch, 2009).

As sulfonamidas podem provocar necrose hepatocelular, colestase ou ambas, levando ao aumento da ALT (Trepanier, 2013). O carprofeno, apesar de ser bem tolerado pela maioria dos cães, também foi associado com necrose hepática aguda, sendo causador de aumentos marcados da ALT (Raekallio *et al.*, 2006; Trepanier, 2013).

1.4.1.6. Influência da Idade

Lowseth *et al.* verificou aumento significativo da ALT, em Beagles, até aos 12 anos e posterior diminuição para valores semelhantes aos encontrados em jovens adultos, por volta dos 14 anos. Como a ALT está presente no citoplasma de muitas células do organismo pensou-se que este aumento poderia estar relacionado com um período crítico de morte celular (Lowseth *et al.* 1990). Por outro lado, Strasser *et al.* (1993) não identificou nenhuma alteração da ALT com a idade nas raças Beagle e Pastor Alemão.

Aumentos da ALT com a idade foram ainda detectados em Labradores, chegando a 2 a 4 vezes os valores de referência (Harper *et al.*, 2003; Bellows *et al.*, 2015b).

Em humanos foi observada uma relação entre a idade e as concentrações de ALT sob a forma de curva invertida com o pico da ALT a surgir por volta dos 40 a 55 anos, voltando novamente a decrescer. Verificou-se também, que no Homem, os machos apresentam valores mais elevados do que as fêmeas (Liu *et al.*, 2014).

1.4.2. Fosfatase Alcalina (ALP)

1.4.2.1. Fisiologia

A ALP é uma enzima de indução ligada às membranas que não é libertada com o aumento da permeabilidade membranar ou necrose hepatocelular (Bain, 2003; Cooper & Webster, 2006; Twedt, 2007; Rebar, 2008a; Watson & Bunch, 2009; Metzger & Rebar, 2012). O aumento deste parâmetro é o resultado de indução enzimática normalmente secundariamente a colestase, fármacos ou efeitos hormonais (Bain, 2003; Twedt, 2007; Rebar, 2008a). Por essa razão, a elevação da sua actividade desenvolve-se mais lentamente do que as enzimas de escape, sendo necessários alguns dias até ser detectada (Lassen, 2006b; Center, 2007; Center, 2012).

A ALP é sintetizada no fígado, osteoblastos, epitélio intestinal, epitélio renal e placenta, contudo, a maioria da actividade enzimática origina-se do fígado. A semi-vida da ALP intestinal, renal e placentária é de 6 minutos no cão e por isso não são consideradas responsáveis pelos aumentos desta enzima (Gaskill *et al.*, 2004; Lassen, 2006b; Center, 2007; Fernandez & Kidney, 2007; Twedt, 2007; Watson & Bunch, 2009; Center, 2012; Metzger & Rebar, 2012).

A ALP óssea (B-ALP) contribui para um terço da ALP total, podendo provocar a elevação moderada desta enzima em situações de aumento da actividade osteoblástica associada ao crescimento ósseo em animais jovens ou em condições patológicas como osteomielite ou osteossarcoma (Webster, 2005; Cooper & Webster, 2006; Center, 2007; Fernandez & Kidney, 2007; Twedt, 2007; Center, 2012).

Além da B-ALP, existem duas isoenzimas que contribuem para o aumento da ALP canina, uma delas hepática (L-ALP) e outra induzida por glucocorticoides (G-ALP) (Ginel *et al.*, 2002; Gaskill *et al.*, 2004; Webster, 2005; Nestor *et al.*, 2006; Fernandez & Kidney, 2007; Center, 2012). A L-ALP é produzida nos hepatócitos e induzida pelo aumento da pressão biliar. O refluxo da L-ALP para o plasma ocorre em situações de nova síntese hepática, dano canicular, colestase e solubilização das proteínas da membrana pela acção detergente dos ácidos biliares. As semi-vidas da L-ALP e G-ALP são 72 horas no cão (Reyer, 2005; Lassen, 2006b; Center, 2007; Fernandez & Kidney, 2007).

Tal como na ALT, a magnitude do aumento da ALP não se relaciona com a gravidade ou prognóstico da doença (Willard & Twedt, 2004). Além disso, quando é feita a avaliação desta enzima devem ter-se em consideração os mesmos factores descritos anteriormente para a ALT (Center, 2007; Watson & Bunch, 2009).

1.4.2.2. Indicações, Vantagens e Desvantagens

A determinação das concentrações da ALP está normalmente indicada quando existe doença sistémica incluindo perda de peso, hepatomegalia, vômito, diarreia, ascite, icterícia, depressão ou anorexia mas também como rastreio de doenças hepáticas e hiperadrenocorticismismo (Willard & Twedt, 2004).

A grande vantagem da ALP é a sua utilidade na avaliação de doenças colestáticas subtis sendo um indicador sensível e verificando-se o seu aumento mesmo antes de se desenvolver hiperbilirrubinemia. Contudo, não permite distinguir colestase intra-hepática de extra-hepática (Bain, 2003; Willard & Twedt, 2004; Center, 2007). A sua principal desvantagem é o facto de ser a enzima hepática com menor especificidade devido às influências que os corticoesteróides, lesões ósseas e a actividade osteoblastica em animais jovens têm sobre a mesma (Willard & Twedt, 2004; Center, 2007; Fernandez & Kidney, 2007).

1.4.2.3. Aumento da ALP

O aumento da ALP em cães é a alteração bioquímica mais comum nos perfis de rotina. Apesar de ser um indicador sensível de doença hepatobiliar é a enzima hepática com menor especificidade. Este facto resulta da presença de várias isoenzimas e da sua sensibilidade única à indução por substâncias (Webster, 2005; Cooper & Webster, 2006; Center, 2007; Gilon & Graves, 2011; Center, 2012).

Elevações para duas a três vezes os valores do limite superior são consideradas inespecíficas em cães, e elevações iguais ou superiores a quatro vezes os valores normais são consideradas indicativas de colestase ou consequência da elevação da isoenzima da ALP induzida por esteroides. Estes diagnósticos podem ser diferenciados pela investigação de indicadores secundários de colestase (urina e bilirrubina do soro) e pela presença de linfopenia no hemograma (secundária a administração de glucocorticoides) (Metzger & Rebar, 2012).

Os aumentos mais notáveis da ALP são encontrados em desordens colestáticas difusas ou focais, carcinoma hepatocelular massivo, hepatite crónica e necrose hepática ou em animais tratados com glucocorticoides (Webster, 2005; Center, 2007; Fernandez & Kidney, 2007; Center, 2012). A colestase pode resultar de obstrução física do fluxo biliar (inflamação, infecção, colelitíase, neoplasia) ou de alterações metabólicas (hepatotoxicidade, sepsis, defeitos hereditários na excreção biliar). Esta obstrução por sua vez pode também causar dano hepatocelular devido à retenção de ácidos biliares que possuem uma acção detergente nas células da membrana (Bain, 2003; Willard & Twedt, 2004). Doenças que envolvam dilatação dos hepatócitos, como lipidose ou inflamação do parênquima hepático, podem obstruir o canalículo biliar e também provocar aumento da ALP (Bain, 2003; Lassen, 2006b).

Após necrose hepática aguda severa, a ALP aumenta levemente e depois diminui gradualmente ao longo de 2 a 3 semanas. Actividades constantemente aumentadas da ALP frequentemente relacionam-se com hiperplasia biliar epitelial associada a processos proliferativos de reparação que ocorrem após necrose (Center, 2007; Center, 2012).

Na HC a ALP aumenta ao longo do tempo como resultado da colestase progressiva, secundária à cicatrização hepática, e os valores podem subir até cinco vezes os valores normais. As elevações de ALP não ocorrem necessariamente em conjunto com as elevações da ALT, muitas vezes o dano hepatocelular regride e os níveis de ALT já retornaram ao normal na altura em que são visíveis as elevações de ALP (Metzger & Rebar, 2012).

Em cães a inflamação hepática primária assim como infecções sistémicas e exposição a esteroides podem induzir hepatopatia vacuolar (HV). Quando severa, a HV tem um efeito colestático, causando compressão canicular (Center, 2012). A HV é comum em cães com hiperadrenocorticismismo mas não é específica (Gilon & Graves, 2011).

As principais causas de aumentos leves da ALP em cães são doença hepatobiliar, hiperadrenocorticismismo e terapia com glucocorticoides ou anticonvulsivos (Willard & Twedt, 2004). O tratamento com corticosteroides aumenta inicialmente a L-ALP, enquanto a G-ALP vai aumentando gradualmente tornando-se posteriormente o tipo de ALP predominante e, após descontinuação do tratamento, a sua actividade pode manter-se elevada durante semanas a meses (Ginel *et al.*, 2002; Bain, 2003; Center, 2007). Como o aumento da G-ALP pode ocorrer em várias doenças crónicas em cães a sua especificidade igualmente é reduzida (Gaskill *et al.*, 2004; Cooper & Webster, 2006; Lassen, 2006b, Center, 2007; Fernandez & Kidney, 2007; Twedt, 2007; Watson & Bunch, 2009; Center, 2012; Chapman & Hostuth, 2013).

O aumento da ALP é a alteração mais comum em cães com hiperadrenocorticismismo estando presente em cerca de 90% dos animais com esta doença. Elevações marcadas são comuns mas não existe correlação entre o grau de elevação e a severidade da doença, resposta ao tratamento e prognóstico. Uma concentração normal de ALP não deve ser utilizada para excluir o diagnóstico de hiperadrenocorticismismo num animal com sinais clínicos compatíveis já que cerca de 30% dos cães com esta doença apresentam ALP normal. Se não existirem sinais clínicos de hiperadrenocorticismismo então o diagnóstico de hiperplasia nodular hepática é muito mais provável, não sendo necessários exames complementares (Gilon & Graves, 2011). A hiperplasia nodular hepática, está presente em cerca de 70% dos cães com idade superior a 14 anos e resulta em aumentos leves desta enzima (Fortney, 2010; Gilon & Graves, 2011).

O hipotireoidismo em cães pode estar associado com aumentos da ALP sendo que a sua causa permanece desconhecida. Em humanos com hipotireoidismo existe uma disfunção hepática implicada neste processo, contudo em medicina veterinária não existe unanimidade em relação à origem da ALP (excesso de córticos ou indução enzimática) (Fernandez & Kidney, 2007).

Outras doenças relacionadas com aumento da ALP são a diabetes e a pancreatite. Na diabetes ocorre dilatação dos hepatócitos pela lipidose que leva a colestase intrahepática secundária, e elevação da ALP (Fernandez & Kidney, 2007; Metzger & Rebar, 2012). Também a G-ALP pode ter um papel importante no aumento desta enzima hepática em cães diabéticos, muito provavelmente devido a stress (Fernandez & Kidney, 2007). Na pancreatite, o aumento da ALP pode também resultar da colestase secundária à lipidose hepatocelular e à compressão dos canalículos biliares ou obstrução do ducto biliar extra-hepático como consequência da inflamação decorrente da necrose pancreática (Bounous, 2003; Fernandez & Kidney, 2007).

Além do crescimento em animais jovens, a B-ALP também predomina em situações de cicatrização óssea e hiperparatireoidismo (primário ou secundário) normalmente resultando em aumentos muito localizados e leves da ALP como consequência do aumento da actividade osteoblástica (Lassen, 2006b; Center, 2007; Fernandez & Kidney, 2007; Center, 2012).

O aumento da ALP pode ocorrer ainda secundariamente a várias neoplasias. Neoplasias ósseas resultam no aumento da ALP secundária à produção pelos osteoblastos (Karayannopoulou *et al.*, 2006; Lassen, 2006b; Center, 2007; Fernandez & Kidney, 2007; Twedt, 2007). Também neoplasias primárias ou metastáticas do fígado ou sistema biliar podem provocar colestase e consequente aumento da actividade desta enzima (Lassen, 2006b; Center, 2007; Fernandez & Kidney, 2007; Twedt, 2007). Tumores da pituitária ou adrenais levam ao aumento dos glucocorticoides e por esse motivo aumento da produção da ALP. (Lassen, 2006b) O adenocarcinoma mamário provoca igualmente aumento da ALP (Karayannopoulou *et al.*, 2006; Lassen, 2006b, Center, 2007; Fernandez & Kidney, 2007; Center, 2012). Num estudo realizado em cães com neoplasias mamárias, foi documentado aumento de todas as isoenzimas da ALP, tendo sido o aumento da G-ALP mais marcado em animais com idades superiores a 7 anos (Karayannopoulou *et al.*, 2006). Também o carcinoma das células escamosas e hemangiossarcoma são neoplasias associadas com aumento da ALP, possivelmente devido à G-ALP. Por estes motivos as neoplasias devem ser sempre consideradas em animais velhos com aumentos inexplicáveis de ALP, contudo, deve ter-se em conta que a doença hepática subclínica é comum nestes animais e pode igualmente levar ao aumento da actividade enzimática (Lassen, 2006b).

Dada a grande variedade de doenças que podem estar associadas com aumentos da ALP devem ser descartadas doenças sistêmicas antes de se prosseguir para meios de diagnóstico mais invasivos como biopsias hepáticas (Chapman & Hostutther, 2013). Se não existir explicação para o aumento das enzimas hepáticas existem duas hipóteses de intervenção: iniciar uma avaliação diagnóstica do animal começando pela determinação de ácidos biliares ou re-avaliar as enzimas hepáticas até 4 a 6 semanas após a medição inicial (Twedt, 2007).

1.4.2.4. Influência de Medicações

Os fármacos que podem aumentar as concentrações da ALP são quaisquer substâncias que causem indução das enzimas hepáticas ou colestase. Em cães os glucocorticoides e os anticonvulsivos normalmente aumentam a ALP, mas outras substâncias são menos consistentes (Willard & Twedt, 2004; Center, 2007; Twedt, 2007; Watson & Bunch, 2009; Center, 2012).

A actividade da ALP induzida por anticonvulsivos causa aumentos até 2 a 6 vezes os valores normais, no entanto, dependendo da dose e combinação de substâncias utilizadas podem ser observados valores mais marcados (Center, 2007; Trepanier. 2013). É ainda pouco claro se o aumento da ALP é provocado por indução enzimática, hepatotoxicidade ou uma combinação de ambos (Fernandez & Kidney, 2007). Um estudo realizado em cães submetidos a tratamento com fenobarbital revelou que todas as isoenzimas da ALP sofriam aumento, sendo por isso a determinação das diversas isoenzimas pouco útil para diferenciar esta situação de outras causas de aumento da ALP (Gaskill *et al.*, 2004).

Os níveis aumentados de glucocorticoides em circulação causam dilatação hepatocelular com degeneração vacuolar que se denomina HV. Esta hepatopatia consiste na acumulação de glicogénio e dilatação dos hepatócitos que podem comprimir os canalículos biliares e promover a colestase. Por sua vez a colestase causa aumento da permeabilidade membranar devido ao efeito detergente dos ácidos biliares nas membranas. Estes mecanismos promovem o aumento drástico da ALP e o aumento moderado da ALT (Bain, 2003; Joubert, 2007; Fernandez & Kidney, 2007; Metzger & Rebar, 2012). A duração da elevação da ALP provocada por glucocorticoides depende principalmente na duração e dosagem do tratamento instituído (Ginel *et al.*, 2002; Fernandez & Kidney, 2007; Center, 2012).

As sulfonamidas podem provocar necrose hepatocelular, colestase ou ambas, levando ao aumento da ALP (Trepanier. 2013).

1.4.2.5. Influência da Idade

Ao longo da vida o perfil das isoenzimas da ALP vão mudando de forma contínua e foram encontradas diferenças nas proporções da B-ALP, G-ALP e L-ALP em cães com o aumento da idade. A B-ALP é a isoenzima predominante em animais jovens, correspondendo a cerca de 96% da ALP total, reduzindo em cães de meia-idade e continuando a ter um papel significativo na ALP total de cães idosos. Também a G-ALP corresponde a uma proporção mais elevada da ALP total em cães velhos comparativamente a jovens e de meia-idade, que pode ser devido ao stress e a hipercortisolismo. Apesar disso a L-ALP continua a ser a isoenzima predominante em cães de meia-idade e idosos (Fernandez & Kidney, 2007).

Lowseth *et al.* (1990) tal como Harper *et al.* (2003) não encontraram alterações significativas da ALP com o envelhecimento. No entanto, a Iams Company Pet Health and Nutrition Center detectou aumentos da ALP em Beagles e Labradores, seniores e geriátricos, saudáveis (Bellows *et al.*, 2015b).

Também Nestor *et al.* (2006) documentou aumento da ALP em Scottish Terriers com o aumento da idade, facto que também já foi verificado em alguns humanos mas cujas causas ainda não são totalmente entendidas.

1.4.3. Glucose

1.4.3.1. Fisiologia

A glucose deriva de três fontes: absorção intestinal, produção hepática e produção renal (Lassen, 2006a; Specht *et al.*, 2011). O fígado tem um papel muito importante na homeostase da glucose, sendo responsável pela glicogenólise e gluconeogénese (Lassen, 2006a; Rojas & Schwartz, 2014). A glicogenólise corresponde à degradação do glicogénio a glucose e é promovida por vários factores entre eles as catecolaminas e o glucagon (Evans & Duncan, 2003; Specht *et al.*, 2011; Ramnanan *et al.*, 2011). Já a gluconeogénese corresponde à síntese de glucose a partir de aminoácidos e gordura sendo estimulada pelos corticoesteróides, glucagon e hormonas de crescimento (Evans & Duncan, 2003; Specht *et al.*, 2011; Rojas & Schwartz, 2014).

Após a refeição, os nutrientes são absorvidos no tracto gastrointestinal passando pela veia porta antes de seguirem para a circulação sistémica (Lassen, 2006a; Rojas & Schwartz, 2014). O fígado é por isso um factor determinante na tolerância à glucose oral já que remove e armazena a glucose ingerida e reduz simultaneamente a sua libertação para a circulação. Pelo contrário, quando os alimentos deixam de ser absorvidos no tracto gastrointestinal, aumenta a produção da glucose hepática de forma a cobrir as necessidades do organismo e evitar a hipoglicémia (Rojas & Schwartz, 2014). A regulação da glucose depende de muitas

variáveis incluindo hora da última refeição, influências hormonais e a sua utilização pelos tecidos periféricos como o músculo-esquelético. O equilíbrio entre a absorção da glucose, produção de insulina e antagonistas da insulina mantêm as concentrações de glucose apropriadas em animais saudáveis (Evans & Duncan, 2003; Lassen., 2006a).

4.3.1.1. Glucagon

O glucagon é um antagonista da insulina excretado das células alfa das ilhotas pancreáticas que aumenta a glucose pela estimulação da gluconeogénese e da glicogenólise hepáticas (Lassen, 2006a; Schaer, 2010; Taborsky, 2010; Ramnanan *et al.*, 2011; Rojas & Schwartz, 2014). Os seus efeitos na mobilização dos substratos da gluconeogénese a partir dos muculos e gordura são reduzidos e por isso a gluconeogénese hepática não é acompanhada pelo aumento da chegada dos seus precursores ao fígado (McGuinness, 2005; Ramnanan *et al.*, 2011). Apenas em situações de jejum prolongado ocorre a mobilização dos precursores necessários para ocorrer gluconeogénese significativa (Taborsky, 2010). Assim, o glucagon é principalmente responsável pela estimulação da glicogenólise (Evans & Duncan, 2003; McGuinness, 2005; Rivera *et al.*, 2010; Taborsky, 2010; Ramnanan *et al.*, 2011).

Além do seu efeito no fígado, o glucagon inibe a afinidade insulina-receptor e também a acção da insulina (Lassen, 2006a). Funciona ainda como defesa primária do organismo quando ocorrem hipoglicémias, quer seja por jejum, exercício físico ou causas iatrogénicas (Taborsky, 2010; Rivera *et al.*, 2010; Ramnanan *et al.*, 2011).

Em situações de stress como sepsis, inflamação, trauma ou queimaduras ocorre aumento do glucagon juntamente com hiperglicemia (McGuinness, 2005; Ramnanan *et al.*, 2011).

4.3.1.2. Insulina

A insulina é excretada das células beta e diminui a glucose do sangue promovendo a captação de glucose pelo fígado, músculo-esquelético e gordura, inibindo a gluconeogénese no fígado e promovendo a formação e armazenamento de glicogénio hepático (Evans & Duncan, 2003; Lassen ,2006a; Rojas & Schwartz, 2014). Em jejum ou com exercício físico ocorre diminuição das concentrações da glucose e nessas situações verifica-se aumento do glucagon, ao mesmo tempo que ocorre diminuição das concentrações de insulina (Flattem *et al.*, 2001; Schaer, 2010; Ramnanan *et al.*, 2011; Rojas & Schwartz, 2014). Para explicar a regulação da produção da glucose pelo fígado através da acção da insulina foram propostos vários mecanismos: (1) inibição da excreção de glucagon pelas células alfa, (2) diminuição da disponibilidade dos precursores da gluconeogénese (através da inibição da lipólise e proteólise) e (3) modulação do *input* neuronal hepático através da ação da insulina no sistema nervoso central (Flattem *et al.*, 2001; Rivera *et al.*, 2010; Rojas & Schwartz, 2014).

A resistência à insulina é uma condição que ocorre quando concentrações normais de insulina são insuficientes para produzir uma resposta normal por parte das células adiposas, musculares e fígado. Esta resistência diminui a captação da glucose pelas células musculares, ao mesmo tempo que impede a síntese de glicogénio, resultando na falha da inibição da produção de glucose pelo fígado (Fukuta *et al.*, 2012).

4.3.1.3. Catecolaminas, Cortisol e Hormona de Crescimento

Em resposta à hipoglicémia além do glucagon verifica-se também a libertação de catecolaminas, cortisol e hormona de crescimento (Hess, 2010; Rivera *et al.*, 2010; Schaer, 2010). As catecolaminas são libertadas como resposta a medo, excitação e esforço muscular, promovendo a glicogenólise nos hepatócitos e miócitos (Evans & Duncan, 2003; Schaer, 2010). Estas tornam-se um ponto-chave para aumentar a glucose em hipoglicémias prolongadas e este aumento ocorre pela gluconeogénese secundária aos seus efeitos no músculo (produção de lactato) e tecido adiposo (produção de glicerol e ácidos gordos) (McGuinness, 2005; Ramnanan *et al.*, 2011). Além da glicogenólise as catecolaminas inibem ainda a excreção e a acção da insulina e estimulam a excreção de glucagon (Flattem *et al.*, 2001; Lassen, 2006a; Hoenig, 2014). A hormona de crescimento por sua vez aumenta a glucose sanguínea através da inibição da captação da glucose (mediada pela insulina) pelos hepatócitos, células musculares e adiposas e aumentando a produção hepática da glucose (Lassen, 2006a; Schaer, 2010; Mared *et al.*, 2012). Promove ainda a lipólise e a cetogenese. (Schaer, 2010). O cortisol actua pela promoção da gluconeogénese (Schaer, 2010).

1.4.3.2. Indicações, Vantagens e Desvantagens

A medição das concentrações de glucose está normalmente indicada em animais com Poliúria/Polidipsia (PU/PD), fraqueza, coma, alterações de comportamento ou convulsões. Deve também ser determinada em indivíduos com insuficiência hepática ou insuficiência adrenal conhecidas, sepsis severa, neoplasia pancreática e glicosúria ou naqueles submetidos a administração de insulina ou nutrição parenteral total (Nelson *et al.*, 2004).

A principal vantagem deste teste é a sua fácil execução e rápida disponibilidade, sendo a sua desvantagem a insensibilidade (medição única) e por essa razão pode ser incapaz de detectar alterações que causem hipoglicémia significativa (Nelson *et al.*, 2004). Além disso, o clínico deve separar rapidamente o soro das células sanguíneas para evitar artefactos (Evans & Duncan, 2003; Nelson *et al.*, 2004; Forsyth, 2008; Schaer, 2008).

1.4.3.3. Hiperglicemia

A glucose no sangue aumenta 2-4 horas após a refeição e esta causa de hiperglicemia pode ser eliminada se for feito um jejum de 12 horas (Lassen, 2006a). Em animais com

doença hepática a hiperglicemia pós-prandial pode ser prolongada devido à diminuição da glicogénese secundária à redução da massa hepática funcional (Lassen, 2006a, Rebar, 2008a).

Uma causa comum de hiperglicemia é a Diabetes Mellitus (DM) (Nelson, 2005; Nelson, 2009; Mattin *et al.*, 2014). Na diabetes a hiperglicemia em jejum está presente e é muitas vezes marcada (Metzger & Rebar, 2012). A DM é normalmente diagnosticada em cães com idades entre os 5 e 12 anos, apesar de terem sido reportados alguns casos de DM familiar em cães jovens. É considerado que as fêmeas têm maior risco de desenvolver DM, mas a associação entre DM e estado reprodutivo dos animais varia entre estudos (Mattin *et al.*, 2014).

Como referido, a produção excessiva de cortisol em resposta à dor, extremos de temperatura corporal e outros eventos stressantes podem levar a hiperglicemia (Evans & Duncan, 2003; Lassen, 2006a; Schaer, 2010).

Também os tumores produtores de glucagon e pancreatite provocam aumento da glucose (Lassen, 2006a). A hiperglicemia associada à pancreatite pode ocorrer por vários mecanismos: libertação de glucagon pelas células α que promove a mobilização das reservas de glicogénio, catecolaminas e cortisol libertados da adrenal que promovem a glicogenólise e gluconeogénese e DM temporária ou persistente secundária a dano nas células β pancreáticas produtoras de insulina (Bounous, 2003).

Quando o controlo da glicemia é difícil mesmo com terapia com insulina devem ser investigadas outras causas. As condições mais comuns, em cães, que interferem na regulação da glicémia são obesidade, hiperadrenocorticism, diestro e infecção concomitante (Nelson *et al.*, 2004; Massen, 2012).

Ao contrário do que acontece em humanos e gatos, os cães obesos conseguem compensar a resistência à insulina, evitando a hiperglicemia em jejum, pela elevação das concentrações de insulina (Verkest *et al.*, 2011; Verkest *et al.*, 2012). No entanto, foi verificado que cães obesos mantêm valores de glucose acima dos intervalos de referência após a refeição por períodos de tempo mais prolongados comparativamente a cães magros (Verkest *et al.*, 2012; Mattin *et al.*, 2014). A alteração na gordura corporal associada com idade avançada é fortemente relacionada com modificações na tolerância da glucose tendo sido demonstrado aumento da tolerância à glucose em Labradores Retriever submetidos a restrições na dieta (Bellows *et al.*, 2015a).

O aumento dos glucocorticóides é também uma causa conhecida de resistência à insulina, sendo o hiperadrenocorticism responsável por hiperglicemia no cão (Evans &

Duncan, 2003; Nelson *et al.*, 2004; Lassen, 2006a; Hess, 2010; Gilon & Graves, 2011; Fukuta *et al.*, 2012; Mared *et al.*, 2012; Metzger & Rebar, 2012).

O ciclo éstrico é uma causa reconhecida de resistência à insulina em cadelas e a progesterona tem sido referida como responsável pela intolerância à glucose em cadelas durante o diestro, uma vez que estimula a excreção da hormona de crescimento (Nelson *et al.*, 2004; Lassen, 2006a; Hess, 2010; Fukuta *et al.*, 2012; Mared *et al.*, 2012; Mattin *et al.*, 2014). Em cães com acromegália a progesterona tem o mesmo efeito promovendo a resistência à insulina (Hess, 2010).

As infecções também são causas de hiperglicemia e os mecanismos que parecem estar envolvidos neste processo são activação do sistema adrenérgico, aumento das catecolaminas, aumento do glucagon e resistência à insulina (McGuinness, 2005).

1.4.3.4. Hipoglicemia

A administração ou excreção excessivas de insulina são causas de hipoglicémia e podem ocorrer com insulinoma e em situações de *overdose* de insulina iatrogénica (Nelson *et al.*, 2004; Lassen, 2006a; Forsyth, 2008; Rivera *et al.*, 2010; Schaer, 2010).

A diminuição das hormonas responsáveis pela homeostase da glucose pode também levar à diminuição deste parâmetro sendo o hipoadrenocorticismo e o hipotiroidismo exemplos desta causa de hipoglicémia (Nelson *et al.*, 2004). A hipoglicémia ocorre de forma pouco consistente em animais com hipoadrenocorticismo e muitos cães com esta síndrome têm valores normais ou aumentados da glucose. Quando presente, a hipoglicémia, é normalmente leve e resulta provavelmente da diminuição da gluconeogénese e aumento da captação mediada pela insulina da glucose pelo tecido muscular (Lassen, 2006a; Schaer, 2010).

A utilização excessiva da glucose é igualmente uma causa de diminuição das concentrações de glucose e pode ocorrer com sepsis, esforço físico intenso, gestação, policitemia, leucocitose extrema e neoplasias (Nelson *et al.*, 2004). Em animais com sepsis, a hipoglicémia ocorre de forma inconsistente e o seu mecanismo não é totalmente compreendido, sendo possíveis causas alterações da gluconeogénese e glicogenólise, redução da reserva hepática de glicogénio e aumento da utilização da glucose pelos tecidos, nomeadamente os leucócitos (Evans & Duncan, 2003; McGuinness, 2005; Lassen, 2006a; Rebar, 2008a; Schaer, 2010). Esforço físico intenso pode resultar na diminuição da glucose no sangue devido ao aumento da utilização da glucose nos tecidos, contudo, em animais normais, as influências hormonais mantêm as concentrações da glucose estáveis durante a actividade física (Lassen, 2006a; Ramnanan *et al.*, 2011).

Redução da captação da glucose ou gluconeogénese inadequada são causas de hipoglicémia e podem ocorrer em neonatos, cães miniatura juvenis e em casos de má nutrição severa, má absorção severa e fome (Nelson *et al.*, 2004; Forsyth, 2008).

A hipoglicémia associada a doença hepatobiliar é um achado pouco comum em cães e é normalmente um sinal de mau prognóstico em cães com doença hepática crónica progressiva (Rebar, 2008a; Watson & Bunch, 2009; Metzger & Rebar, 2012). Esta perda da capacidade de manter a glucose em concentrações normais ocorre quando a massa hepática funcional é menor ou igual a 20%, sendo possivelmente causada pela perda de hepatócitos com enzimas gluconeogénicas e glicolíticas funcionais e comprometimento da degradação hepática de insulina (Forsyth, 2008; Watson & Bunch, 2009). Pelo contrário a diminuição da glucose é um achado frequente em cães com SPS (shunts portossistémicos), particularmente em cães de raça pequena. Esta hipoglicemia pode ser devido a um aumento da circulação de insulina devido ao metabolismo hepático reduzido levando ao comprometimento da gluconeogénese e glicogenólise, como observado em humanos, mas nunca estudado em cães (Watson & Bunch, 2009; Schaer, 2010).

Outra causa de hipoglicémia são as doenças de armazenamento de glicogénio (Thrall *et al.*, 2006; Schaer, 2010; Specht *et al.*, 2011). Nestas situações ocorre deficiência de uma enzima catalisadora das últimas etapas da gluconeogénese e glicogenólise e, por isso, a glucose no sangue não aumenta em resposta aos estímulos reguladores da glucose, levando a hipoglicémia em jejum, assim como acumulação de glicogénio e gordura nos tecidos hepático e renal (Specht *et al.*, 2011).

Em animais geriátricos a insuficiência hepática, neoplasia das células β , neoplasia extra pancreática, hipoadrenocorticism e sepsis são as causas mais comuns de hipoglicemia (Nelson *et al.*, 2004).

Várias neoplasias foram associadas a hipoglicémia entre elas a leucemia linfocítica, linfoma, leiomioma, leiomiosarcoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma mamário, carcinoma pulmonar, hemangiossarcoma, hepatoma, tumor das células plasmáticas, melanoma maligno e adenocarcinoma salivar. Possíveis causas para a sua ocorrência incluem utilização excessiva da glucose e secreção de substâncias semelhantes a insulina pelo próprio tumor (Lassen, 2006a).

O contacto prolongado do soro com os eritrócitos e falhas ao remover o soro do coágulo sanguíneo ou na separação do plasma das células sanguíneas são as causas mais comuns de pseudohipoglicémias. Isto deve-se à glicólise *in vitro* que pode diminuir a concentração de glucose até 10% por hora à temperatura ambiente, sendo a utilização de

tubos de fluoreto de sódio uma maneira de o evitar um que vez que este inibe a glicólise (Evans & Duncan, 2003; Forsyth, 2008; Schaer, 2008).

1.4.3.5. Influência de Medicções

Os fármacos que causam hiperglicemia (especialmente em animais pré-diabéticos) são L-asparaginase, drogas β adrenérgicas, corticosteroides, diazoxide, furosemida, acetazolamida, tiazidas, salicilatos, fenotizainas, nitrofurantiona, heparina, glucagon, tiroxina, progesteronas e estrogénios (Nelson *et al.*, 2004). Alguns fármacos responsáveis pela promoção da glicogenólise e gluconeogénese e consequentemente da hiperglicemia são fluidos parenterais com dextrose, diuréticos tiazinínicos, acetato de megestrol, hormonas de crescimento e morfina (Evans & Duncan, 2003).

Os corticoesteróides são antagonistas da insulina, levando a hiperinsulinemia e resistência à insulina, diminuindo assim a captação e utilização da glucose pelos tecidos (Evans & Duncan, 2003; Lassen, 2006a; Hoenig, 2014). Aumentam ainda a produção endógena de glucose pela estimulação da gluconeogénese, lipólise e proteólise (Lassen, 2006a; Hoenig, 2014) e inibem ainda a afinidade celular insulina-receptor (Lassen, 2006a).

A ciclosporina A inibe a excreção da insulina e foi associada com a destruição das células beta, levando a hiperglicemia (Hess, 2010).

A hipoglicémia pode ser causada por insulina, antihistaminicos, beta bloqueadores, sulfonilureias (clorpropamida), etanol e, em diabéticos, salicilatos e esteroides anabólicos (Nelson *et al.*, 2004).

O glucagon é comprometido pelos beta bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e anticolinérgicos (Schaer, 2010).

1.4.3.6. Influência da Idade

Lowseth *et al.* (1990) verificou valores de glucose mais baixos em Beagles com 12 anos comparativamente a outros grupos etários. No entanto, Strasser *et al.* (1993) identificou concentrações de glucose no sangue significativamente aumentadas em Beagles e Pastores Alemães velhos. Um estudo também detectou diminuição da glucose com a idade, outro estudo não encontrou qualquer alteração de glucose e ainda outra investigação constatou aumentos deste parâmetro com a idade. A razão desta discrepância nos resultados é desconhecida, contudo foi demonstrado que o armazenamento de glicogénio no fígado diminui com a idade. Também foi descrito aumento da glucose em humanos saudáveis possivelmente devido à diminuição progressiva da resposta dos tecidos à insulina, sem que se alterem os níveis de insulina no sangue (Lowseth *et al.*, 1990; Strasser *et al.*, 1993).

1.4.4. Creatinina

1.4.4.1. Fisiologia

A creatinina é o produto da desidratação interna, espontânea, irreversível e não enzimática da creatina e da desfosforilação do fosfato de creatina no tecido muscular. A origem da creatina e da creatinina ocorre principalmente pela biossíntese dos aminoácidos glicina, arginina e metionina, mas também através da alimentação (Braun *et al.*, 2003; Grauer, 2009). Em carnívoros o fornecimento alimentar é mais importante devido às grandes quantidades de creatina, e em menor grau de creatinina, presentes na carne. Cerca de 20% a 65% da creatina é transformada em creatinina quando a carne é cozinhada (Finco *et al.*, 1995; Braun *et al.*, 2003; Grauer, 2009).

A excreção da creatinina faz-se por via renal e gastrointestinal. No que diz respeito à excreção renal esta é filtrada livremente pelo glomérulo não ocorrendo reabsorção tubular. Apenas uma pequena porção de creatinina é excretada dos túbulos proximais em cães machos (Finco *et al.*, 1995; Braun *et al.*, 2003; Gregory, 2003; Grauer, 2009; Lunn, 2011; Cobrin *et al.*, 2013). Devido a estes factores considera-se a creatinina um método mais preciso para determinar a TFG quando comparada com a ureia. Uma pequena parte da creatinina é excretada por via gastrointestinal e a maioria é primariamente degradada pelos organismos entéricos, apesar de provavelmente ocorrer reciclagem em pequenas proporções (Gregory, 2003; Grauer, 2009).

A relação entre a TFG e a creatinina não é constante, podendo haver grandes diminuições da TFG com pouco efeito nas concentrações de creatinina e vice-versa (Braun *et al.*, 2003; Cobrin *et al.*, 2013; Lefebvre & Watson, 2013).

1.4.4.2. Indicações, Vantagens e Desvantagens

As concentrações da creatinina no soro são normalmente utilizadas para estimar a TFG e classificar a Insuficiência Renal Crónica (IRC), sendo o marcador de função renal mais utilizado em medicina veterinária e medicina humana apesar de ser pouco sensível em humanos e cães (Braun *et al.*, 2003; Lunn, 2011; Cobrin *et al.*, 2013). Esta é também uma variável primária nos esquemas de estadios de doença renal incluindo a classificação RIFLE (Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of renal function, Loss of renal function e End-stage renal disease) e os critérios AKIN (Acute Kidney Injury Network) (Cobrin *et al.*, 2013; Mugford *et al.*, 2013).

A principal vantagem desta análise bioquímica é o facto não ser influenciada por tantos factores extra-renais (quando comparada com a ureia) nem pela taxa de produção de urina (Barsanti *et al.*, 2004; Medaille *et al.*, 2004; Rebar, 2008b). Os factores não renais que afectam a creatinina são a sua principal desvantagem e incluem: massa muscular, excreção

renal tubular nos machos e várias causas de azotemia, incluindo estado de hidratação (Grauer, 2005; Medaille, 2004; Lees, 2006; Cobrin *et al.*, 2013).

A determinação da creatinina pode não detectar deterioração da função renal, especialmente em condições rapidamente progressivas como a Insuficiência Renal Aguda (IRA) (Cobrin *et al.*, 2013). Apesar das suas limitações continua a ser mais eficiente do que a ureia para o diagnóstico de IRC e mesmo tendo eficácia diagnóstica reduzida pode ser útil na monitorização da insuficiência renal ou para avaliar a resposta ao tratamento (Braun *et al.*, 2003; Lees, 2006; Lunn, 2011; Lefebvre & Watson, 2013; Bellows *et al.*, 2015b).

1.4.4.3. Aumento da Creatinina

O aumento da creatinina pode ser verificado nas primeiras horas após alimentação com carne (crua ou cozinhada) e manter-se elevada até 12 horas (Braun *et al.*, 2003; Medaille *et al.*, 2004; Lefebvre & Watson, 2013). Em animais de raça grande e com massas musculares elevadas pode também observar-se o seu aumento (Braun *et al.*, 2003; Medaille *et al.*, 2004; McKenzie, 2007; Lefebvre & Watson, 2013). O esforço físico intenso também tem sido associado com aumentos da creatinina (Braun *et al.*, 2003; McKenzie, 2007; Lefebvre & Watson, 2013). A desidratação superior a 5% pode provocar a elevação da creatinina, não sendo as alterações proporcionais ao estado de hidratação (Braun *et al.*, 2003; Lefebvre & Watson, 2013). É importante referir que independentemente da influência destes factores existem muitas variações entre indivíduos (Braun *et al.*, 2003). A maioria destas variações em animais saudáveis resulta das diferenças na massa muscular e sabe-se que os machos normalmente apresentam valores superiores comparativamente às fêmeas (Gregory, 2003).

O aumento da creatinina é também provocado por doença renal primária como: amiloidose, doença poliquística, glomeruloesclerose, crise urémica pós-operatória e intoxicações por arsenato de sódio, citrinina, fluoreto de sódio e vitamina D. Doenças renais secundárias provocam igualmente o seu aumento e incluem: babesiose, leishmaniose, leptospirose, borreliose, tripanossomíase, dirofilariose, piómetra, dilatação/torsão gástrica e DM (Braun *et al.*, 2003).

A obstrução ureteral e a ruptura da bexiga resultam também em elevações de creatinina (Braun *et al.*, 2003; DiBartola, 2005; Grauer, 2009; Mugford *et al.*, 2013).

Quando se obtém um valor isolado de creatinina num determinado animal, o mesmo deve ser comparado com os intervalos de referência. Esta não é a situação ideal uma vez que os limites de referência diferem bastante entre países e métodos de determinação. Outro factor importante é o facto de que o aumento da creatinina identificado numa única determinação não significa necessariamente disfunção renal, mas indica necessidade de

outros testes como densidade urinária (DU), proteinúria, etc.(Barsanti *et al.*, 2004; Lefebvre & Watson, 2013).

1.4.4.4. Diminuição da Creatinina

Diminuições da creatinina podem ser o resultado de grande perda muscular ou gestação (que aumenta o output cardíaco e subsequentemente a TFG) (Barsanti *et al.*, 2004). Doenças musculares e perdas generalizadas também contribuem para esta diminuição (Gregory, 2003). Também foi observada diminuição da creatinina em cães com SPS (Braun *et al.*, 2003; Center, 2015) e animais em fases iniciais de babesiose (Braun *et al.*, 2003).

O comportamento da creatinina após a refeição é variável, sendo observado aumento deste parâmetro em alguns animais. No entanto, também já foi identificada diminuição da creatinina pós-prandial, como consequência ao aumento da TFG induzido pelas proteínas. (Braun *et al.*, 2003)

A diminuição da creatinina pode ocorrer ainda secundariamente à diminuição da síntese hepática. (Center, 2015)

1.4.4.5. Influência de Medicamentos

Os antibióticos considerados como causadores de lesão renal nos animais de estimação são: gentamicina, cefalosporinas, penicilinas, sulfonamidas, quinolonas, tetraciclina, vancomicina e a trimetopim-sulfonamida. O antifúngico anfotericina B é igualmente considerado nefrotóxico (Braun *et al.*, 2003; Barsanti *et al.*, 2004; Grauer, 2005; Mugford *et al.*, 2013).

Aumentos moderados e transitórios da creatinina foram observados com administração de AINEs (anti-inflamatórios não esteroides) (Braun *et al.*, 2003; Grauer, 2005; Lunn, 2011; Mugford *et al.*, 2013). Os IECAs (inibidores da enzima conversora da angiotensina) e os diuréticos também provocam aumentos na creatinina (Braun *et al.*, 2003; Lunn, 2011; Mugford *et al.*, 2013).

Os glucocorticoides causam diminuição moderada da creatinina em cães normais, mas não em cães com hipoadrenocorticism, contudo o seu mecanismo é ainda desconhecido (Braun *et al.*, 2003).

A Tabela 1 apresenta as principais nefrotoxinas (farmacológicas e ambientais) e causas de insuficiência renal em cães.

Tabela 1: Nefrotoxinas e Causas de Insuficiência Renal em Cães (Adaptado Braun et al., 2003; Lunn, 2011)

NEFROTOXINAS		CAUSAS INFECCIOSAS E INFLAMATÓRIAS
Fármacos	Ambientais	
• Aminoglicosídeos • Cefalosporina • Tetraciclina • Gentamicina • Outros antibióticos • Anfotericina B • Tiacetarsamida • Cisplatina • Doxorubicina • Vincristina • Outros fármacos citotóxicos • Ciclosporina • AINEs • Diuréticos • IECAs • Azul-de-metileno • Agentes de radiocontraste	• Etilenoglicol • Uvas, passas e groselhas • Ácido Cianúrico/ Melamina • Veneno • Metais pesados • Hidrocarbonetos clorados	• Leptospirose • Pielonefrite • Doença de Lyme • Rocky • Erlichiose • Outras infecções bacterianas sistêmicas • Glomerulonefrite • Amiloidose • Lupus Eritematoso Sistêmico • Vasculite • Rejeição de transplante • Linfossarcoma • Outras neoplasias • Trauma

1.4.4.6. Influência da Idade

Relativamente à influência da idade nas concentrações deste parâmetro os resultados encontrados são conflituosos. A creatinina pode estar diminuída nos primeiros dias de vida, em cães adultos até 8-10 anos de idade pode ser estável ou moderadamente aumentada e finalmente após os 10 anos decresce se o peso se mantiver constante (Braun *et al.*, 2003). Lowseth *et al.* (1990) verificou diminuição progressiva da creatinina em Beagles até aos 9 anos, aumento aos 12 anos e nova diminuição aos 14 anos. Já outro estudo realizado previamente não detectou qualquer alteração com a idade. A diminuição da concentração da creatinina com a idade pode ser devido à diminuição da massa muscular e consequente redução da produção de creatinina (Lowseth *et al.*, 1990).

Strasser *et al* (1993) e Harper *et al.* (2003) não encontraram qualquer alteração da creatinina em animais mais velhos e Lefebvre & Watson (2013) também acreditam que não existam alterações da creatinina nestes animais.

1.4.5. Ureia

1.4.5.1. Fisiologia

A ureia é sintetizada no fígado por via do ciclo da ureia a partir da amónia derivada do catabolismo de aminoácidos. Os aminoácidos utilizados na produção de ureia são provenientes do catabolismo de proteínas exógenas (presentes na dieta) e endógenas (Di Bartola, 2005; Grauer, 2009).

O rim é a via mais importante de excreção da ureia sendo a sua concentração no filtrado glomerular igual à concentração sanguínea. A ureia passa de forma passiva do lúmen tubular para o sangue e a quantidade de ureia absorvida é inversamente proporcional à taxa do fluxo urinário. Este fenómeno ocorre em maior extensão em situações de fluxo tubular reduzido que ocorrem durante a desidratação e depleção de volume (Gregory, 2003; DiBartola, 2005; Grauer, 2009). A saliva e o suor são outras vias de excreção da ureia e a sua eliminação por estas vias aumentam com a elevação deste composto (Gregory, 2003).

1.4.5.2. Indicações, Vantagens e Desvantagens

A ureia pode ser utilizada na avaliação da função renal como parte de um perfil geral de rotina ou em animais doentes (especialmente aqueles que apresentam vômito, perda de peso, anemia não regenerativa crónica, PU/PD, anúria/oligúria, ITU (infecção do tracto urinário) crónica, proteinúria ou desidratação) devendo a creatinina do soro ser igualmente medida (Barsanti *et al.*, 2004).

As vantagens desta análise bioquímica são a sua disponibilidade e facilidade de utilização (Barsanti *et al.*, 2004). Como desvantagens são consideradas as variáveis extra-renais que afectam as suas concentrações (Barsanti *et al.*, 2004; Medaille *et al.*, 2004; Rebar, 2008b). Outra desvantagem de utilizar valores tanto da ureia como da creatinina para detectar diminuições na TFG é a extensão dos intervalos de referência utilizados. Por exemplo, se tivermos um intervalo de referência de ureia entre 7 e 28 mg/dL e um cão obtiver um valor de 7 mg/dL será necessário que o valor aumente até quatro vezes para se detectar aumento do parâmetro e nos animais saudáveis com valores abaixo dos limites inferiores será necessária uma diminuição da TFG ainda maior até que se detecte a alteração (Fettman & Rebar, 2006).

Determinações únicas da ureia não são indicadores de prognóstico fiáveis. A medição de concentrações da ureia em série permite uma melhor monitorização da doença possibilitando uma avaliação da progressão da mesma e chegar a um prognóstico clínico mais preciso (Gregory, 2003).

1.4.5.3. Aumento da Ureia

A azotemia corresponde a concentrações elevadas de ureia e/ou creatinina enquanto a uremia é um conjunto de sinais clínicos observados na insuficiência renal como letargia,

depressão, perda de apetite, vômito e perda de peso e ambas são causadas pela diminuição da TFG (Gregory, 2003; Barsanti *et al.*, 2004; Grauer, 2009; Lunn, 2011; Metzger & Rebar, 2012).

Quando aparece um aumento da ureia e as concentrações de creatinina estão normais, devem ser considerados os factores extra-renais que normalmente causam apenas elevações moderadas a não ser que haja uma doença renal subjacente. Se tanto a ureia como a creatinina estiverem aumentadas, está estabelecida uma diminuição da TFG. Esta diminuição pode no entanto ser o resultado de causas pré-renais ou causas pós-renais (Barsanti *et al.*, 2004).

1.4.5.3.1. Azotemia Pré-Renal

Alguns factores podem provocar azotemia pré-renal, por exemplo as hemorragias gastrointestinais têm este efeito porque o sangue representa uma fonte de proteína endógena, aumentando a ureia (Medaille *et al.*, 2004; DiBartola, 2005; Forsyth, 2008; Lunn, 2011; Metzger & Rebar, 2012; Mugford *et al.*, 2013; Center, 2015). Outras condições clínicas caracterizadas pelo aumento do catabolismo (por exemplo fome, infecção e febre) também podem aumentar a concentração de ureia (DiBartola, 2005; Grauer, 2009; Center, 2015). Também já foi observado aumento da ureia associada ao exercício físico em cães, muito provavelmente devido ao aumento do catabolismo proteico ou devido às alterações na hidratação (McKenzie *et al.*, 2007). Dietas ricas em proteínas podem igualmente causar aumentos moderados da ureia em animais saudáveis e por isso é recomendado um jejum de 8 a 12 horas antes da sua determinação para evitar o efeito da alimentação nos valores deste parâmetro (Gregory, 2003; Medaille *et al.*, 2004; DiBartola, 2005; Forsyth, 2008; Grauer, 2009; Metzger & Rebar, 2012; Mugford *et al.*, 2013; Center, 2015). Desidratação, choque e doença cardiovascular causam diminuição da perfusão renal e consequentemente diminuição da TFG provocando azotemia (Gregory, 2003; Forsyth, 2008; Grauer, 2009; Lunn, 2011; Mugford *et al.*, 2013). Nestas condições a azotemia não é muito marcada, podendo existir valores até 2 a 2,5 vezes os valores normais. Por outro lado, concentrações mais elevadas normalmente indicam algum grau de comprometimento renal (Forsyth, 2008). A azotémia pré-renal é tipicamente associada com DU maiores que 1.030 em cães (Barsanti *et al.*, 2004; Forsyth, 2008).

1.4.5.3.2. Azotemia Renal

Como referido, a creatinina e a ureia são pouco sensíveis no diagnóstico de doença renal, sendo necessário que três quartos dos nefrónios estejam lesados até que haja alterações destes parâmetros (Braun *et al.*, 2003; Gregory, 2003; Rebar, 2008b; Grauer, 2009; Metzger & Rebar, 2012; Cobrin *et al.*, 2013; Bellows *et al.*, 2015b). Além disso, a hipertrofia

renal compensatória esconde muitas vezes estas alterações até que sejam bastante severas (Grauer, 2009; Bellows, *et al.*, 2015b).

A presença de isostenúria (DU de 1.008 a 1.029) juntamente com aumento da ureia e creatinina sugerem doença renal primária, apesar de outras doenças que resultam em desidratação e diminuição da capacidade de concentração urinária poderem apresentar resultados semelhantes (Barsanti *et al.*, 2004; Rebar, 2008b; Grauer, 2009; Lunn, 2011). Exemplos dessas doenças incluem hipoadrenocorticismo, hipercalcemia, DM, hiperadrenocorticismo e diabetes insipidus (Lunn, 2011).

A IRC é definida como a presença de alterações funcionais ou estruturais em um ou ambos os rins que permanecem por um longo período de tempo, normalmente 3 meses ou mais (Lunn, 2011; O'Neill *et al.*, 2013). A sua prevalência em cães corresponde a cerca de 5,8% dos casos veterinários e é manifestada principalmente como uma doença geriátrica. Além disso, cães de porte pequeno aparentam ser mais propensos ao aparecimento desta doença. O desenvolvimento clínico da IRC é progressivo e irreversível, com eventual azotemia e uremia (Bartlett *et al.*, 2010). Concentrações mais elevadas de ureia ao diagnosticar a IRC foram associadas com a diminuição do tempo de sobrevivência em cães (O'Neill *et al.*, 2013).

1.4.5.3.3. Azotemia Pós-Renal

A azotemia pós-renal resulta de uma interferência na excreção da urina do corpo como obstrução ou ruptura do tracto urinário (DiBartola, 2005; Grauer, 2009; Lunn, 2011; Mugford *et al.*, 2013).

1.4.5.4. Diminuição da Ureia

A ureia pode também ser um indicador de função hepática. As proteínas que entram no tracto gastrointestinal são convertidas em amónia que posteriormente se difunde e entra na circulação portal. No fígado, a amónia é convertida em ureia, pelo que quando a função hepática está comprometida vai haver aumento da amónia e diminuição da ureia (Gregory, 2003; Metzger & Rebar, 2012). Aproximadamente 65% dos cães com shunts portossistémicos têm a ureia diminuída (DiBartola, 2005; Webster, 2005; Rebar, 2008b; Grauer, 2009; Watson & Bunch, 2009). Esta diminuição não é específica de doença hepática porque pode ser influenciada pelo estado de hidratação, conteúdo proteico da dieta, taxa de filtração glomerular e diurese de fluidos e solutos (Webster, 2005; Rebar, 2008b). Também dietas reduzidas em proteína e os esteroides anabólicos são causas de diminuição da ureia (DiBartola, 2005; Grauer, 2009; Watson & Bunch, 2009).

Além destes factores condições poliúricas, sobrehidratação e gestação tardia podem causar diminuição da ureia (Barsanti *et al.*, 2004; Watson & Bunch, 2009).

Animais jovens podem apresentar-se com concentrações reduzidas de ureia devido ao aumento de fluidos em circulação, aumento do output urinário e o elevado estado anabólico secundário ao seu crescimento (Gregory, 2003).

1.4.5.5. Influência de Medicamentos

Os principais fármacos que podem alterar os valores da ureia são substâncias que provoquem PU/PD marcadas, como por exemplo a furosemida, resultando na diminuição das concentrações deste parâmetro (Barsanti *et al.*, 2004; Grauer, 2009; Lunn, 2011). Os glucocorticóides, arginina e substâncias nefrotóxicas provocam o seu aumento (Barsanti *et al.*, 2004; Grauer, 2009). As nefrotoxinas e causas de insuficiência renal referidas na tabela 1 são também responsáveis pelo aumento da ureia.

1.4.5.6. Influência da Idade

Lowseth *et al.* (1990) detectou, semelhantemente ao que aconteceu com a creatinina, uma diminuição progressiva da ureia até aos 9 anos em Beagles. Contudo, aos 14 anos, a ureia aumentou. Outros estudos demonstraram diminuição da ureia com a idade até aproximadamente 10 anos. Um estudo concluiu que apenas as fêmeas tinham valores diminuídos da ureia com idade, outro não constatou diferenças entre idades e ainda outro trabalho verificou que o aumento da ureia é um achado pouco frequente no cão geriátrico. A diminuição da ureia até aos 9 anos pode reflectir diminuição do metabolismo basal relacionada com a idade ou diminuição de proteínas na dieta. O seu aumento subsequente pode ser devido a alterações renais degenerativas que levam a alteração da função renal (Lowseth *et al.*, 1990). Strasser *et al.* (1993) observou também diminuição da ureia em Beagles e Pastores Alemães velhos, contrariamente a outros estudos que documentaram aumento deste parâmetro em cães idosos. Harper *et al.* (2003) verificou flutuações nos valores da ureia com o envelhecimento em Beagles e Labradores.

1.5. Objectivos

Este trabalho teve como objectivo geral a caracterização dos valores de parâmetros bioquímicos numa população de cães geriátricos. Para isso foram estabelecidos os seguintes objectivos específicos:

- Caracterização da população de cães geriátricos submetidos a análises bioquímicas sanguíneas.
- Caracterização das alterações bioquímicas mais frequentes e relação com factores interísecos da amostra nomeadamente género, estado reprodutivo, idade, peso e raça.

2 – MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Amostra e Recolha de Dados

A recolha de dados foi feita durante o estágio curricular no HVO.

Foram incluídos neste estudo 95 cães com idade igual ou superior a 7 anos que se apresentaram para consultas de geriatria ou para realização de cirurgias electivas no HVO entre 2011 e 2014.

Os dados foram obtidos através de pesquisa no sistema informático WinVet utilizado no hospital.

2.2. Critérios de Inclusão

Os pré-requisitos estabelecidos para a participação dos animais no estudo foram: (1) apenas animais da raça canina acompanhados no HVO, (2) cães apresentados para consulta geriátrica ou cirurgias electivas (ovariohisterectomias, castrações e destartarizações) entre 2011 e 2014, (3) cães com idade igual ou superior a 7 anos, (4) animais sem queixas por parte dos proprietários, sem doenças pré-existentes, com exame físico normal e não submetidos a administração de medicações (5) animais com registo de informações relativamente à idade, sexo, estado reprodutivo, raça, peso e motivo da consulta, (6) cães submetidos a realização de bioquímicas sanguíneas, nomeadamente ALT, ALP, Glucose, Creatinina e Ureia.

A classificação do porte e idade dos cães foi baseada no gráfico de analogia de idades (Anexo I). Os animais foram então divididos em 6 grupos de acordo com o seu peso e idade: (1) raça pequena e sénior (com pesos entre 0 a 9 Kg e idade entre 8 a 10 anos); (2) raça pequena e geriátrica (a partir dos 11 anos); (3) raça média e sénior (com peso entre 10 e 22 Kg e idade entre 7 e 9 anos); (4) raça média geriátrica (a partir dos 10 anos); (5) raça grande sénior (com pesos entre 23 e 54 Kg e idade entre 6 e 7 anos); (6) raça grande geriátrica (a partir dos 8 anos) (Fortney, 2012). Neste estudo não existiram cães com peso superior a 54 Kg pelo que a raça gigante não foi figurada.

Relativamente à magnitude do aumento da ALT e da ALP, o mesmo foi classificado como: (1) leve (valores até 5 vezes o valor do limite superior de referência); (2) moderado (valores 5 a 10 vezes o valor do limite superior de referência) e (3) marcado (valores maiores do que 10 vezes o limite superior de referência). (Center, 2007; Watson & Bunch, 2009; Center, 2012).

2.3. Análise Estatística

A análise estatística deste trabalho foi realizada pela utilização do programa Statistical Package for the Social Sciences 21 (SPSS 21).

Os dados qualitativos foram relacionados através do teste não paramétrico Qui-quadrado.

Relativamente aos dados quantitativos, a normalidade da distribuição das variáveis foi avaliada através do teste de Shapiro-wilk. Como para todas as variáveis quantitativas analisadas, a significância do teste foi inferior a 0,05, concluiu-se que nenhuma das variáveis seguia uma distribuição normal. Desta forma, a análise estatística destes dados implicou o recurso a testes não paramétricos. Os testes U de Mann-Whitney foram então utilizados para comparar a distribuição destas variáveis.

3 – RESULTADOS

3.1. Caracterização Geral da Amostra

A amostra deste estudo constou de 95 cães que se apresentaram para consultas de rotina ou cirurgias electivas no HVO, situado no concelho de Oeiras.

3.1.1. Caracterização da Amostra relativamente ao Género e Estado Reprodutivo

Dos 95 animais seleccionados, 52,6% (50/95) eram do género masculino e 47,4% (45/95) eram do género feminino. Relativamente ao estado reprodutivo, 74,7% (71/95) eram inteiros e 25,3% (24/95) eram esterilizados. Dentro da população masculina 16,0% (8/50) eram castrados e 84,0% (42/95) eram inteiros. Já na população feminina 35,6% (16/45) eram esterilizadas e 64,4% (29/45) eram inteiras.

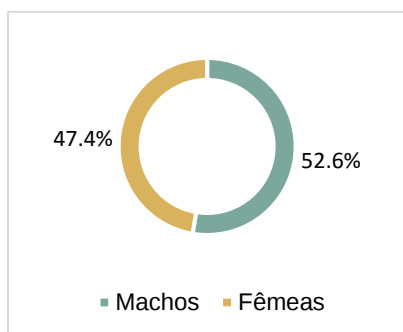


Figura 1: Caracterização da amostra relativamente ao género.

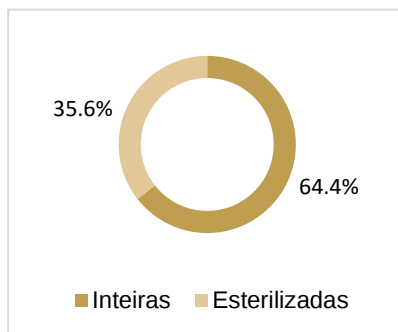


Figura 2: Caracterização da amostra relativamente ao estado reprodutivo em fêmeas.

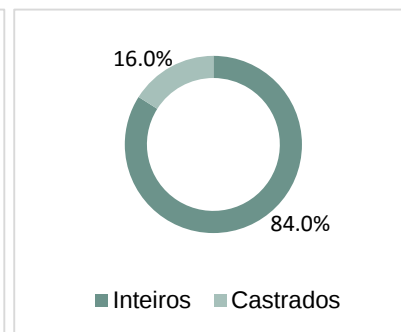


Figura 3: Caracterização da amostra relativamente ao estado reprodutivo em machos.

3.1.2. Caracterização da Amostra relativamente à Idade

Como mencionado anteriormente, apenas foram seleccionados para este estudo animais com idade igual ou superior a 7 anos. A média das idades foi 11,05 anos (I.C. 95% [10,50-11,60]) e o intervalo de idades presentes variou dos 7 aos 18 anos.

Na amostra total, os cães seniores e geriátricos corresponderam a 29,5% (28/95) e a 70,5% (67/95) dos animais, respectivamente.

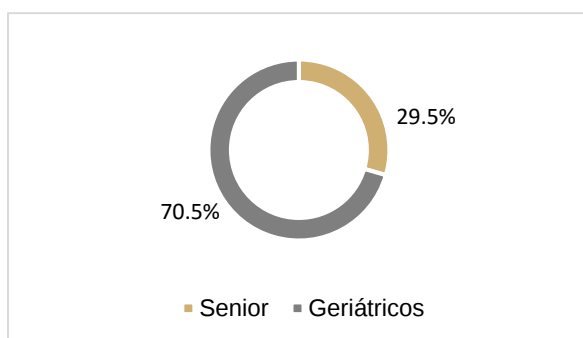


Figura 4: Caracterização da amostra relativamente à idade.

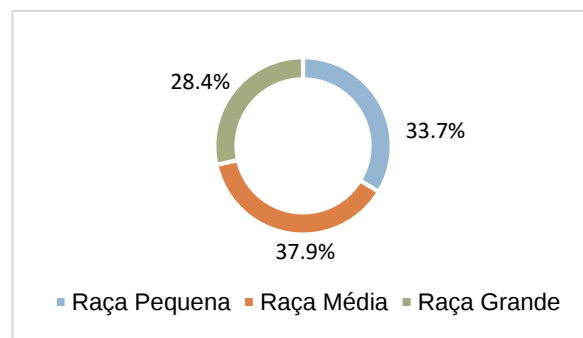


Figura 5: Caracterização da amostra relativamente ao porte.

3.1.3. Caracterização da Amostra relativamente ao Porte

Os cães de raça pequena constituíram 33,7% (32/95) da amostra. A raça média foi representada por 37,9% (36/95) e a raça grande foi figurada por 28,4% (27/95) dos cães.

3.1.4. Caracterização da Amostra relativamente à Raça

No que diz respeito à distribuição racial, os cães de raça indeterminada corresponderam a 34,7% (33/95) dos animais. Seguiram-se os Labradores correspondendo a 11,6% (11/95) destes cães, e os Yorkshires a 7,4% (7/95). A raça Cocker Spaniel foi representada por 5,3% (5/95) da amostra e as raças Teckel e Caniche Toy por 4,2% (4/95).

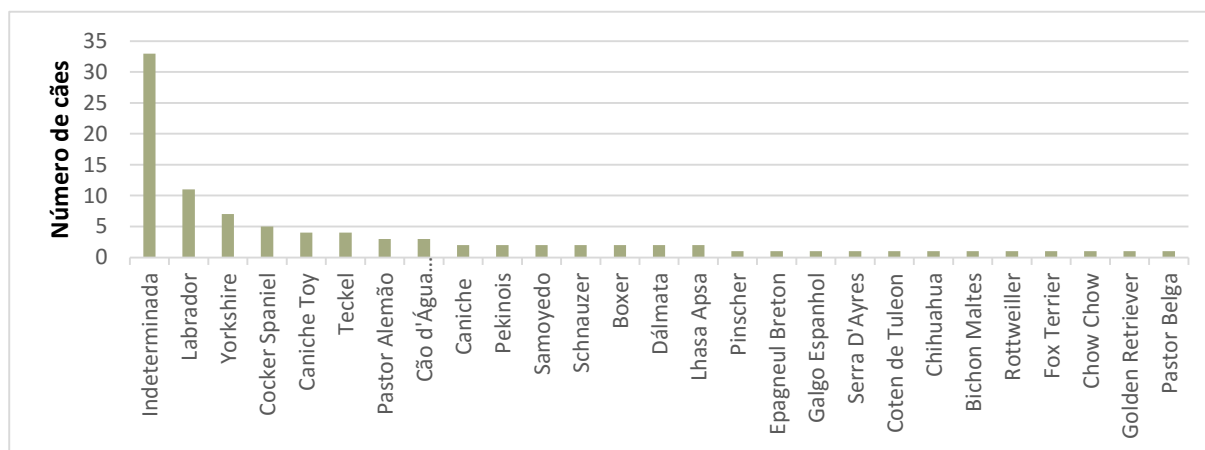


Figura 6: Caracterização da amostra relativamente à distribuição racial.

3.2. Caracterização da Amostra relativa à ALT

3.2.1. Caracterização da Amostra relativamente às alterações de ALT

De uma forma geral, o aumento da ALT foi observado em 17,9% (17/95) dos cães desta população, estando diminuída em 5,3% (5/95) e normal em 76,8 % (73/95). O aumento leve foi detectado em 16,8% (16/95) dos cães e o aumento moderado em 1,1% (1/95). Não foram notados aumentos marcados da ALT neste estudo.

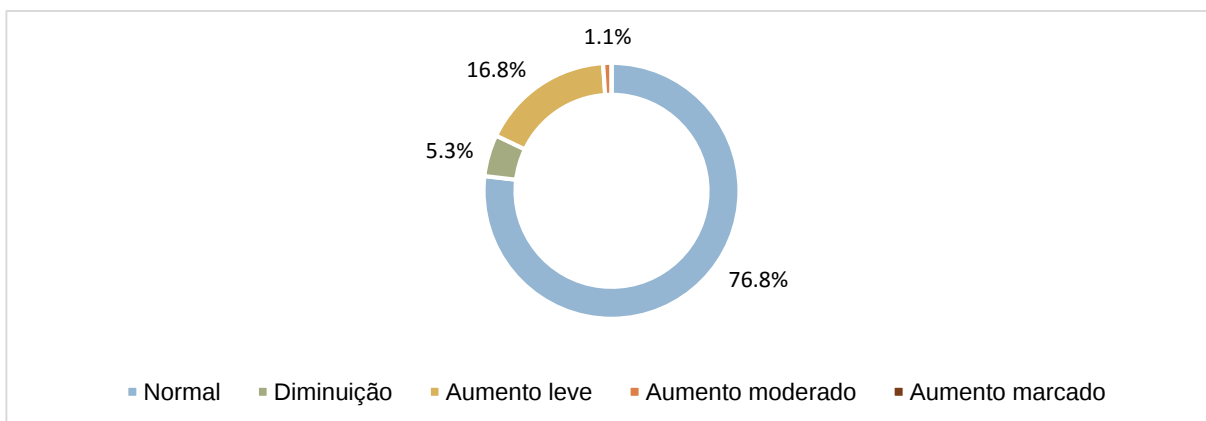


Figura 7: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ALT.

3.2.2. Influência do Gênero nas alterações de ALT

Foram obtidos valores normais da ALT em 80,0% (40/50) dos machos e 73,3% (33/45) das fêmeas.

Os machos apresentaram aumento desta enzima em 16,0% (8/50) dos indivíduos, correspondendo todos os valores a aumento leve.

No que diz respeito às fêmeas, valores elevados da ALT foram observados em 20,0% (9/45) das cadelas. 17,8% (8/45) corresponderam a aumentos leves e 2,2 % (1/45) foram classificados como moderados.

A diminuição da ALT foi observada em 6,7% (3/45) das fêmeas e 4,0% (2/50) dos machos.

Tabela 2: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ALT e género.

	Normais (%)	Aumento leve (%)	Aumento moderado (%)	Aumento marcado (%)	Diminuição (%)
Macho (N=50)	80,0 (40/50)	16,0 (8/50)	-	-	4,0 (2/50)
Fêmea (N=45)	73,3 (33/45)	17,8 (8/45)	2,2 (1/45)	-	6,7 (3/45)

3.2.3. Influência do Estado Reprodutivo nas alterações da ALT

Na população de animais inteiros, 78,9% (56/71) dos cães obteve valores de ALT dentro dos intervalos de referência, comparativamente a 70,8% (17/24) dos animais esterilizados.

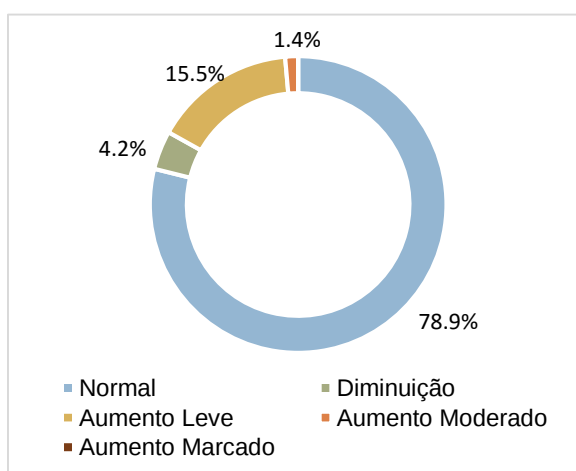


Figura 8: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ALT em cães inteiros.

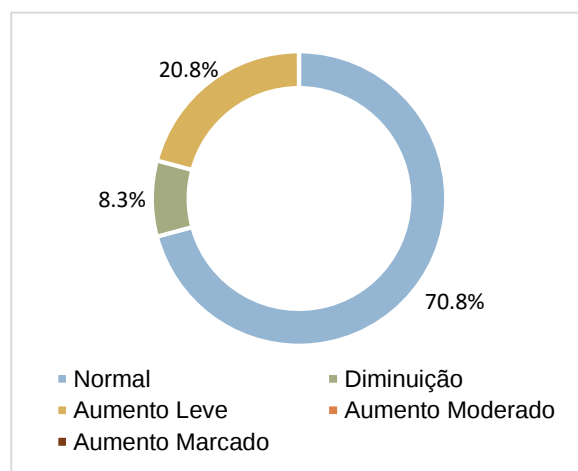


Figura 9: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ALT em cães esterilizados.

Nos animais inteiros constatou-se um aumento da ALT em 16,9% (12/71) dos animais, sendo que, 15,5% (11/71) foram aumentos leves e 1,4% (1/71) corresponderam a aumento moderado.

Na população de animais esterilizados o aumento leve da ALT constatou-se em 20,8% (5/24) dos cães.

Relativamente à diminuição da ALT, esta foi observada em 8,3% (2/24) dos animais esterilizados e em 4,2% (3/71) dos animais inteiros.

3.2.4. Influência da Idade nas alterações da ALT

Valores normais de ALT foram detectados em 78,6% (22/28) dos animais seniores e em 76,1% (51/67) dos geriátricos.

Quanto ao aumento desta enzima hepática, o mesmo foi identificado em 17,9% (5/28) dos seniores e em 17,9% (12/67) dos geriátricos. Todos os aumentos da ALT foram considerados leves, excepto num animal em que se observou aumento moderado e que pertencia ao grupo dos animais seniores.

A sua diminuição foi observada em 6,0% (4/67) dos geriátricos e 3,6% (1/28) dos seniores.

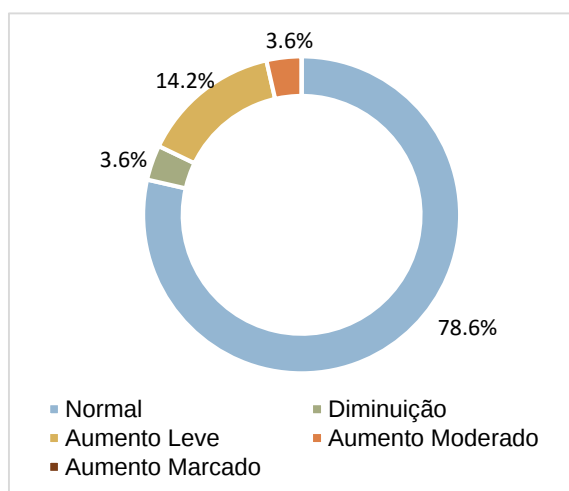


Figura 10: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ALT em cães seniores

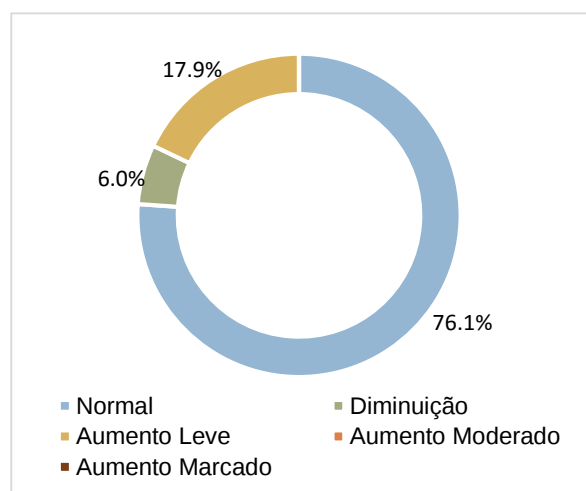


Figura 11: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ALT em cães geriátricos

3.2.5. Influência do Porte nas alterações de ALT

Valores normais de ALT foram encontrados em 84,4% (27/32) dos animais de porte pequeno, 69,4% (25/36) dos cães de porte médio e 77,8% (21/27) dos cães de porte grande.

Na população dos cães de porte médio 25,0% (9/36) dos animais apresentou aumento da ALT. Seguiram-se os cães de porte grande com 18,5% (5/27) e os cães de porte pequeno com 9,4% (3/32) dos cães com esta alteração. Todos os aumentos foram classificados como leves excepto num cão de porte pequeno que exibiu aumento moderado desta enzima.

A prevalência de valores diminuídos da ALT foi de 6,3% (2/32) nos cães de porte pequeno, seguidos dos cães de porte médio com 5,6% (2/36) e finalmente os cães de porte grande com uma prevalência de 3,7% (1/27).

Tabela 3: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ALT, idade e porte.

	% Normais	% Aumento leve	% Aumento moderado	% Aumento marcado	% Diminuição
Pequena Sénior (N=13)	84,6 (11/13)	7,7 (1/13)	7,7 (1/13)	-	-
Pequena Geriátrica (N=19)	84,2 (16/19)	5,3 (1/19)	-	-	10,5 (2/19)
Média Sénior (N=10)	70,0 (7/10)	20,0 (2/10)	-	-	10,0 (1/10)
Média Geriátrica (N=26)	69,2 (18/26)	26,9 (7/26)	-	-	3,8 (1/26)
Grande Sénior (N=5)	80,0 (4/5)	20,0 (1/5)	-	-	-
Grande Geriátrica (N=22)	77,3 (17/22)	18,2 (4/22)	-	-	4,5 (1/22)

3.2.6. Influência da Raça nas alterações da ALT

No grupo de cães com aumento da ALT 29,4% (5/17) eram de raça indeterminada, 17,6% (3/17) eram da raça Labrador, 11,8% (2/17) eram da raça Cocker Spaniel e 5,9% (1/17) eram das raças Teckel, Yorkshire, Boxer, Chihuahua, Pastor Belga, Caniche e Caniche Toy.

Relativamente à diminuição da ALT, 40,0% (2/5) dos indivíduos com esta alteração eram de raça indeterminada, seguidos do Cão d'Água Português, Caniche Toy e Yorkshire que equivaleram a 20,0% (1/5).

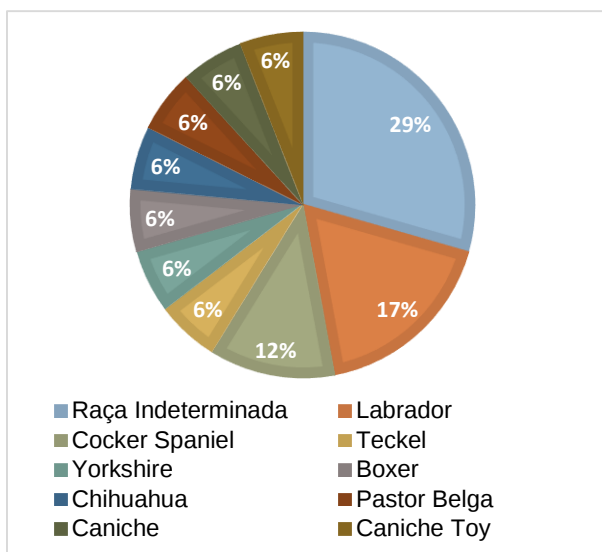


Figura 12: Caracterização da amostra relativamente às raças com aumento da ALT.

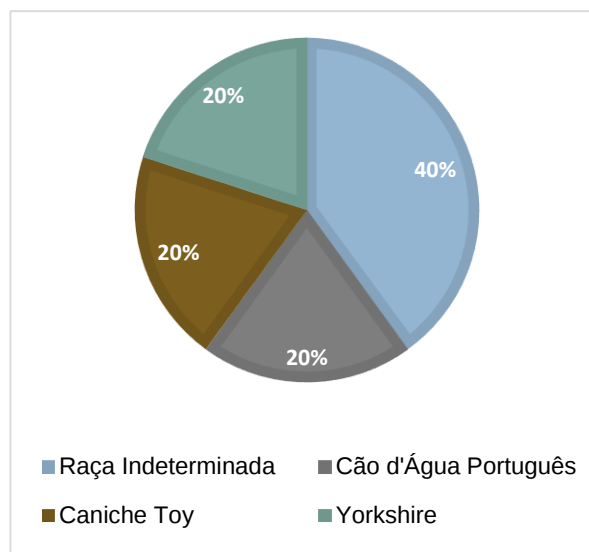


Figura 13: Caracterização da amostra relativamente às raças com diminuição da ALT

3.3. Caracterização da Amostra relativa à ALP

3.3.1. Caracterização da Amostra relativamente às alterações dos valores da ALP

O aumento da ALP foi observado em 21,1% (20/95) da população deste estudo. Os aumentos marcado e moderado da ALP corresponderam a 1,1% (1/95) dos cães.

Relativamente à diminuição deste parâmetro bioquímico, foi observado em 1,1% (1/95) da amostra, tendo 77,9% (74/95) dos cães apresentado valores normais.

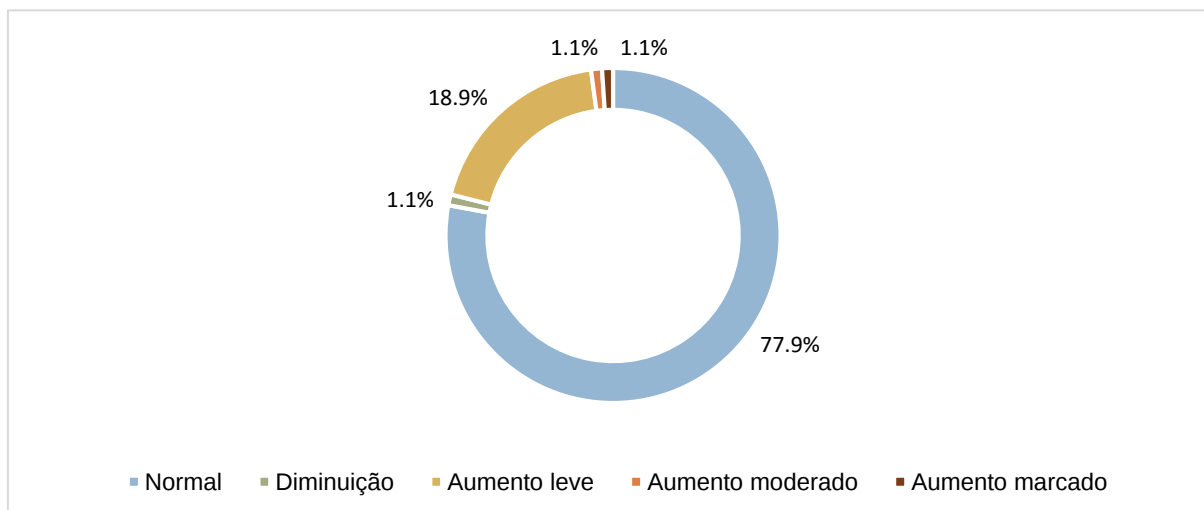


Figura 14: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ALP

3.3.2. Influência do Género nas alterações de ALP

Valores dentro dos intervalos de referência foram detectados em 82,0% (41/50) dos machos e 73,3% (33/45) das fêmeas.

Na população masculina constatou-se aumento da ALP em 16,0% (8/50) dos cães. 12,0% (6/50) dos machos tinham aumento leve, 2,0% (1/50) tinham aumento moderado e 2,0% (1/50) tinham a aumento marcado.

Nas fêmeas os aumentos da ALP observaram-se em 26,7% (12/45) das cadelas e foram todos classificados como leves.

No que diz respeito à diminuição desta bioquímica, a mesma foi observada em 2,0% (1/50) dos machos, não tendo sido verificada qualquer diminuição em fêmeas.

Tabela 4: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ALP e género

	% Normais	% Aumento Leve	% Aumento moderado	% Aumento marcado	% Diminuição
Macho (N=50)	82,0	12,0	2,0	2,0	2,0
	(41/50)	(6/50)	(1/50)	(1/50)	(1/50)
Fêmea (N=45)	73,3	26,7	-	-	-
	(33/45)	(12/45)			

3.3.3. Influência do Estado Reprodutivo nas alterações de ALP

O aumento da ALP constatou-se em 29,2% (7/24) dos cães esterilizados comparativamente a 18,3% (13/71) dos animais inteiros. O aumento leve da ALP observou-se em 16,9% (12/71) dos cães inteiros e 25,0% (6/24) dos cães esterilizados. 4,2% (1/24) dos cães esterilizados apresentaram aumento marcado da ALP, alteração que não foi identificada em nenhum dos animais inteiros.

1,4% (1/71) dos animais inteiros apresentaram valores diminuídos e nos esterilizados não foi detectada qualquer diminuição da ALP.

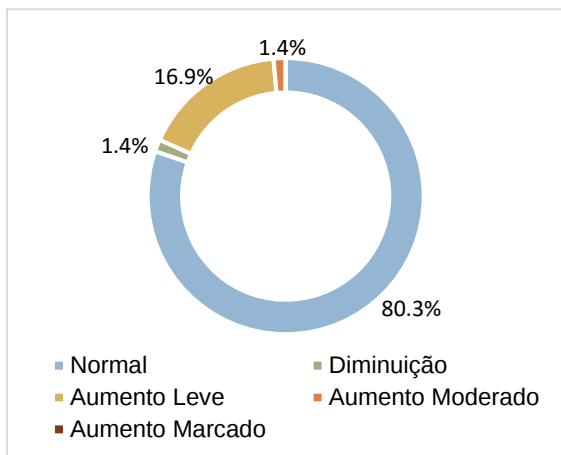


Figura 15: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ALP em cães inteiros

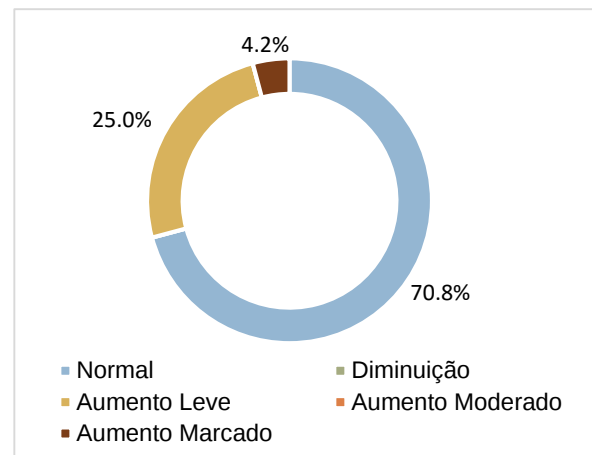


Figura 16: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ALP em cães esterilizados

3.3.4. Influência da Idade nas alterações da ALP

Constatou-se que 77,6% (52/67) dos cães geriátricos e 78,6% (22/28) dos cães seniores apresentaram valores normais de ALP.

Na população sénior, 21,5 % (6/28) dos cães exibiram aumento desta enzima. O aumento leve foi detectado em 17,9% (5/23) e o aumento moderado em 3,6% (1/28) dos cães seniores. Nenhum destes animais apresentou aumento marcado.

Relativamente aos cães geriátricos, o aumento da ALP foi identificado em 20,9% (14/67) destes cães. O aumento moderado não foi observado em nenhum cão geriátrico, o aumento marcado foi detectado em 1,5% (1/67) e o aumento leve em 19,4% (13/67).

A diminuição desta enzima apenas foi detectada em 1,5% (1/67) dos geriátricos e em nenhum dos cães seniores.

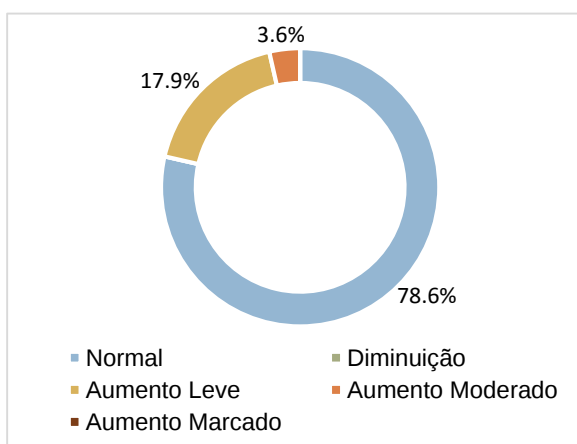


Figura 17: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ALP em cães seniores

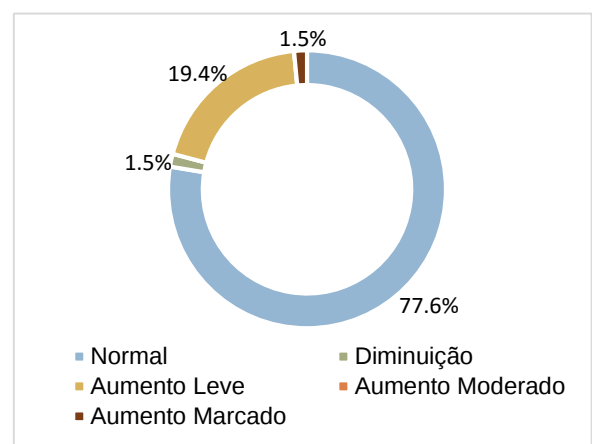


Figura 18: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ALP em cães geriátricos

3.3.5. Influência do Porte nas alterações da ALP

Valores normais de ALP foram observados em 85,2% (23/27) dos cães de porte grande, 84,4% (27/32) dos cães de porte pequeno e finalmente 66,7% (24/36) dos cães de porte médio.

A prevalência do aumento da ALP foi de 30,6% (11/36) em cães de porte médio, seguindo-se os portes pequeno e grande com prevalências de 15,6% (5/32) e 14,8% (4/27), respectivamente.

Apenas em cães de porte médio foram detectados aumento moderado, aumento marcado e diminuição desta enzima. A prevalência destas três alterações na população de cães médios foi de 2,8% (1/36).

Tabela 5: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ALP, idade e porte

	% Normais	% Aumento leve	% Aumento moderado	% Aumento marcado	% Diminuição
Pequena Sênior (N=13)	76,9 (10/13)	23,1 (3/13)	-	-	-
Pequena Geriátrica (N=19)	89,5 (17/19)	10,5 (2/19)	-	-	-
Média Sênior (N=10)	70,0 (7/10)	20,0 (2/10)	10,0 (1/10)	-	-
Média Geriátrica (N=26)	65,4 (17/26)	26,9 (7/26)	-	3,8 (1/26)	3,8 (1/26)
Grande Sênior (N=5)	100,0 (5/5)	-	-	-	-
Grande Geriátrica (N=22)	81,8 (18/22)	18,2 (4/22)	-	-	-

3.3.6. Influência da Raça nas alterações da ALP

O aumento da ALP foi identificado em 35,0% (7/20) dos cães de raça indeterminada, em 10,0% (2/20) das raças Cocker Spaniel, Teckel e Labrador e em 5,0% (1/20) das raças Samoyedo, Pinscher, Serra D'Ayres, Coten de Tuleon, Caniche Toy, Yorkshire e Dálmata.

Os aumentos moderado e marcado da ALP foram observados em cães de raça indeterminada.

Apenas um animal apresentou diminuição da ALP e pertencia à raça Cão D'Água Português.

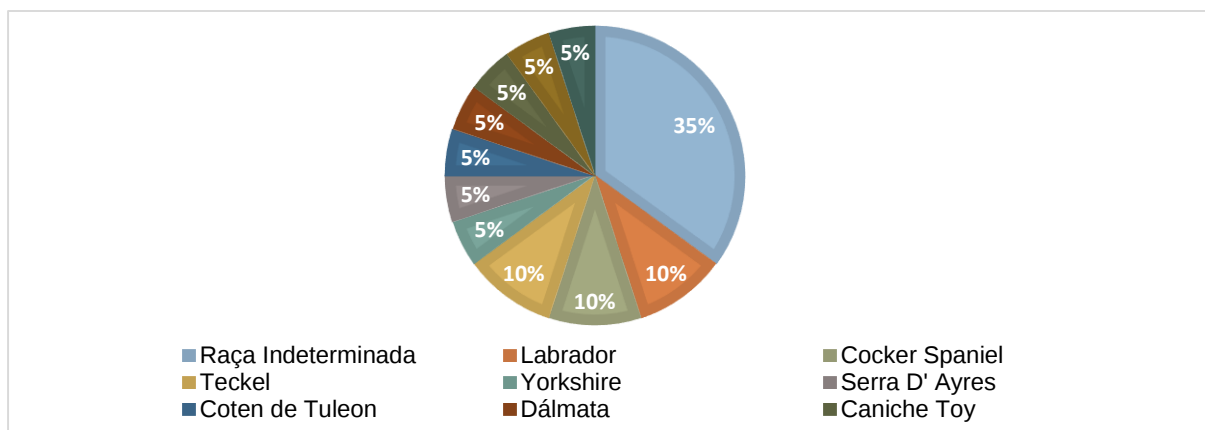


Figura 19: Caracterização da amostra relativamente às raças com aumento da ALP.

3.4. Caracterização da Amostra relativa à Glucose

3.4.1. Caracterização da amostra relativamente às alterações de Glucose

Neste estudo verificou-se que a prevalência do aumento da glucose foi de 8,4% (8/95). Nenhum animal apresentou valores abaixo dos limites de referência e 91,6% (87/95) dos cães obteve valores normais.

Tabela 6: Caracterização da amostra relativamente às alterações de glucose e género.

	% Normais	% Aumentados
Total (N=95)	91,6 (87/95)	8,4 (8/95)
Machos (N=50)	96,0 (48/50)	4,0 (2/50)
Fêmeas (N=45)	86,7 (39/45)	13,3 (6/45)

3.4.2. Influência do Género nas alterações de Glucose

Constatou-se que na população feminina 13,3% (6/45) das cadelas obtiveram aumento da glucose.

No que diz respeito aos machos, 4,0% (2/50) dos animais apresentaram esta alteração.

3.4.3. Influência do Estado Reprodutivo nas alterações de Glucose

Os animais inteiros apresentaram 9,9% (7/71) de valores aumentados e os esterilizados 4,2% (1/24).

Relativamente aos valores normais, os mesmos foram observados em 95,8% (23/24) dos cães esterilizados e em 90,1% (64/71) dos cães inteiros.

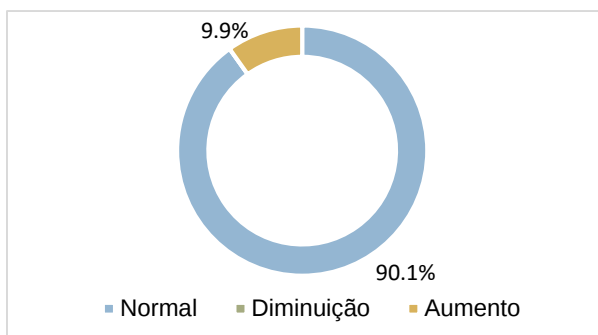


Figura 20: Caracterização da amostra relativamente às alterações de glucose em cães inteiros

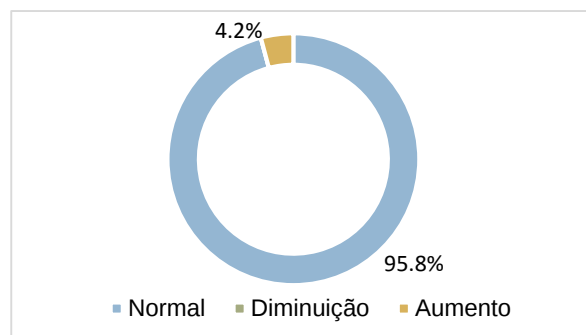


Figura 21: Caracterização da amostra relativamente às alterações de glucose em cães esterilizados

3.4.4. Influência da Idade nas alterações de Glucose

92,9% (26/28) dos cães seniores tinham concentrações de glucose normais e 7,1% (2/28) tinham aumento deste parâmetro.

Nos animais geriátricos foram detectados valores normais em 91,0% (61/67) dos cães e 9,0% (6/67) tinham aumento da glucose.

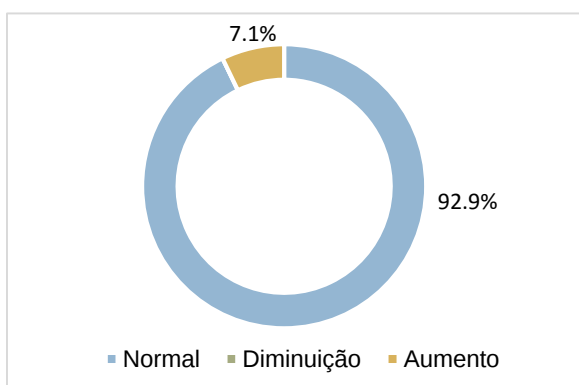


Figura 22: Caracterização da amostra relativamente às alterações de glucose em cães seniores

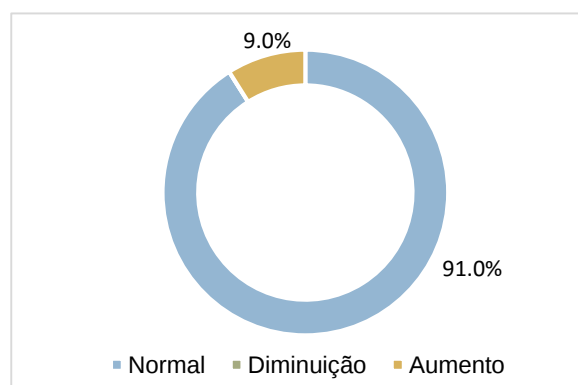


Figura 23: Caracterização da amostra relativamente às alterações de glucose em cães geriátricos

3.4.5. Influência do Porte nas alterações de Glucose

As raças pequenas apresentaram uma prevalência de aumento da glucose de 9,4% (3/32). Seguiram-se as raças médias e grandes com 8,3% (3/36) e 7,4% (2/27) dos cães afectados, respectivamente.

Valores normais foram observados em 90,6% (29/32) dos cães pequenos, 91,7% (33/36) dos cães médios e 92,6% (25/27) dos cães grandes.

Tabela 7: Caracterização da amostra relativamente às alterações de glucose, idade e porte

	% Normais	% Aumentada
Pequena Sénior (N=13)	84,6 (11/13)	15,4 (2/13)
Pequena Geriátrica (N=19)	94,7 (18/19)	5,3 (1/19)
Média Sénior (N=10)	100 (10/10)	-
Média Geriátrica (N=26)	88,5 (23/26)	11,5 (3/26)
Grande Sénior (N=5)	100 (5/5)	-
Grande Geriátrica (N=22)	90,9 (20/22)	9,1 (2/22)

3.4.6. Influência da Raça nas alterações de Glucose

Dos 8 animais que apresentaram aumento da glucose 50,0% (4/8) tinham raça indeterminada. As restantes raças com esta alteração foram: Pinscher, Labrador, Boxer e Caniche Toy equivalendo a 12,5% (1/8).

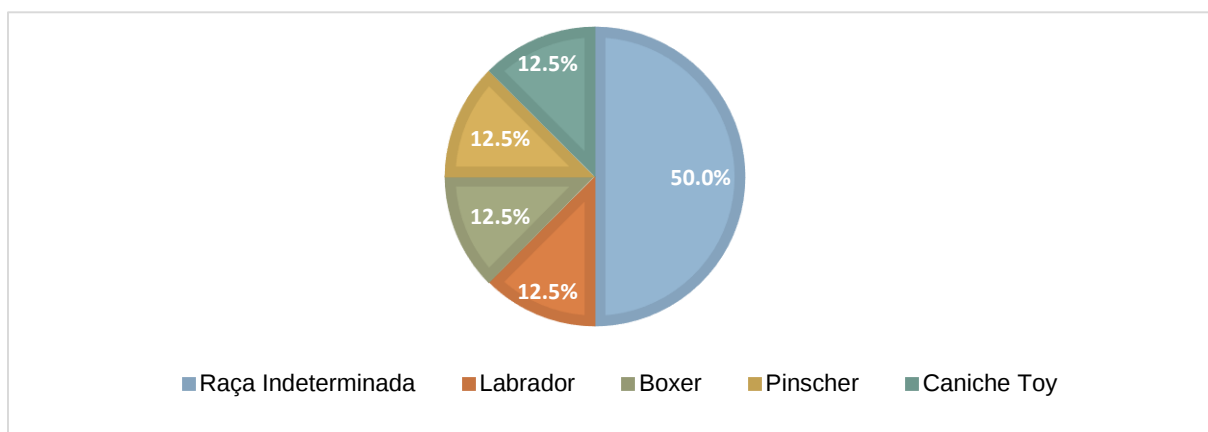


Figura 24: Caracterização da amostra relativamente às raças com aumento da Glucose

3.5. Caracterização da Amostra relativa à Creatinina

3.5.1. Caracterização da amostra relativamente às alterações da Creatinina

Constatou-se que 88,4% (84/95) dos cães tiveram valores normais de creatinina, 6,3% (6/95) tiveram valores aumentados e 5,3% (5/95) tiveram valores diminuídos.

3.5.2. Influência do Gênero nas alterações de Creatinina

Na população masculina 88,0% (44/50) dos cães apresentaram valores dentro da normalidade. O aumento da creatinina foi verificado em 6,0% (3/50) e a sua diminuição também em 6,0% (3/50) dos machos.

Relativamente às fêmeas 88,9% (40/45) obtiveram valores normais, 6,7% (3/45) obtiveram valores aumentados e 4,4 % (2/45) obtiveram valores diminuídos.

Tabela 8: Caracterização da amostra relativamente às alterações de creatinina e género

	% Normais	% Aumentados	% Diminuídos
Total (N=95)	88,4 (84/95)	6,3 (6/95)	5,3 (5/95)
Macho (N=50)	88,0 (44/50)	6,0 (3/50)	6,0 (3/50)
Fêmea (N=45)	88,9 (40/45)	6,7 (3/45)	4,4 (2/45)

3.5.3. Influência do Estado Reprodutivo nas alterações de Creatinina

Nos animais inteiros observaram-se valores normais em 88,7% (63/71) dos cães. As prevalências do aumento e da diminuição da creatinina foram iguais na população de cães inteiros equivalendo a 5,6% (4/71).

No que diz respeito à população esterilizada 87,5% (21/24) dos cães obteve valores normais. O aumento da creatinina foi detectado em 8,3% (2/24) dos cães e a diminuição em 4,2% (1/24).

Tabela 9: Caracterização da amostra relativamente às alterações de creatinina e estado reprodutivo

	% Normais	% Aumentados	% Diminuídos
Inteiro (N=71)	88,7 (63/71)	5,6 (4/71)	5,6 (4/71)
Esterilizado (N=24)	87,5 (21/24)	8,3 (2/24)	4,2 (1/24)

3.5.4. Influência da Idade nas alterações de Creatinina

Nos cães seniores identificaram-se valores normais em 92,9% (26/28) dos animais. Relativamente às restantes alterações, 3,6% (1/28) dos seniores obtiveram aumento e 3,6% (1/28) diminuição.

No grupo de animais geriátricos 86,6% (58/67) dos cães apresentaram valores normais. Em 7,5% (5/67) destes cães identificou-se aumento e em 6,0% (4/67) diminuição de creatinina.

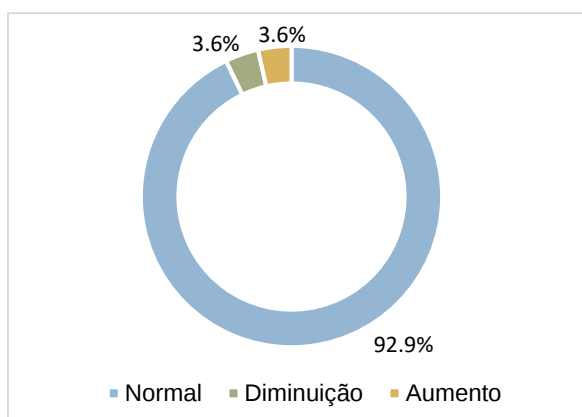


Figura 25: Caracterização da amostra relativamente às alterações de creatinina em cães seniores

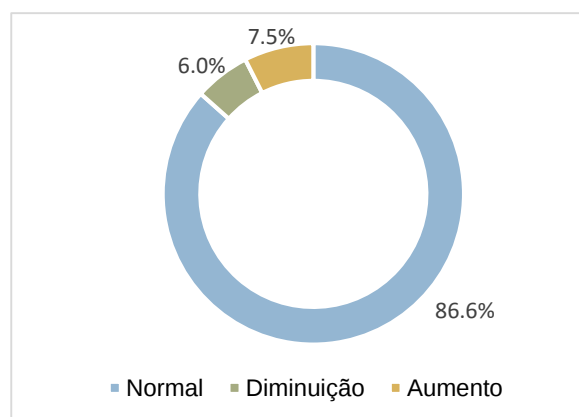


Figura 26: Caracterização da amostra relativamente às alterações de creatinina em cães geriátricos

3.5.5. Influência do Porte nas alterações de Creatinina

96,3% (26/27) dos cães de porte grande apresentaram valores de creatinina dentro dos intervalos de referência. Apenas 3,7% (1/27) destes animais obteve aumento da creatinina e não foi identificada diminuição deste parâmetro bioquímico em nenhum animal.

Relativamente aos cães de porte médio, a prevalência de valores normais chegou aos 86,1% (31/36). O aumento desta bioquímica foi verificado em 5,6% (2/36) destes animais e a sua diminuição em 8,3% (3/36).

Os animais de porte pequeno tiveram 84,4% (27/32) dos valores dentro da normalidade. A diminuição da creatinina foi encontrada em 6,3% (2/32) dos indivíduos e o aumento em 9,4% (3/32).

Tabela 10: Caracterização da amostra relativamente às alterações de creatinina, idade e porte

	% Normais	% Aumentados	% Diminuídos
Pequena Sénior (N=13)	84,6 (11/13)	7,7 (1/13)	7,7 (1/13)
Pequena Geriátrica (N=19)	84,2 (16/19)	10,5 (2/19)	5,3 (1/19)
Média Sénior (N=10)	100 (10/10)	-	-
Média Geriátrica (N=26)	80,8 (21/26)	7,7 (2/26)	11,5 (3/26)
Grande Sénior (N=5)	100 (5/5)	-	-
Grande Geriátrica (N=22)	95,5 (21/22)	4,5 (1/22)	-

3.5.6. Influência da Raça nas alterações de Creatinina

Em relação ao aumento da creatinina, 66,6% (4/6) da população com esta alteração era de raça indeterminada e 16,7% (1/6) eram das raças Caniche e o Cocker Spaniel.

No que diz respeito à diminuição deste parâmetro bioquímico 40,0% (2/5) dos animais afectados eram da raça Cocker Spaniel e 20,0% (1/5) eram das raças Yorkshire, Chihuahua e indeterminada.

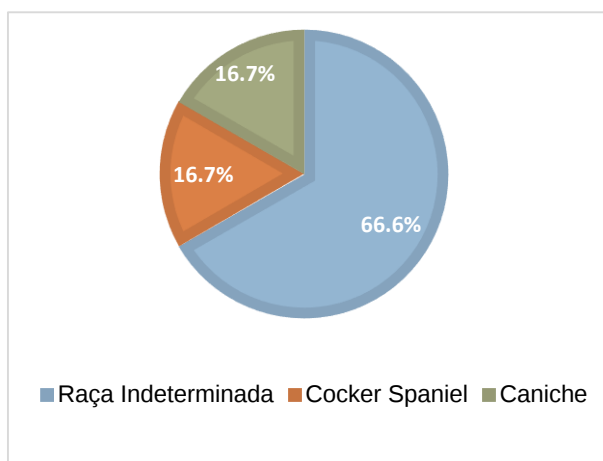


Figura 27: Caracterização da amostra relativamente às raças com aumento da Creatinina.

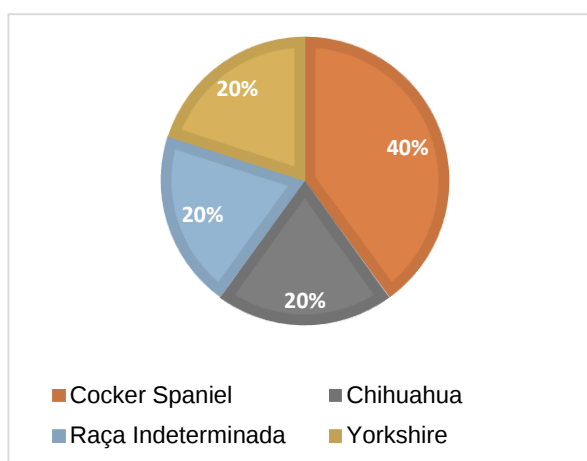


Figura 28: Caracterização da amostra relativamente às raças com diminuição da Creatinina.

3.6. Caracterização da Amostra relativa à Ureia

3.6.1. Caracterização da Amostra relativamente às alterações de Ureia

Tendo em conta a população total, 86,3% (82/95) dos cães exibiram valores normais de ureia, 8,4% (8/95) tiveram valores elevados e 5,4% (5/95) obtiveram redução dos valores de ureia.

Tabela 11: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ureia e género

	% Normais	% Aumentados	% Diminuídos
Total (N=95)	86,3 (82/95)	8,4 (8/95)	5,3 (5/95)
Macho (N=50)	80,0 (40/50)	16,0 (8/50)	4,0 (2/50)
Fêmea (N=45)	93,3 (42/45)	-	6,7 (3/45)

3.6.2. Influência do Género nas alterações de Ureia

Na população feminina 93,3% (42/45) dos animais exibiu valores dentro dos intervalos de referência. Nenhuma fêmea apresentou aumentos de ureia e 6,7% (3/45) apresentaram diminuição desta bioquímica.

Relativamente aos machos, 80,0% (40/50) obtiveram valores dentro da normalidade, 16,0% (8/50) tiveram valores acima do limite superior e 4,0% (2/50) tinham diminuição da ureia.

Para comparação da distribuição da variável ureia nos dois géneros foram realizados testes U de Mann-Whitney, sendo rejeitada a hipótese nula ($p < 0.05$). Podemos deste modo afirmar que a variável ureia apresenta uma distribuição significativamente diferente nos dois géneros, apresentando concentrações maiores em machos comparativamente a fêmeas.

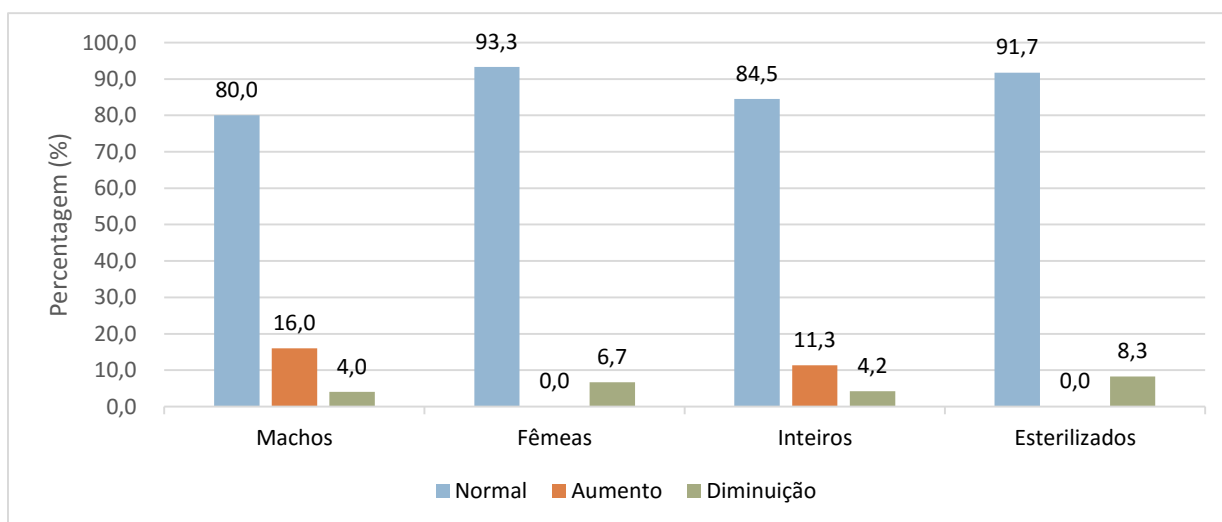


Figura 29: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ureia, género e estado reprodutivo

3.6.3. Influência do Estado Reprodutivo nas alterações de Ureia

Nos cães esterilizados não foi identificado nenhum indivíduo com aumento da ureia, 91,7% (22/24) destes animais obtiveram valores normais e 8,3% (2/24) valores diminuídos.

84,5% (60/71) dos cães inteiros apresentaram valores normais, 11,3% (8/71) valores aumentados e 4,2% (3/71) valores diminuídos.

Também para o estado reprodutivo foi analisada a distribuição da variável ureia, tendo sido realizados testes U de Mann-Whitney. Tal como aconteceu no género, a hipótese nula foi rejeitada ($p < 0.05$). Concluiu-se assim que a variável ureia apresenta uma distribuição significativamente diferente nos dois estados reprodutivos, com concentrações mais elevadas em animais inteiros do que em animais esterilizados.

3.6.4. Influência da Idade nas alterações de Ureia

Nos animais geriátricos constatou-se aumento da ureia em 10,4% (7/67) dos cães e a sua diminuição em 6,0% (4/67).

Nos animais seniores as prevalências do aumento e diminuição da ureia foram iguais correspondendo a 3,6% (1/28).

Os valores normais corresponderam a 83,6% (56/67) nos geriátricos e a 92,9% (26/28) nos seniores.

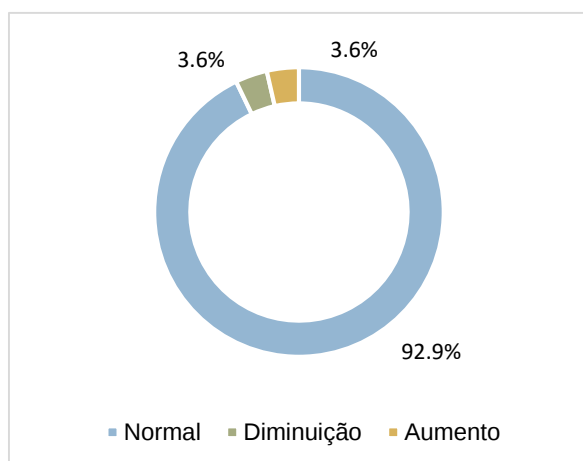


Figura 30: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ureia em cães seniores

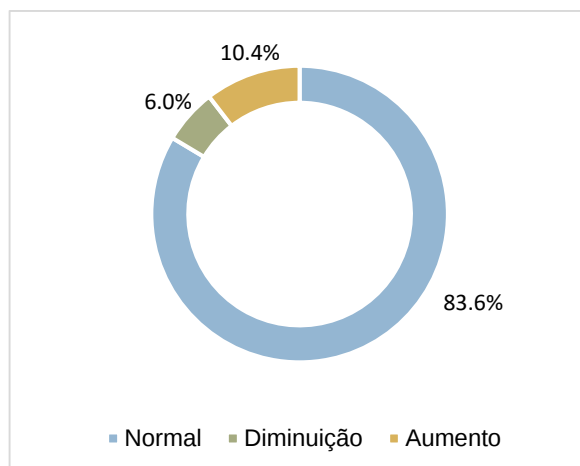


Figura 31: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ureia em cães geriátricos

Foi possível verificar que existe uma correlação positiva entre as variáveis ureia e idade ($r_s=0,260$, $p=0,005$). Podemos portanto sugerir que à medida que a idade aumenta a ureia tem também tendência a aumentar.

3.6.5. Influência do Porte nas alterações de Ureia

Nos cães de porte médio 77,8% (28/36) obtiveram valores normais, 13,9% (5/36) valores aumentados e 8,3% (3/36) valores diminuídos.

Nas raças pequenas 90,6% (29/32) dos cães tinham valores normais, 6,3% (2/32) tinham valores aumentados e 3,1% (1/32) tinham valores diminuídos.

92,6% (25/27) dos cães de porte grande apresentaram valores normais, em 3,7% (1/27) foi identificado aumento e também em 3,7% (1/27) foi identificada diminuição da ureia.

Tabela 12: Caracterização da amostra relativamente às alterações de ureia, idade e porte

	Normais	Aumentados	Diminuídos
Pequena Sénior (N=13)	84,6 (11/13)	7,7 (1/13)	7,7 (1/13)
Pequena Geriátrica (N=19)	94,7 (18/19)	5,3 (1/19)	-
Média Sénior (N=10)	100 (10/10)	-	-
Média Geriátrica (N=26)	69,2 (18/26)	19,2 (5/26)	11,5 (3/26)
Grande Sénior (N=5)	100 (5/5)	-	-
Grande Geriátrica (N=22)	90,9 (20/22)	4,5 (1/22)	4,5 (1/22)

Foi possível identificar uma correlação negativa entre as variáveis ureia e peso ($r_s = -0,298$, $p = 0,002$). Estes resultados sugerem que à medida que o peso aumenta a ureia diminui.

3.6.6. Influência da Raça nas alterações de Ureia

No grupo de cães com diminuição da ureia, 60,0% (3/5) eram de raça indeterminada e 20,0% (1/5) eram das raças Epagneul Breton e Rottweiler.

Relativamente ao aumento da ureia 37,5% (3/8) destes animais eram de raça indeterminada, 25,0% (2/8) eram da raça Cocker Spaniel e 12,5% (1/8) eram das raças Pinscher, Labrador e Caniche.

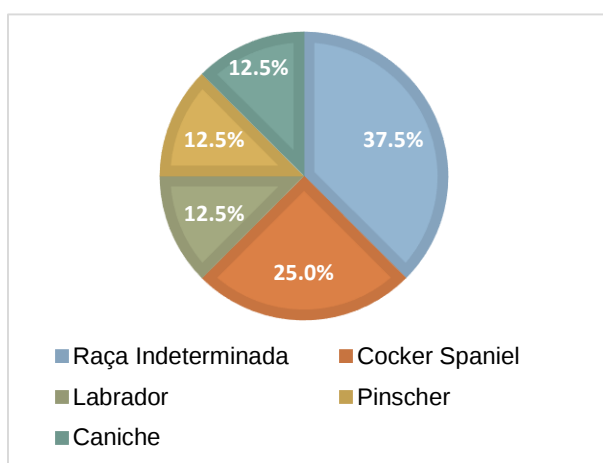


Figura 32: Caracterização da amostra relativamente às raças com aumento da Ureia.

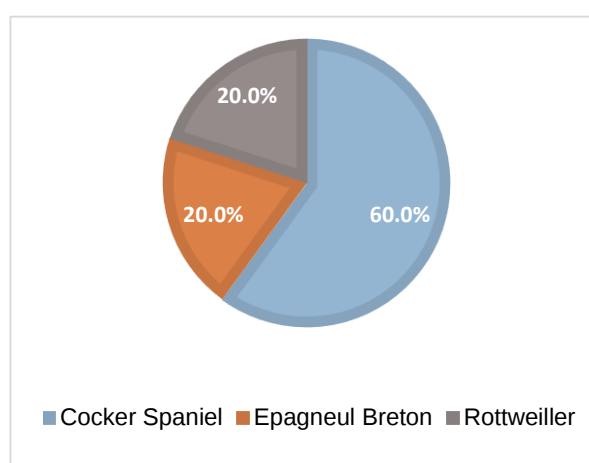


Figura 33: Caracterização da amostra relativamente às raças com diminuição da Ureia.

3.7. Caracterização da Amostra relativa a doença subclínica

Nesta população foi verificado que 21,1% (20/95) dos cães apresentavam alterações bioquímicas clinicamente significativas. No grupo de animais com alterações bioquímicas significativas, 45,0% (9/20) fizeram exames complementares, 30,0% (6/20) repetiram análises e 25,0% (5/20) não fizeram exames complementares nem repetiram análises.

No grupo dos animais que repetiram análises constatou-se que 33,3% (2/6) normalizou os valores e 66,7% (4/6) permaneceram com alteração dos parâmetros.

As neoplasias (hemangiossarcoma, tumor hepático e tumores abdominais não classificados), foram identificadas em 4,2% (4/95) desta população, a insuficiência renal crónica em 4,2% (4/95), as hepatopatias (hiperplasia nodular e hepatite crónica) em 2,1% (2/95) e a diabetes mellitus em 1,1% (1/95).

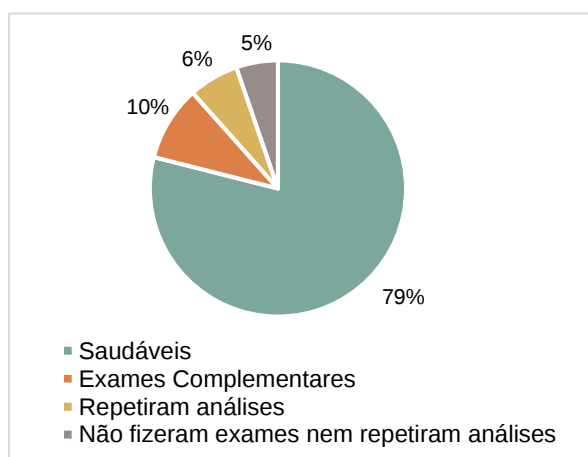


Figura 34: Caracterização da amostra relativamente a realização de exames complementares e repetição de análises

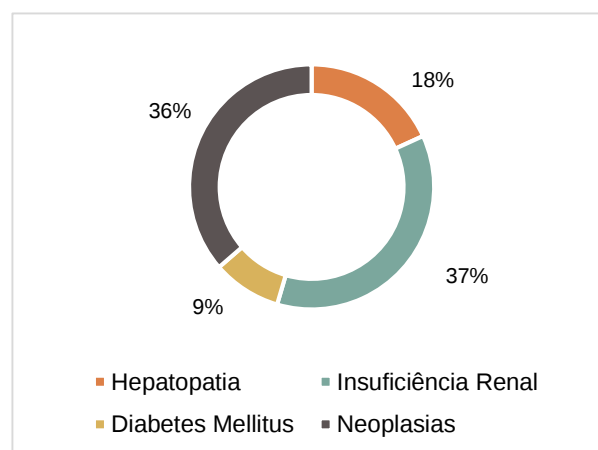


Figura 35: Caracterização da amostra relativamente a doença subclínica

3.7.1. Caracterização da amostra relativamente às alterações de ALT e presença de doença subclínica

No grupo de cães que apresentaram aumento da ALT foi identificada doença subclínica em 29,4% (5/17) (neoplasias e hepatopatia), 17,6% (3/17) não realizaram exames complementares, 5,9% (1/17) obteve análises alteradas pela segunda vez consecutiva mas não fez mais exames complementares e 47,1% (8/17) foram considerados saudáveis.

As neoplasias encontradas nos cães com aumento da ALT foram: hemangiossarcoma, tumor hepático e dois tumores abdominais não classificados. O tumor hepático e os dois tumores abdominais não classificados foram identificadas ecograficamente, mas não foi feita confirmação histológica.

No que diz respeito à hepatopatia, o animal em causa apresentou aumento marcado da ALP em conjunto com o aumento leve da ALT e verificou-se que o mesmo tinha uma imagem ecográfica compatível com hiperplasia nodular, mas não foi feita confirmação histológica.

Todos os animais com diminuição da ALT foram considerados saudáveis.

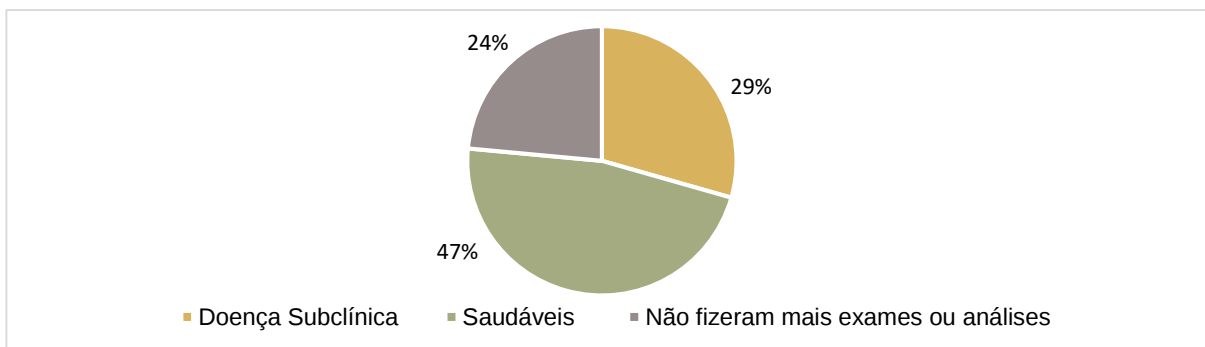


Figura 36: Caracterização da amostra relativamente ao aumento de ALT e presença de doença subclínica.

3.7.2. Caracterização da amostra relativamente às alterações de ALP e presença de doença subclínica.

No grupo de cães que apresentaram aumento da ALP foi identificada doença subclínica em 20,0% (4/20) (neoplasia, hepatopatia e diabetes mellitus), 15,0% (3/20) não realizaram exames complementares, 5,0% (1/20) obteve análises alteradas pela segunda vez consecutiva mas não fez mais exames complementares e 60,0% (12/20) foram considerados saudáveis.

Um dos cães apresentou aumento leve da ALP e da ALT, acabando por ser diagnosticado com hemangiossarcoma. Relativamente às hepatopatias, um animal revelou imagem ecográfica compatível com hepatite crónica, mas não houve confirmação histológica. No outro cão, já mencionado anteriormente, observou-se imagem ecográfica compatível com hiperplasia nodular, mas também não foi feita confirmação histológica.

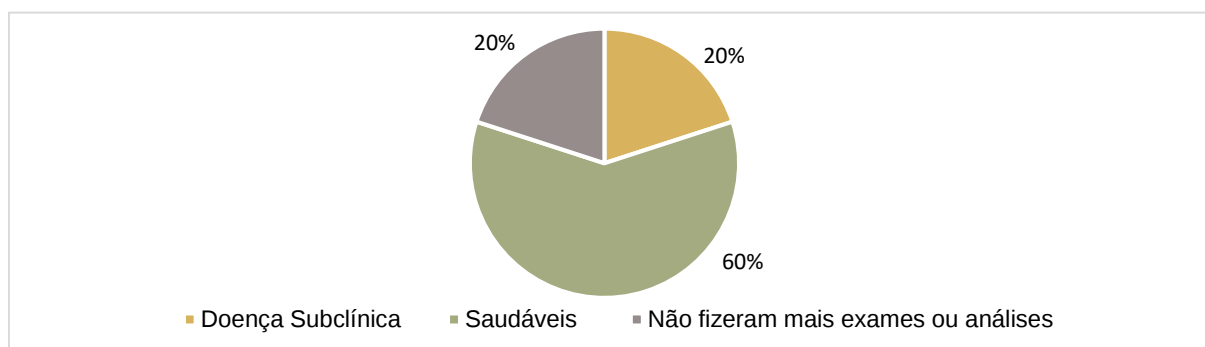


Figura 37: Caracterização da amostra relativamente ao aumento de ALP e presença de doença subclínica.

3.7.3 Caracterização da amostra relativamente às alterações de Glucose e presença de doença subclínica

No grupo dos animais com aumento da glicémia, 12,5% (1/8) foi diagnosticado com DM, 75,0% (6/8) foram considerados saudáveis e 12,5% (1/8) tinha também aumento moderado da ALT e aumento leve da ALP tendo normalizado os valores na medição seguinte.

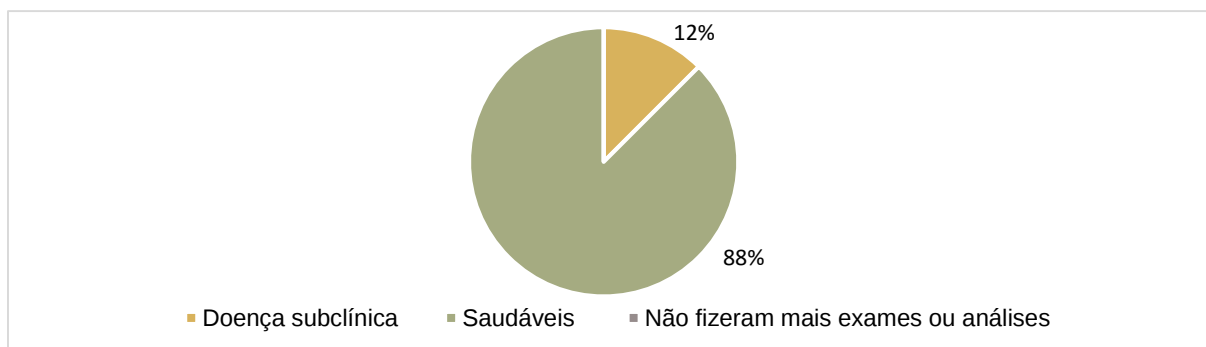


Figura 38: Caracterização da amostra relativamente ao aumento de Glucose e presença de doença subclínica.

3.7.4. Caracterização da amostra relativamente às alterações de Creatinina e presença de doença subclínica

No grupo dos animais com aumento da creatinina, 33,3% (2/6) tinham também aumento da ureia e foram diagnosticados com IRC, 16,7% (1/6) tinha aumento leve da ALP e foi diagnosticado com hepatopatia (hepatite crónica) e 50,0% (3/6) apresentaram apenas aumento da creatinina, tendo também sido diagnosticados com IRC.

Nos cães que apresentaram diminuição da creatinina, 40,0% (2/5) foram diagnosticados com doença subclínica (hemangiossarcoma e tumor hepático), 20,0% (1/5) tinha também aumento da ALT e não fez mais exames complementares nem repetiu análises, 20,0% (1/5) tinham aumento da ALT e repetiu análises que permaneceram alteradas e 20,0% (1/5) foi considerado saudável.

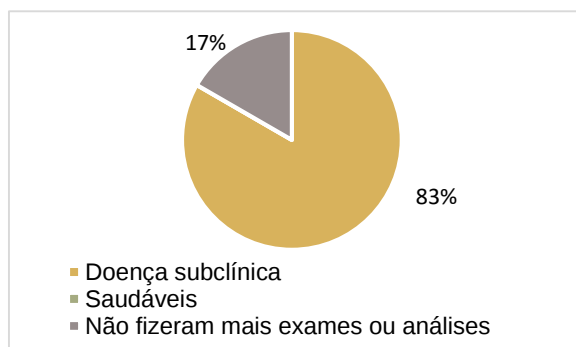


Figura 39: Caracterização da amostra relativamente ao aumento de Creatinina e presença de doença subclínica.

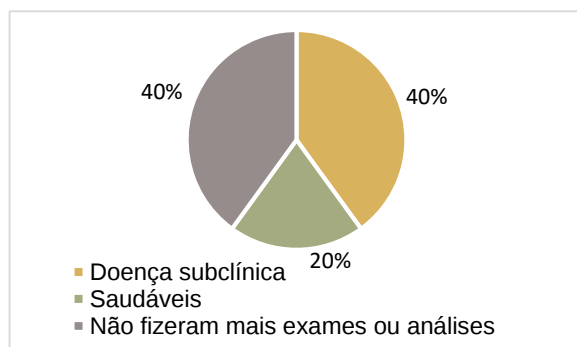


Figura 40: Caracterização da amostra relativamente à diminuição de Creatinina e presença de doença subclínica.

3.7.5. Caracterização da amostra relativamente às alterações de Ureia e presença de doença subclínica.

Todos os cães com diminuição da ureia foram considerados saudáveis.

Já na população de cães com aumento da ureia o mesmo não aconteceu: 12,5% (1/8) tinha também diminuição da creatinina e aumento leve da ALT e foi diagnosticado com tumor hepático, 25,0% (2/8) tinham aumento da creatinina e foram diagnosticados com IRC e 62,5% (5/8) foram considerados saudáveis.

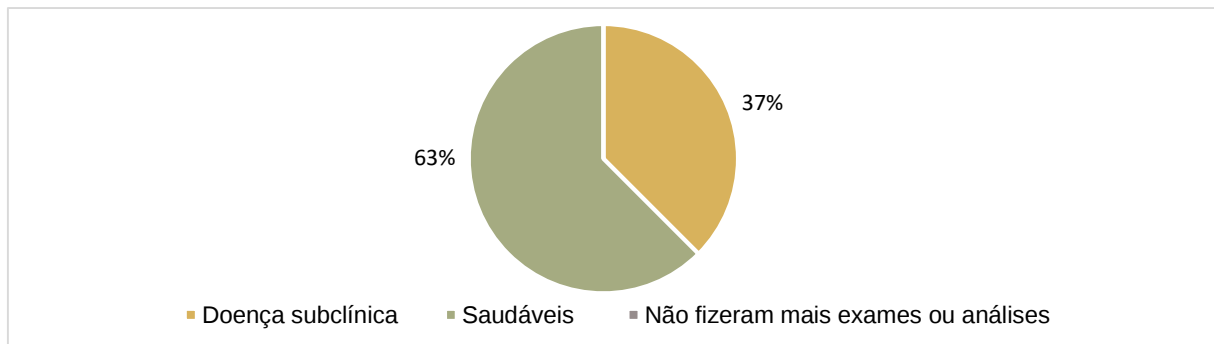


Figura 41: Caracterização da amostra relativamente ao aumento da Ureia e presença de doença subclínica.

4 – DISCUSSÃO

De uma maneira geral, a maioria da população obteve resultados dentro da normalidade em todos os parâmetros.

O parâmetro bioquímico com maior prevalência de alterações foi a ALT, sendo que 76,8% (73/95) destes animais apresentaram valores dentro da normalidade. Também no estudo de Alef *et al.* (2008) a ALT foi o parâmetro bioquímico que apresentou mais alterações, sendo que 56,2% dos cães revelaram valores dentro dos intervalos de referência.

O aumento da ALT ocorreu em 17,9% (17/95) dos cães, valor semelhante ao encontrado por Comazi *et al.* (2004) em que 17,4% dos cães apresentaram aumento da ALT e por Davies & Kawaguchi (2014) em que 14,4% dos cães tinham esta alteração. Weeb *et al.* (2012) detectou valores mais baixos com 9,4% dos animais exibindo esta alteração. Alef *et al.* (2008) obteve resultados totalmente distintos, tendo detectado valores da ALT que excediam o limite superior de referência em 43,8% dos cães, apesar de apenas 3,8% terem sido clinicamente relevantes.

Esta discrepância nos resultados pode resultar das diferenças de idades e critérios de inclusão dos animais entre os estudos. A média da idade dos animais no presente trabalho foi 11 anos, só tendo sido considerados animais com idade igual ou superior a 7 anos com exame físico normal. Weeb *et al.* (2012) utilizaram cães com idade média de 9 anos, podendo esta diferença explicar a prevalência mais baixa. Por outro lado, no trabalho de Alef *et al.* (2008), a idade média dos cães foi de 5 anos. No entanto, o factor idade não parece justificar a grande diferença existente na prevalência de alterações da ALT em relação aos restantes estudos. O facto de Alef *et al.* (2008) terem incluído no seu estudo todos os cães submetidos a cirurgia independentemente das alterações no exame físico também pode ter contribuído para o aumento da prevalência das alterações.

Neste trabalho, todos os cães diagnosticados com neoplasias apresentaram aumento da ALT. As neoplasias diagnosticadas foram: hemangiossarcoma, tumor hepático e dois tumores abdominais não classificados. No estudo de Joubert (2007) nove cães foram diagnosticados com neoplasias, sendo que, 22,2% eram hemangiossarcomas, 22,2% eram tumores hepáticos e apenas 11,1% era um tumor abdominal não classificado. Outras neoplasias detectadas pelo mesmo autor foram: tumor no pâncreas, fibrossarcoma, leiomiossarcoma e carcinoma mamário metastático. O facto de apenas quatro cães terem apresentado neoplasias neste estudo, pode dever-se à diferença nos critérios de inclusão. Joubert (2007) considerou todos os cães com idade igual ou superior a 7 anos que se apresentaram para cirurgia, independentemente da presença de doença prévia ou exame físico anormal.

No que diz respeito à hepatopatia, o animal em causa apresentou aumento marcado da ALP em conjunto com o aumento leve da ALT e verificou-se que o mesmo tinha uma imagem ecográfica compatível com hiperplasia nodular, mas não foi feita confirmação histológica. Segundo Fortney (2010) e Gilon & Graves (2011), 70% dos cães com idade igual ou superior a 14 anos têm hiperplasia nodular hepática benigna. Também Cooper & Webster (2006) referem que a hiperplasia nodular é uma causa comum de aumentos leves a moderados nas enzimas hepáticas em cães assintomáticos com idade superior a 8 anos.

Hoskins (2004), Baetge & Matthews (2012) e Bellows *et al.* (2015a) relataram diminuição do fluxo sanguíneo e da taxa de regeneração hepática secundariamente ao envelhecimento, ambas capazes de provocar aumento da ALT. Outros autores como Metzger (2005), Joubert (2007), Hughes (2008), Fortney (2010) e Bellows *et al.* (2009) referem ainda diminuição da capacidade de desintoxicação do fígado com aumento da idade e Fortney (2010) considerou que a lipidose hepática e a hiperplasia nodular hepática são as alterações mais comuns do fígado do cão velho. Cooper & Webster (2006) e Twedt (2009) apontam também as neoplasias hepáticas primárias ou metastáticas como factores importantes e a ter em conta em cães idosos com alterações das enzimas hepáticas.

O único animal que apresentou aumento moderado da ALT também apresentou aumento leve da ALP e aumento leve da glucose, mas ao repetir as análises após um mês os valores normalizaram. Segundo Twedt (2009), o período de espera para re-avaliação das enzimas hepáticas deve ser 4 a 6 semanas, tendo em conta a semi-vida das enzimas hepáticas e o tempo necessário para o fígado recuperar de um dano hepático oculto e agudo. O mesmo autor refere que em animais assintomáticos devem ser excluídos os efeitos de drogas ou substâncias tóxicas como causas de elevação das enzimas hepáticas e que as doenças mais comuns nos cães idosos, capazes de induzir este aumento, são a hiperplasia nodular benigna, neoplasias ou doenças sistémicas.

Machos e fêmeas obtiveram prevalência de alterações de ALT semelhantes, não tendo sido identificadas diferenças significativas entre géneros. Misbach *et al.* (2014) documentou o efeito do género na ALT dependente da raça, tendo observado valores mais elevados de ALT em machos das raças Bichon Maltes e Caniche comparativamente às fêmeas. Devido à heterogeneidade da população presente neste trabalho, foi impossível estabelecer uma relação entre raças específicas e género.

Relativamente ao estado reprodutivo, idade e porte também não foram encontradas diferenças significativas.

Lowseth *et al.* (1990) verificou aumento dos valores da ALT em Beagles com 12 anos com posterior diminuição para valores semelhantes aos dos animais jovens. No mesmo estudo, além da ALT, as enzimas AST (aspartato aminotransferase) e LDH (desidrogenase láctica) encontravam-se significativamente aumentadas no grupo dos 12 anos, comparativamente a outras idades. Como todas estas enzimas se encontram presentes no citoplasma de diferentes células do organismo, o seu aumento foi relacionado com um período crítico de morte celular. O mesmo autor concluiu que os 12 anos são uma fase crítica no que diz respeito à saúde e determinação da longevidade dos cães de raça Beagle.

Outros autores como Pickrell *et al.* (1974) e Kasper & Norris (1977) documentaram aumento gradual da ALT com o envelhecimento. Alef *et al.* (2008) verificou também aumento significativo da ALT em cães com idade superior a 10 anos. Já o estudo de Strasser *et al.* (1993) não permitiu identificar diferenças significativas entre Beagles e Pastores Alemães, jovens e idosos, no que diz respeito a esta enzima hepática e os resultados foram justificados com base na grande capacidade de armazenamento do fígado.

Relativamente ao porte, Sharkey *et al.* (2009) e Misbach *et al.* (2014) detectaram diferenças significativas entre animais de raças pequenas e grandes. Harper *et al.* (2003) também observou valores de ALT elevados 2 a 4 vezes o limite superior de referência, em Labradores mais velhos e aparentemente saudáveis. Nesta população, 2 dos 11 Labradores presentes apresentaram aumento leve da ALT e foram considerados como saudáveis. Devido à heterogeneidade dos animais foi impossível verificar se existia alguma relação significativas entre os valores da ALT e a raça Labrador.

À ALT seguiu-se a ALP com 77,9% (74/95) dos cães deste estudo com valores dentro do intervalo de referência. No estudo de Davies & Kawaguchi (2014), a ALP foi o parâmetro bioquímico com mais alterações com 80,7% dos cães com valores dentro da normalidade.

Relativamente à elevação desta bioquímica, a prevalência do seu aumento foi superior à prevalência do aumento da ALT ocorrendo em 21,1% (20/95) dos cães. Davies & Kawaguchi (2014) encontraram resultados semelhantes tendo 19,3% dos seus cães apresentado aumento da ALP. Outros estudos documentaram prevalências superiores como é o caso de Comazzi *et al.* (2004), em que 39,1% dos cães apresentou esta alteração e Alef *et al.* (2008) com 35,9% dos cães afectados. Alef *et al.* (2008) documentou uma prevalência do aumento da ALT superior à prevalência do aumento da ALP, ocorrendo o oposto nos estudos previamente citados. Nos trabalhos desenvolvidos por Comazzi *et al.* (2004) e Alef *et al.* (2008), o facto de terem sido incluídos animais com idade inferior a 1 ano pode ter levado

a um aumento do número de casos de elevações da ALP secundário ao crescimento ósseo. Nestes estudos, além de terem sido incluídos animais muito jovens, também foram considerados todos os cães independentemente do exame físico, o que pode igualmente ter levado ao aumento da prevalência de alterações desta enzima.

No que diz respeito ao género, estado reprodutivo, idade e porte não foram encontradas diferenças significativas.

Lowseth *et al.* (1990), Strasser *et al.* (1993) e Harper *et al.* (2003) não encontraram relações significativas entre animais idosos e a ALP. Comazzi *et al.* (2004) detectou aumento significativo da actividade da ALP em cães idosos comparativamente a cães de meia-idade e Pickrell *et al.* (1974) e Kasper & Norris (1977) observaram diminuição lenta da ALP com aumento da idade.

Sharkey *et al.* (2009) não encontrou diferenças da ALP estatisticamente significativas entre raças. Já Misbach *et al.* (2014) documentou o aumento da ALP com o peso nas raças Bichon e Shih-Tzu, contudo foi concluído que estas alterações não afectavam as decisões clínicas.

A ALT e a ALP apresentaram-se simultaneamente aumentadas em 7,4% dos cães, valor inferior ao encontrado por Comazzi *et al.* (2004) em que 14,3% tinham esta combinação. Esta diferença baseia-se muito provavelmente no facto do autor ter feito um estudo retrospectivo em que não teve acesso à história clínica dos animais nem dados do exame físico, aumentando a probabilidade de inclusão de cães doentes. No presente trabalho, o aumento conjunto da ALT e ALP foram associados com hemangiossarcoma e hiperplasia nodular hepática.

A glucose foi o parâmetro bioquímico com menos alterações tendo sido encontrados valores normais em 91,6% (87/95) desta população. Não foi identificada hipoglicémia em nenhum dos cães e a hiperglicemia esteve presente em 8,4% (8/95), sendo considerada clinicamente relevante em apenas 1,1 % (1/95) (os restantes valores ficaram abaixo dos 180 mg/dL).

No estudo de Comazzi *et al.* (2004), a hipoglicémia foi uma das alterações mais frequentes, contudo o plasma não foi imediatamente separado dos eritrócitos podendo ter levado a resultados duvidosos. No mesmo estudo, a hiperglicemia esteve presente em 2,5% dos cães, valor um pouco menor do que o observado neste trabalho. Davies & Kawaguchi (2014) encontraram resultados semelhantes ao estudo anterior já que 2,1% dos cães

apresentaram hiperglicemia e 1,1% tinham hipoglicemia. Alef et al. (2008) encontrou hiperglicemia em 25,4% dos animais, valor bastante superior ao observado nos outros estudos, e hipoglicemia em 0,2%. O facto de alguns dos animais presentes neste trabalho não terem sido submetidos a jejum pode ter influenciado o aumento deste parâmetro em algumas situações, assim como o stress induzido pela recolha do sangue. Por outro lado, o sangue recolhido no hospital onde decorreu o estágio é geralmente submetido imediatamente a análise diminuindo a probabilidade de os eritrócitos exercerem a sua acção sobre a glicemia, levando a uma menor prevalência de hipoglicémias.

À medida que os animais envelhecem verifica-se diminuição da taxa do metabolismo basal e diminuição dos níveis de actividade com aumento da percentagem de massa gorda no organismo, o que leva a obesidade. Os cães conseguem controlar de forma mais eficaz a resistência à insulina provocada pela obesidade, contudo já foi provado que cães obesos mantêm valores de glucose acima do intervalo de referência por períodos de tempo mais prolongados do que cães magros (Verkest *et al.*, 2012; Mattin *et al.*, 2014). Strasser *et al.* (1993) documentou aumento da intolerância à glucose em cães idosos mencionando que, após a refeição, os cães mais velhos necessitam de um período de tempo mais longo para alcançar valores normais de glucose. O mesmo autor defendeu que este aumento da intolerância à glucose é causado principalmente pela diminuição da sensibilidade dos tecidos à insulina e em parte devido à disfunção das células das ilhotas pancreáticas.

Relativamente ao género, estado reprodutivo, idade e porte não foram encontradas relações significativas.

Harper et al. (2003) identificou um limite superior de referência mais elevado para fêmeas quando comparadas com os machos. Outros estudos demonstraram também diferenças pequenas mas significativas entre machos e fêmeas. (Harper et al., 2003). Apesar disso, Misbach et al. (2014) não detectou nenhum efeito do género nas concentrações de glucose.

Muitos dos autores que estudaram o comportamento da glucose em animais mais velhos obtiveram resultados discordantes. Lowseth et al. (1990) detectaram diminuição significativa da glucose em Beagles com 12 anos, comparativamente a outros grupos etários. Também Kasper & Norris (1977) documentaram diminuição com a idade. Já Strasser et al. (1993) verificaram aumento significativo da glucose em animais idosos e diminuição da tolerância à glucose. McKelvie *et al.* (1988) também documentou aumento da glucose com a idade e Pickrell *et al.* (1974) e Alef *et al.* (2008) não encontraram relações significativas.

Relativamente ao porte e raças dos cães também existem resultados contraditórios. Sharkey et al. (2009) não encontrou diferenças significativas da glucose entre raças grandes, mas Misbach et al. (2014) documentou diferenças significativas entre raças pequenas, apesar de não terem sido consideradas clinicamente relevantes.

No que diz respeito à creatinina esta obteve menos alterações do que a ureia com 88,4% (84/95) dos animais com valores normais e o seu aumento foi identificado em 6,3% (6/95) dos cães. Outros autores obtiveram resultados semelhantes como foi o caso de Comazzi et al. (2004), Alef et al. (2008) e Davies e Kawaguchi (2014) que verificaram que 8.1%, 5.9% e 4.2% dos seus cães tinham aumento deste parâmetro, respectivamente.

Segundo Braun et al. (2003), Medaille (2004) e Lefebvre & Watson (2013), nas primeiras horas após a alimentação com carne a creatinina pode aumentar e permanecer elevada até 12 horas. Braun et al. (2003) e Lefebvre & Watson (2013) referem ainda que a desidratação é uma explicação possível para o aumento desta bioquímica, assim como o exercício físico intenso. Strasser et al. (1993) menciona que a desidratação pode ocorrer como resultado do envelhecimento que, como referido anteriormente, pode levar ao aumento da creatinina. Para terminar, Harvey & Paddleford (1999), Metzger (2005), Hughes (2008), Fortney (2010), Baetge & Matthews (2012) e Kukanich (2012) referem a diminuição da TFG secundária ao envelhecimento, o que também poderia explicar o aumento da creatinina.

A diminuição da creatinina esteve presente em 5,3% (5/95) destes animais, no entanto, como vários estudos não consideraram um limite inferior de referência para este indicador bioquímico não foi possível estabelecer uma comparação.

Segundo Gregory (2003) e Barsanti et al. (2004), animais que experimentem grandes perdas musculares ou perdas generalizadas podem apresentar valores de creatinina diminuídos. Por este motivo, é normal que os cães diagnosticados com hemangiossarcoma e neoplasia hepática tenham tido esta alteração bioquímica. A perda de massa muscular secundariamente ao envelhecimento pode também ser uma causa de diminuição da creatinina nestes cães. Braun et al. (2003) refere também diminuição da creatinina pós-prandial secundário ao aumento da TFG induzido pelas proteínas em alguns animais.

A influência do género, estado reprodutivo, idade e porte não foram significativas.

Gregory (2003) refere que, apesar de nunca terem sido detectadas diferenças significativas, os machos podem apresentar concentrações de creatinina mais elevadas do que as fêmeas. Esta divergência deve-se muito provavelmente às diferenças nas massas

musculares entre os dois géneros. Por outro lado, Braun *et al.* (2003) não considera que existam diferenças entre machos e fêmeas no que diz respeito a este parâmetro bioquímico.

Lowseth *et al.* (1990) documentou diminuição significativa da creatinina com a idade em Beagles. Este autor observou diminuição progressiva da creatinina até aos 9 anos, aumento aos 12 anos e nova diminuição aos 14 anos. Este fenómeno foi justificado com base na diminuição da produção da creatinina secundária à redução da massa renal e o aumento notado aos 12 anos poderá ter sido devido às alterações degenerativas do nefrónio e diminuição da TFG. Kasper & Norris (1977) e Strasser *et al.* (1993) verificaram igualmente diminuição da creatinina com a idade, Harper *et al.* (2003) não encontrou evidências da diminuição na função renal com o envelhecimento e Comazzi *et al.* (2004) também não encontrou nenhuma relação significativa.

Sharkey (2009) encontrou diferenças significativas nos valores de creatinina entre raças de porte grande e Misbach *et al.* (2014) verificou que o peso era estatisticamente relevante no aumento da creatinina no estudo que efectuou em raças de porte pequeno.

A seguir às enzimas hepáticas, a bioquímica com mais alterações foi a ureia. 86,3% (82/95) cães apresentaram valores normais, 8,4% (8/95) valores aumentados e 5,3% (5/95) valores diminuídos. A prevalência do aumento da ureia foi semelhante à encontrada por Davies & Kawaguchi (2014) em que os aumentos corresponderam a 8,5% da sua amostra. Outros autores obtiveram resultados diferentes como Comazzi *et al.* (2004) que verificou aumento da ureia em 15,5% e Alef *et al.* (2008) em 16,7%.

Relativamente à diminuição, Comazzi *et al.* (2004) detectou esta alteração em 6,0% dos animais, valor semelhante ao encontrado no presente estudo. Também Alef *et al.* (2008) e Davies & Kawaguchi (2014) observaram diminuição da ureia em 10,8% e 0,6% dos cães, respectivamente.

Segundo Barsanti *et al.* (2004), quando a ureia se apresenta aumentada e a creatinina normal, devem ser considerados factores extra-renais para explicar a azotemia. De acordo com Medaille *et al.* (2004), DiBartola (2005), Forsyth (2008), Lunn (2011), Metzger & Rebar (2012) e Mugford *et al.* (2013) as hemorragias gastrointestinais provocam o aumento da ureia, pois o sangue representa uma fonte de proteína endógena. DiBartola, (2005) e Grauer (2009) referem também que algumas doenças caracterizadas pelo aumento do catabolismo, como fome, infecção e febre. No entanto, estes diagnósticos são pouco prováveis neste caso, pois todos os cães apresentaram exame físico normal e não houve queixas por parte dos donos. McKenzie *et al.* (2007) documentou elevação da ureia associada

ao exercício físico em cães, secundário ao aumento do catabolismo proteico e às alterações na hidratação. Gregory, (2003), Medaille *et al.*, (2004), DiBartola (2005), Forsyth (2008), Grauer (2009), Metzger & Rebar (2012), Mugford *et al.* (2013) também declararam o efeito das dietas ricas em proteínas que podem causar aumentos moderados da ureia em animais saudáveis, sendo recomendado um jejum de 8 a 12 horas. Finalmente, Gregory (2003), Forsyth (2008), Grauer (2009), Lunn (2011) e Mugford *et al.* (2013) apontaram a desidratação, choque e doença cardiovascular como causadores de diminuição da perfusão renal e consequentemente da diminuição da TFG provocando aumento da ureia. Tendo em conta todos estes factores, bem como a idade avançada dos cães presentes neste estudo, as causas mais prováveis para aumento isolado da creatinina seriam: falha no jejum, ingestão de dieta rica em proteínas e desidratação. Como referido anteriormente, a diminuição da TFG associada ao envelhecimento também pode ter desempenhado um papel neste aumento.

Relativamente à diminuição da ureia, as causas que possivelmente estiveram envolvidas nesta alteração serão diminuição de proteína na dieta e má nutrição, secundárias à diminuição do metabolismo basal observado durante o envelhecimento.

Foi possível estabelecer uma relação significativa entre a ureia e o género, estado reprodutivo, idade e peso.

Para comparação da distribuição da variável ureia nos dois géneros foram realizados testes U de Mann-Whitney, sendo rejeitada a hipótese nula ($p < 0.05$). Podemos deste modo concluir que a variável ureia apresenta uma distribuição significativamente diferente nos dois géneros, apresentando concentrações maiores em machos comparativamente a fêmeas. Kasper & Norris (1977) documentaram que apenas as fêmeas apresentavam diminuição da ureia com idade e Misbach *et al.* (2014) não observou nenhum efeito do género nos valores de ureia em raças de porte pequeno.

Também para o estado reprodutivo foi analisada a distribuição da variável ureia através de testes U de Mann-Whitney, sendo rejeitada a hipótese nula ($p < 0.05$). Concluiu-se assim, que a variável ureia apresenta uma distribuição significativamente diferente nos dois estados reprodutivos, com concentrações mais elevadas em animais inteiros do que em animais esterilizados.

Foi ainda possível verificar que existe uma correlação positiva entre as variáveis ureia e idade ($r^s = 0,260$, $p = 0,005$), concluindo-se que à medida que a idade aumenta a ureia tem também tendência a aumentar. Lowseth *et al.* (1990) observou diminuição progressiva da ureia até aos 9 anos e posterior aumento aos 14 anos em Beagles. A diminuição da ureia até aos 9 anos, segundo o autor, pode dever-se à diminuição do metabolismo basal e/ou

diminuição da proteína na dieta. Já o posterior aumento pode dever-se a alterações degenerativas renais e consequente alteração da função renal. Strasser *et al.* (1993) também documentaram diminuição da ureia com o envelhecimento. Por outro lado, Fukuda *et al.* (1989) e Mosier (1989) verificaram aumento da ureia com envelhecimento. Da mesma maneira Comazzi *et al.* (2004) encontrou valores significativamente maiores em animais geriátricos do que em animais de meia-idade. Cowgill & Spangler (1981) concluíram que o aumento da ureia é um achado infrequente em cães geriátricos apesar das alterações morfológicas do rim envelhecido, não tendo encontrado relações significativas entre esta bioquímica e a idade dos cães. Também Alef *et al.* (2008) não encontrou relações significativas entre a idade e a ureia. Harper *et al.* (2003) concluiu que a ureia é flutuante de acordo com a idade e não evidenciou diminuição progressiva da função renal, contudo poucos cães no seu estudo tinham idade superior a 12 anos.

Foi também identificada uma correlação negativa entre as variáveis ureia e peso ($r^s = -0,298$, $p = 0,002$), concluindo-se que à medida que o peso aumenta a ureia diminui.

Misbach *et al.* (2014) considerou a raça e o peso significativos nas concentrações de ureia em raças de porte pequeno. Nos Caniches foi observado que quanto menor o peso, menores eram as concentrações de ureia e nos Yorkshire terriers quanto menor o peso, maiores eram as concentrações de ureia. Os Caniches e Shih-Tzu apresentaram valores ainda mais elevados do que as outras raças (sem nunca ultrapassar os limites de referência). Sharkey *et al.* (2009) encontrou diferenças estatisticamente significativas entre raças de porte grande.

No geral, foram detectadas alterações bioquímicas significativas em 21,1% (20/95) dos cães nesta população. Weeb *et al.* (2012) encontrou uma prevalência superior de alterações sanguíneas significativas, com 54,7% dos seus cães afectados. Esta diferença pode dever-se aos critérios de inclusão, já que no estudo de Weeb *et al.* (2012) a presença de doença pré-existente e exame físico anormal não resultou na exclusão dos animais, mas também ao facto de o hemograma fazer parte das análises sanguíneas a que os cães foram submetidos. Além disso no estudo de Weeb *et al.* (2012) só foram utilizados cães da raça Labrador.

Dentro do grupo dos cães com alterações bioquímicas significativas, 45,0% (9/20) fizeram exames complementares, 30,0% (6/20) repetiram análises e em 25,0% (5/20) os proprietários recusaram realização de mais exames complementares devido aos custos envolvidos ou não voltaram ao hospital. No estudo de Weeb *et al.* (2012) 44,8% dos

proprietários também não quiseram investigar as causas das alterações devido aos custos envolvidos e 4 cães normalizaram os valores no seguimento, situação que só foi observada em 2 cães neste estudo.

Foram diagnosticadas novas doenças em 11,6% (11/95) dos animais em geral. Joubert *et al.* (2007) diagnosticou novas condições clínicas em 29,7% dos seus cães, contudo, tal como Weeb *et al.* (2012), a presença de doença pré-existente e exame físico anormal não resultou na exclusão dos animais.

Tal como no estudo de Joubert *et al.* (2007) as doenças subclínicas mais prevalentes neste trabalho foram as neoplasias e a insuficiência renal crónica. O terceiro diagnóstico mais comum identificado por Joubert *et al.* (2007) foi o hiperadrenocorticismismo seguido de hepatopatia e nenhum dos seus cães foi diagnosticado com DM. No presente trabalho não foi detectado nenhum caso de hiperadrenocorticismismo, no entanto a hepatopatia foi o terceiro diagnóstico mais comum. Esta situação relaciona-se muito provavelmente com as diferenças nos critérios de inclusão descritas anteriormente. O mesmo autor associou as enzimas hepáticas ALT e ALP com diagnóstico de novas condições clínicas, à semelhança do que aconteceu neste estudo.

5 – CONCLUSÃO

Os parâmetros bioquímicos com mais alterações nesta população de cães geriátricos foram as enzimas hepáticas ALT e ALP. Este estudo permitiu ainda comprovar mais uma vez que a ALT e a ALP são indicadores sensíveis de doença hepática, tendo sido os valores alterados destas enzimas fortemente associados com animais não saudáveis. Apesar disso, a sua falta de especificidade continua a ser uma grande desvantagem, pois a identificação de um valor anormal quase sempre exige realização de exames complementares que são, na sua grande maioria, bastante dispendiosos.

A glucose foi a bioquímica com menos alterações e, apesar de terem sido observados alguns animais com valores fora do intervalo de referência, apenas um animal obteve valores clinicamente relevantes.

Estabeleceram-se relações estatisticamente significativas entre a ureia e género, estado reprodutivo, idade e peso. Os machos e animais inteiros apresentaram concentrações de ureia significativamente mais elevadas comparativamente às fêmeas e animais esterilizados e, apesar de existirem estudos contraditórios no que diz ao peso, neste trabalho concluiu-se que a ureia diminuiu com o aumento do peso. Relativamente à idade, concluiu-se que a ureia aumenta significativamente com o envelhecimento.

Foram detectadas alterações bioquímicas significativas em 21.1% destes cães, valor um pouco inferior ao encontrado em outros estudos, mas que muito provavelmente se relaciona com o facto do exame físico normal ter sido um dos critérios de inclusão neste trabalho. Novas condições clínicas foram diagnosticadas em 11.6% desta amostra. As doenças subclínicas mais comuns nesta população de cães geriátricos foram a IRC e as neoplasias à semelhança do encontrado em outros estudos. Estes resultados indicam também que, de facto, as análises bioquímicas são indicadores mais objectivos e sensíveis para avaliar a saúde dos animais geriátricos em relação ao exame físico e à capacidade dos proprietários de identificarem alterações nos seus animais de companhia.

A principal limitação deste estudo foi a sua natureza retrospectiva. O facto de não ter sido o mesmo médico veterinário a realizar o exame físico pode ter levado a alguns erros. Também o registo no sistema do hospital é um factor importante, pois não é possível dizer com toda a certeza que todas as alterações detectadas tenham sido devidamente registadas. Além disso teria sido interessante ter acesso a mais informações acerca dos animais envolvidos nomeadamente dieta e condição corporal que são factores importantes e a ter em conta quando se avaliam determinados parâmetros bioquímicos.

Outra limitação foi o facto de os animais submetidos a cirurgia terem sido sujeitos a jejum mas não os cães que foram a consultas de geriatria, o que pode ter alterado alguns valores das bioquímicas. Além disso, como no hospital onde foi realizado o estágio as consultas de geriatria incluíam estas 5 bioquímicas, não foi possível estudar a prevalência de alterações de outros parâmetros bioquímicos e as suas relações com os factores intrínsecos da amostra.

Para finalizar o tamanho e heterogenicidade da amostra também foram duas limitações. Muitos estudos documentam relações entre parâmetros bioquímicos e factores intrínsecos da amostra raça-dependentes e neste estudo não foi possível estabelecer esse tipo de relações devido ao reduzido número de exemplares de cada raça.

6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

Alef, M., von Praun, F., Oechtering, G. (2008) Is routine pre-anaesthetic haematological and biochemical screening justified in dogs? *Vet Anaesth Analg.* 35 (2). 132-140

American Animal Hospital Association (2005) AAHA senior care guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* 41 (2). 81-91.

Baetge, C. L., Matthews, N. S. (2012) Anesthesia and Analgesia for Geriatric Veterinary Patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 42 (4) 643-653

Bain, P. J. (2003) Chapter 7 – Liver. In: Latimer, K., Mahaffey, E., Prasse, K. (Eds) *Duncan & Prasse's Veterinary Laboratory Medicine Clinical Pathology.* (4ªEd., pp 193-214). Blackwell Publishing. USA

Barsanti, J. A., Lees, G. E., Willard, M. D., Green. R. A. (2004) Chapter 7 – Urinary Disorders. In: Willard, M., Tvedten, H., (Eds) *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods* (4ªEd., pp 135-164). Elsevier Saunders. USA.

Bartlett, P., Buren, J., Bartlett, A., Zhou, C. (2010) Case control study of risk factors associated with feline and canine chronic kidney disease. *Vet Med Int.*

Bellows, J., Colitz, C. M. H., Daristotle, L., Ingram, D., Lepine, A., Marks, S. L., *et al.* (2015a) Common physical and functional changes associated with aging in dogs *J Am Vet Med Assoc.* 246 (1). 77-89

Bexfield, N. H., Buxton, R. J., Vicek, T.J., Day, M. J., Bailey, S. M., Haugland, S. P. *et al.* (2012) Breed, age and gender distribution of dogs with chronic hepatitis in the United Kingdom. *Vet. J.* 193 (1). 124-128

Bellows, J., Colitz, C. M. H., Daristotle, L., Ingram, D., Lepine, A., Marks, S. L., *et al.* (2015b) Defining Healthy aging in older dogs and differentiating healthy aging from disease. *J. Am Vet Med Assoc.* 246 (1). 77-89

Bounous, D. I. (2003) Chapter 8 – Digestive System. In: Duncan & Prasse's Veterinary Laboratory Medicine Clinical Pathology. (4ªEd., pp 215-230). Blackwell Publishing. Iowa.

Braun, J. P., Lefebvre, H. P., Watson, A.D. J. (2003) Creatinine in the dog: a review. *Vet Clin Pathol.* 32 (4). 162-172

Butterwick, R. F. (2015) Impact of Nutrition on ageing the process. Bridging the gap: the animal perspective. *Br J Nutr.* 113. 23-25

Center, S.A. (2007) Interpretation of Liver Enzymes. *Vet Clin Small Anim.* 37 (2). 297-333.

Center, S. A. (2012) Enzyme Activity in Hepatic Disease in Small Animals. Acedido em 3 de Março de 2015 em http://www.merckvetmanual.com/mvm/digestive_system/hepatic_disease_in_small_animals/hepatic_neoplasia_in_small_animals.html

Center, S. A. (2015) Other Serum Biochemical Measures in Hepatic Disease in Small Animals. Acedido em 6 de Setembro de 2015: http://www.merckvetmanual.com/mvm/digestive_system/hepatic_disease_in_small_animals/other_serum_biochemical_measures_in_hepatic_disease_in_small_animals.html

Chapman, S. E., Hostutler, R. A. (2013) A laboratory diagnostic approach to hepatobiliary disease in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 43 (6). 1209-1225

Cobrin, A. R., Blois, S. L., Kruth, S. A., Abrams-Ogg, A. C. G., Dewey, C. (2013) Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. *J Small Anim Pract.* 54 (12). 647-655.

Comazzi, S., Pieralisi, C., Bertazzolo, W. (2004) Haematological and biochemical abnormalities in canine blood: frequency and associations in 1022 samples. *J Small Anim Pract* 45 (7). 343-349

Cooper, J., Webster, C. R. L. (2006) The diagnostic approach to asymptomatic dogs with elevated liver enzymes activities. Acedido a 1 de Novembro de 2015 em <http://veterinarymedicine.dvm360.com/diagnostic-approach-asymptomatic-dogs-with-elevated-liver-enzyme-activities?rel=canonical>

Cowgill, L. D., Spangles, W. L. (1981) Renal Insufficiency in the Geriatric Dog. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 11 (4). 727-748

Davies, M. (2012) Geriatric screening in first opinion practice – results from 45 dogs. *J Small Anim Pract.* 53 (9). 507-513

Davies, M. (2010) The clinical relevance of aging. *Uk vet.* 15 (4). 1-2

Davies, M., Kawaguchi, S. (2014) Pregeneral anaesthetic blood screening of dogs and cats attending a UK practice. *Vet Rec.* 174 (20).

DiBartola, S. P. (2005) Chapter 257 – Renal Disease: Clinical Approach and Laboratory Evaluation. In: Ettinger, S., Feldman, E. (Eds) *Textbook of Veterinary Internal Medicine Volume II* (6ªEd., pp 1716-1730). Elsevier Saunders. USA

Evans, E. W., Duncan, J. R. (2003) Chapter 6 – Proteins, Lipids and Carbohydrates. In: In: Latimer, K., Mahaffey, E., Prasse, K. (Eds) *Duncan & Prasse's Veterinary Laboratory Medicine Clinical Pathology.* (4ªEd., pp 162-192). Blackwell Publishing. Iowa.

Fernandez, N. J., Kidney, B. A. (2007) Alkaline phosphatase: beyond the liver. *Vet Clin Pathol.* 36 (3). 223-233

Fettman, M. J., Rebar, A. (2006) Chapter 21 – Laboratory Evaluation of Renal Function. In: Thrall, M. A., Baker, D. C., Campbell, T.W., DeNicola, D., Fettman, M. J., Lassen, E. D. *et al.* (Eds) *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry.* (2ªEd, pp 301-328). Blackwell Publishing. USA

Finco, D. R., Brown, S. A., Vaden, S. L., Ferguson, D.C., (1995) Relationship between plasma creatinine concentration and glomerular filtration rate in dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 18 (6) 418-421

Flattem, N., Igawa, K., Shiota, M., Emshwiller, M. G., Neal, D. W., Cherrington, A. D. (2001) α - and β -Cell Responses to Small Changes in Plasma Glucose in the Conscious Dog. *Diabetes*. 50 (2). 367-375

Forsyth, S. (2008) *What to do when the lab is closed – interpreting biochemistry and a few haematology results*. Comunicação apresentada no 33rd World Small Animal Congress. Dublin. Irlanda.

Fortney, W. (2004) Chapter 1 – Geriatrics and Aging. In: Hoskins, J. (Eds) *Geriatric and Gerontology of the dog and cat* (2^a Ed., pp 1-4). Sauders. USA.

Fortney, W. (2010) *Declining physiological reserves: defining aging*. Comunicação apresentada no The Nestlé Purina Companion Animal Nutrition Summit – Focus on Gerontology. Clearwater Beach, Florida. EUA.

Fortney, W. (2012) Implementing a successful senior/geriatric health care program for veterinarians, veterinary technicians and office managers. *Vet Clin Small Anim*. 42 (4). 823-834

Fukuta, H. Mori, A., Urumuhan, N., Lee, P., Oda, H. Saeki, K. *et al.* (2012) Characterization and Comparasion of Insulin Resistance Induced by Cushing Syndrome or Diestrus against Healthy Control Dogs as Determined by Euglycemic-Hyperinsulinemic Glucose Clamp Profile Glucose Infusion Rate Using an Artificial Pancreas Apparatus. *J Vet Med Sci*. 74 (11). 1527-1530.

Gaskill, C. L., Hoffmann, W. E., Cribb, A. E. (2004) Serum alkaline phosphatase isoenzyme profiles in phenobarbital-treated epileptic dogs. *Vet Clin Pathol*. 33 (4). 215-222

Gilon, C., Graves, T. (2011) Interpretation of laboratory tests for canine Cushing's Syndrome. *Top Companion Anim Med*. 26 (2). 98-108

Ginel, P. J., Lucena, R., Fernández, M. (2002) Duration of increased serum alkaline phosphatase activity in dogs receiving diferente glucocorticoid doses. *Res Vet Sci*. 72 (3). 201-204

Grauer, G. F. (2005) Early Detection of Renal Damage and Disease in Dogs and Cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 35 (3). 581-596

Grauer, G. F. (2009) Chapter 42 – Diagnostic Tests for the Urinary System. In: Nelson, C., Couto, G., (Eds) *Small Animal Internal Medicine* (4^a Ed., pp 623-636). Mosby Elsevier. USA.

Gregory, C. R. (2003) Chapter 9 – Urinary System. In: Latimer, K., Mahaffey, E., Prasse, K. (Eds) *Duncan & Prasse's Veterinary Laboratory Medicine Clinical Pathology*. (4^aEd., pp 231-259). Blackwell Publishing. Iowa.

Harper, E. J., Hackett, R. M., Wilkinson, J., Heaton, P. R. (2003) Age-related variations in hematologic and plasma biochemical test results in Beagles and Labrador Retriever. *J Am Vet Med Assoc.* 223 (10) 1436-1442

Harvey, R. C., Paddleford, R. R. (1999) Management of Geriatric Patients. A common occurrence. *Vet Clin North Am Small Anim. Pract.* 29 (3). 683-699.

Hess, R. S. (2010) Insulin Resistance in Dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 40 (2). 309-316

Hoenig, M. (2014) Carbohydrate Metabolism and Pathogenesis of Diabetes Mellitus in Dogs and Cats. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 121. 377-412

Hoskins, J., McCurnin, D. (1997) Geriatric Care in the late 1990's. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 27 (6). 1273-1284

Hoskins, J. (2004) Chapter 13 – The Liver and Exocrine Pancreas. In: Hoskins, J. (Eds) *Geriatric and Gerontology of the dog and cat* (2^a Ed., pp189-204). Saunders. USA.

Hughes, J. M. L. (2008) Anaesthesia for the geriatric dog and cat. *Ir Vet J.* 61 (6) 380-387

Joubert, K. E. (2007) Pre-anaesthetic screening of geriatric dogs. *J S Afr Vet Assoc.* 78 (1). 31-35

Karayannopoulou, M., Polizopoulou, Z. S., Koutinas, A. F., Fytianou, A., Roubies, N., Kaldrymidou, E. *et al.* (2006) Serum alkaline phosphatase isoenzyme activities in canine malignant mammary neoplasms with and without osseous transformation. *Vet Clin Pathol.* 35 (5). 287-290

Kasper, L. N., Norris, W. P. (1977) Serum Chemistry Values of normal dogs (Beagles): associations with age, sex and family line. *Lab Anim Sci.* 27 (6). 980-985

Kukanich, B. (2012) Geriatric Veterinary Pharmacology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 42 (4) 631-642.

Laflamme, D. P. (2005) Nutrition for Aging Cats and Dogs and the Importance of Body Condition. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 35 (3) 713-742

Lassen, E. D. (2006a) Chapter 29 – Laboratory Evaluation of the Endocrine Pancreas and of Glucose Metabolism. In: Thrall, M. A., Baker, D. C., Campbell, T.W., DeNicola, D., Fettman, M. J., Lassen, E. D. *et al.* (Eds) *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry*. (2^aEd, pp 431-444). Blackwell Publishing. USA

Lassen, E. D. (2006b) Chapter 23 – Laboratory Evaluation of the Liver. In: Thrall, M. A., Baker, D. C., Campbell, T.W., DeNicola, D., Fettman, M. J., Lassen, E. D. *et al.* (Eds) *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry*. (2^aEd, pp 355-376). Blackwell Publishing. USA

Lees, G. E. (2006) *Advances in Progressive Renal Disease Diagnostics*. Comunicação apresentada no The North American Veterinary Conference. Orlando, Florida. USA.

Lefebvre, H., Watson, ADJ. (2013) Interpreting blood creatinine concentrations in dogs. Acedido em 10 de Fevereiro de 2015 em <http://www.iris-kidney.com/education/creatinine-dogs.shtml>

Liu, Z., Que, S., Xu, J., Peng, T. (2014) Alanine Aminotransferase – Old Biomarker and New Concept: A Review. *Int J Sci.* 11 (9). 925-935.

Lowseth, L. A., Gillett, N. A., Gerlach, R.F., Muggenburg, B. A. (1990) The effects of Aging on Hematology and Serum Chemistry Values in the Beagle Dog. *Vet Clin Pathol.* 19 (1) 13-19

Lunn, K. F. (2011) The Kidney in Critically Ill Small Animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 41 (4). 727-744.

Mared, M., Catchpole, B., Kampe, O., Fall, T. (2012) Evaluation of circulating concentrations of glucose homeostasis biomarkers, progesterone, and growth hormone in healthy Elkhounds during anestrus and diestrus. *Am J Vet Res.* 73 (2). 242-247.

Mattin, M., O'Neill, O., Church, D., McGreevy, Thomson, P. C., Brodbelt, D. (2014) Paper: An epidemiological study of diabetes mellitus in dogs attending first opinion practice in the UK. *Vet. Rec.* 174 (14). 349

McGuinness, O. P. (2005) Defective Glucose Homeostasis During Infection. *Annu Ver Nutr.* 25. 9-35

McKelvie, D. H., Powers, S., McKim, F. (1988) Microanalytical procedures for blood chemistry long term study on beagles. *Am J Vet Res.* 27 (120). 1405-1412.

McKenzie, E. C., Jose-Cunilleras, E., Hinchcliff, K. W., Holbrook, T. C., Royer, C. Payton, M. E. *et al.* (2007) Serum chemistry alterations in Alaskan sled dogs during five days of prolonged endurance exercise. *J Am Vet Med Assoc.* 230 (10). 1486-1492.

Medaille, C., Trumel, C., Concordet, D., Vergez., F., Braun, J. P. (2004) Comparison of Plasma/Serum Urea and Creatinine Concentrations in the Dog: A 5-Year Retrospective Study in a Commercial Veterinary Clinical Pathology Laboratory. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 51 (3). 119-123.

Metzger, F. L. (2005) Senior and Geriatric Care Programs for Veterinarians. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 35 (3). 743-753

Metzger, F.L., Rebar, A.H. (2012) Clinical pathology interpretation in geriatric veterinary patients. *Vet Clin Small Anim.* 42 (4). 615-629

Misbach, C., Chetboul, V., Concordet, D., Médaille, C., Gruet, C., Speranza, S. *et al.* (2014) Basal plasma concentrations of routine variables and packed cell volume in clinically healthy adult small- sized dogs: effect of breed, body weight, age and gender and establishment of reference intervals. *Vet Clin Pathol.* 43 (3). 371-380

Miyazaki, M., Rosenblum, J., Kasahara, Y., Nakagawa, I., Patricelli, M. P., (2009) Determination of enzymatic source of alanine aminotransferase activity in serum from dogs with liver injury. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 60 (3). 307-315.

Mosier, J. E. (1989) Effects of Aging on body systems of the dog. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 19. 1-12.

Mugford, A., Li., R., Humm, K. (2013) Acute Kidney injury in dogs and cats 1. pathogenesis and diagnosis. *In Practice.* 35. 253-264.

Nathwani, R. A., Pais, S., Reynolds, T. B., Kaplowitz, N. (2005) Serum Alanine Aminotransferase in Skeletal Muscle Diseases. *Hepatology.* 41 (2). 380-382

Nelson, R. W., Turnwald, G. H., Willard, M. D. (2004) Chapter 8 – Endocrine, Metabolic and Lipid Disorders. In: Willard, M., Tvedten, H., (Eds) *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods* (4^aEd., pp 165-207). Elsevier Saunders. USA.

Nelson, R. W. (2005) Chapter 241 – Diabetes Mellitus. In: Ettinger, S., Feldman, E. (Eds) *Textbook of Veterinary Internal Medicine Volume II* (6^aEd., pp 1563-1591). Elsevier Saunders. USA.

Nelson, R. W. (2009) Chapter 52 – Disorders of the Endocrine Pancreas. In: Nelson, C., Couto, G., (Eds) *Small Animal Internal Medicine* (4^a Ed., pp 764-809). Mosby Elsevier. USA.

Nestor, D., Holan, K. M., Johnson, C.A., Schall, W., Kaneen, J. B. (2006) Serum alkaline phosphatase activity in Scottish Terriers versus dogs of other breeds. *J Am Vet Med Assoc.* 228 (2). 222-224

O'Neill, D. G., Elliot, J., Church, D. B., McGreevy, P.D., Thomson, P.C., Brodbelt, D. C. (2013) Chronic Kidney Disease in Dogs in UK Veterinary Practices: Prevalence, Risk Factors and Survival. *J Vet Intern Med.* 27 (4). 814-821.

Pickrell, S. J. , Schnuter, J. J., Belasich, V. E., Stewart, J., Meyer, C. H., Hobbs, R.R., *et al.* (1989) Relationship of age of normal dogs to blood serum constituents and reliability of measured single values. *Am J Vet Res.* 35. 897-903.

Pinto, C. (2015) Desvendar segredos da geriatria. *Veterinária Atual.* 80 (12). 14-18

Raekallio, M. R., Hielm-Bjorkman, A. K., Kejonen, J., Salonen, H. M., Sankari, S. M. (2006) Evaluation of adverse effects of long-term orally administered carprofen in dogs. *J Am Med Assoc.* 2208 (6) 876-880.

Ramnanan, C. J., Edgerton, D. S., Kraft, G., Cherrington, A. D. (2011) Physiologic action of glucagon on liver glucose metabolism. *Diabetes Obes Metab.* 1. 118-125

Rebar, A.H., (2008a) *A Case Oriented Approach to Liver Laboratory Profiling in Dogs and Cats.* Comunicação apresentada no 33rd World Small Animal Veterinary Congress. Dublin. Irlanda.

Rebar, A. H. (2008b) *A Case Oriented Approach to Urinary System Laboratory Profiling in Dogs and Cats.* Comunicação apresentada no 33rd World Small Animal Veterinary Congress. Dublin. Irlanda.

Reyers, F. (2005) *Enzymology in Small Animal Veterinary Science.* Comunicação apresentada no 33rd World Congress of the World Small Animal Veterinary Association. Cidade do México. México.

Rivera, N., Ramnanan, C. J., An, Z. Farmer, T., Smith, M., Farmer, B. *et al.* (2010) Insulin-induced hypoglycemia increases hepatic sensitivity to glucagon in dogs. *J Clin Invest.* 120 (12). 4425-4423.

Rojas, J. M., Schwartz, M. W. (2014) Control of hepatic glucose metabolism by islet and brain. *Diabetes Obes Metab.* 16 (1). 33-40

Schaer, M. (2010) *Hypoglycemia – causes, diagnosis and treatment.* Comunicação apresentada no Southern European Veterinary Conference. Barcelona. Espanha

Sharkey, L., Gjevre, K., Hegstad-Davies, R., Torres, S., Muñoz-Zanzi, C. (2009) Breed-associated variability in serum biochemical analytes in four large-breed dogs. *Vet Clin Pathol.* 38 (3). 375-380.

Specht, A., Fiske, L., Erger, K., Cossette, T., Verstegen, J., Campbell-Thompson, M. *et al.* (2011) Glycogen Storage Disease Type Ia in Canines: A Model for Human Metabolic and Genetic Liver Disease. *J Biomed Biotechnol.* 2011. 1-9

Steiner, J. M. (2006) *Which Diagnostic Test to use for Liver Disease.* Comunicação apresentada no The North American Veterinary Conference. Orlando, Florida. EUA.

Strasser, A., Niedermuller, H., Hofecker, G., Laber, G. (1993) The Effect of Aging in Laboratory Values in Dogs. *Zentralbl Veterinarmed A.* 40 (9-10). 720-730

Taborsky, G. J. (2010) The Physiology of Glucagon. *J Diabetes Sci Technol.* 4 (6). 1338-1344.

Trepan L. A. (2013) Idiosyncratic Drug Toxicity Affecting the Liver, Skin and Bone Marrow in Dogs and Cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 43 (5). 1055-1066.

Twedt, D. C. (2007) *Clinical Approach to Abnormal Enzymes in the Asymptomatic Patient.* Comunicação apresentada no The North American Veterinary Conference. Orlando, Florida. EUA.

Twedt, D. C. (2009) Abnormal liver enzymes: a practical approach. Acedido a 1 de Novembro de 2015 em http://www.delawarevalleyacademyvm.org/pdfs/aug09/1ABNORMAL_LIVER.pdf

Valentine, B. A., Blue, J. T., Shelley, S. M., Cooper, B. J. (1990) Increased Serum Alanine Aminotransferase Activity Associated with Muscle Necrosis in the Dog. *J Vet Intern Med.* 4 (3) 140-143

Verkest, K. R., Fleeman, L. M., Rand, J. S., Morton, J. M. (2011) Evaluation of beta-cell sensitivity to glucose and first-phase insulin secretion in obese dogs. *Am J Vet Res.* 73 (3). 357-366

Verkest, K. R., Rand, J. S., Fleeman, L.M., Morton, J. M. (2012) Spontaneously obese dogs exhibit greater postprandial glucose triglyceride and insulin concentrations than lean dogs. *Domest Anim Endocrinol.* 42 (2). 103-112

Watson, P. J. (2004) Chronic Hepatitis in dogs: a review of current understanding of the aetiology, progression and treatment. *Vet J.* 167 (3). 228-241.

Watson, P. J., Bunch, S. E. (2009) Chapter 36 – Diagnostic Tests for the Hepatobiliary System. In: Nelson, C., Couto, G., (Eds) *Small Animal Internal Medicine* (4^a Ed., pp 496-519). Mosby Elsevier. USA.

Webb, J., Kirby, G., Nykamp, S., Gauthier, M. (2012) Ultrasonographic and laboratory screening in clinically normal mature golden retriever dogs. *Can Vet J.* 53 (6). 626-630.

Webster, C. R. L. (2005) Chapter 225 – History, Clinical Signs and Physical Findings in Hepatobiliary Disease. In: Ettinger, S., Feldman, E. (Eds) *Textbook of Veterinary Internal Medicine Volume II* (6^a Ed., pp 1422-1434). Elsevier Saunders. USA.

Willard, M. D., Twedt, D. C. (2004) Chapter 9 – Gastrointestinal, Pancreatic and Hepatic Disorders. In: Willard, M., Tvedten, H., (Eds) *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods* (4^a Ed., pp 208-246). Elsevier Saunders. USA.

Human/Pet Age Analogy

		Adult Size in Pounds				
		Feline	Canine			
			0-20	21-50	51-120	>120
Pet Age						
	3 years	28	28	29	31	39
	4 years	32	33	34	38	49
	5 years	36	38	39	45	59
	6 years	40	42	44	52	69
	7 years	44	46	49	59	79
	8 years	48	50	54	66	89
	9 years	52	54	59	73	99
	10 years	56	58	64	80	
	11 years	60	62	69	87	
	12 years	64	66	74	94	
	13 years	68	70	79		
	14 years	72	74	84		
	15 years	76	78	89		
	16 years	80	82	94		
	17 years	84	86			
	18 years	88	90			
	19 years	92	94			
	20 years	96				

		Adult Size in Pounds				
		Feline	Canine			
			0-20	21-50	51-120	>120
Human Equivalent Age						
	3 years	28	28	29	31	39
	4 years	32	33	34	38	49
	5 years	36	38	39	45	59
	6 years	40	42	44	52	69
	7 years	44	46	49	59	79
	8 years	48	50	54	66	89
	9 years	52	54	59	73	99
	10 years	56	58	64	80	
	11 years	60	62	69	87	
	12 years	64	66	74	94	
	13 years	68	70	79		
	14 years	72	74	84		
	15 years	76	78	89		
	16 years	80	82	94		
	17 years	84	86			
	18 years	88	90			
	19 years	92	94			
	20 years	96				

Human Equivalent Age

Age Analogy Chart: W. Fortney, R. Goldston

	Adult
	Senior
	Geriatric