

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
ESCOLA DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL NOS TRÓPICOS**

**UTILIZAÇÃO DO PRODUTO CA_xP COMO BIOMARCADOR
PROGNÓSTICO EM CÃES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA E SUA
CORRELAÇÃO COM O PTH**

PAULA GABRIELA DA SILVA CARDOSO

Salvador - BA

2018



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
ESCOLA DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL NOS TRÓPICOS

UTILIZAÇÃO DO PRODUTO CAxP COMO BIOMARCADOR
PROGNÓSTICO EM CÃES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA E SUA
CORRELAÇÃO COM O PTH

PAULA GABRIELA DA SILVA CARDOSO

Médica Veterinária

Salvador - BA

2018

PAULA GABRIELA DA SILVA CARDOSO

**UTILIZAÇÃO DO PRODUTO CA_xP COMO BIOMARCADOR
PROGNÓSTICO EM CÃES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA E SUA
CORRELAÇÃO COM O PTH**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de pós-graduação em Ciência Animal nos Trópicos da Universidade Federal da Bahia, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal nos Trópicos.

Área de Concentração: Saúde Animal

Orientador: Prof. Dr. Tiago da Cunha Peixoto

Salvador - BA

2018

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Universitário de Bibliotecas (SIBI/UFBA),
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

da Silva Cardoso, Paula Gabriela
Utilização do Produto CaxP como biomarcador
prognóstico em cães com doença renal crônica e sua
correlação com o PTH / Paula Gabriela da Silva
Cardoso. -- Salvador, 2018.
115 f. : il

Orientador: Tiago da Cunha Peixoto.
Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação em
Ciência Animal nos Trópicos) -- Universidade Federal
da Bahia, Universidade Federal da Bahia - Escola de
Medicina Veterinária e Zootecnia, 2018.

1. doença renal crônica. 2. cães. 3. metabolismo
mineral. 4. mineralização. I. da Cunha Peixoto, Tiago.
II. Título.

**UTILIZAÇÃO DO PRODUTO CA_xP COMO BIOMARCADOR
PROGNÓSTICO EM CÃES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA E SUA
CORRELAÇÃO COM O PTH**

PAULA GABRIELA DA SILVA CARDOSO

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada para obtenção do grau de Mestre em Ciência
Animal nos Trópicos.

Salvador, em 29 de outubro de 2018.

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Tiago da Cunha Peixoto
EMEVZ / UFBA

Prof^a. Dr^a. Alessandra Estrela da Silva Lima
EMEVZ / UFBA

Dr^a. Ludmila Rodrigues Moroz
HOSPMEV / UFBA

Prof^a. Dr^a. Mônica Mattos dos Santos
EMEVZ / UFBA

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

PAULA GABRIELA DA SILVA CARDOSO – Nascida em 12 de novembro de 1991, na cidade de Aracaju-SE. Possui graduação em Medicina Veterinária pela Faculdade Pio Décimo (2013) em Aracaju, Sergipe. Possui Residência em Clínica Médica de Carnívoros Domésticos pela Universidade Federal da Bahia – UFBA (2016). Atualmente é Médica Veterinária do Setor de Clínica Médica de Pequenos Animais do Hospital Veterinário Escola da Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE.

“A persistência é o menor caminho do êxito.”

Charles Chaplin

Dedico essa dissertação a meus pais Nadia e Marcos, minha irmã Carol e meu marido, Vinicius, que me dão forças para persistir.

AGRADECIMENTOS

Ansiei muito por escrever esses agradecimentos. Este estudo foi fruto de muito trabalho, mas, sobretudo, de parceria, cooperação e amizade. São muitos os envolvidos que contribuíram para que tudo acontecesse, e utilizo esta folha de papel para humildemente, e em poucas palavras, agradecer a cada um deles pela compreensão, colaboração e paciência.

Agradeço primeiramente a Deus, Nossa Senhora e Santa Terezinha, pelo dom da vida, pela minha saúde e capacidade e porque foram minha companhia nesses longos meses de escrita desta dissertação.

A meus pais, Nadia e Marcos, pelo maior amor do mundo e a minha irmã, Carol, fonte de inspiração, por nunca me permitirem acreditar que estive sozinha e pela força de sempre.

A meu esposo, Vinicius, pelo incentivo, apoio e companheirismo nos momentos mais difíceis. Aprendemos a ser resilientes juntos, e isso fortaleceu nosso amor.

A minhas meninas Nina, Mia, Bel e Duda, e aos meus meninos Dudu e Thor. Eles sabem.

A meu orientador, Tiago Peixoto, pela orientação (sendo eu aqui redundante, propositalmente) e por me permitir desenvolver um trabalho que me trouxe ainda mais aprendizado na minha escolhida especialidade. Obrigada pela parceria, pelo incentivo, por me tornar uma médica veterinária, pesquisadora e autora melhor.

A minha amiga Julia, Ana Rosa, Elisângela e aos residentes da CMPA Caio, Fátima, Lorena, Sarah, Flávia, Louise, Rafaela e Sacha pela contribuição e parceria no atendimento dos cães com doença renal crônica no hospital. Às residentes do LPV, Marcela e Juliana, pela colaboração na necropsia e exames histopatológicos. A Iris e Ludmila pelo auxílio com os exames realizados no LAC. A Danilo, Waleria e Gideão pela ajuda no LDPA. A Bárbara e Sabrina, por me permitirem utilizar o Biomol.

Aos colegas da UFRPE, Clayton, Rebeca, Talita, Jacilene, Vanuza, Muller e Pedro Paulo, pelo auxílio na conclusão deste trabalho.

A Emanuel, pela contribuição, auxílio e paciência com a análise estatística.

Agradeço a cada um destes 40 cães que passaram pela minha vida, aos que não estão mais aqui, aos que ainda permanecem conosco; aos que tive maior proximidade e aos que conheci brevemente, e aos tutores por me permitirem utilizar seus animais, alguns dos quais ainda são meus clientes e tenho grande carinho e forte contato, a eles, obrigada.

A meus amigos Felipe, Julia, Marília, Rosi, Tainá e Lobo, porque sou uma veterinária cada vez melhor por causa de vocês. Obrigada a todos, pois sem vocês não seria possível.

RESUMO

CARDOSO, P. G. S.. **Utilização do produto CaxP como biomarcador prognóstico em cães com doença renal crônica e sua correlação com o PTH.** 2018. 115p. Dissertação (Mestre em Ciência Animal nos Trópicos) - Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia – Universidade Federal da Bahia, 2018.

A doença renal crônica (DRC) é a afecção renal mais frequente em cães e gatos adultos e idosos, sendo considerada uma importante causa de morte, por cursar com a perda progressiva e irreversível de massa funcional e/ou estrutural. Os protocolos terapêuticos visam aumentar a sobrevida, que pode ser reduzida por diversos fatores, entre eles toxinas urêmicas, anemia e caquexia. Entretanto, dados sobre sobrevida global e influência de fatores prognósticos na sobrevida de cães azotêmicos são escassos na literatura e inexistem no Brasil. Objetivou-se avaliar a utilização do produto cálcio-fósforo (PCF) como biomarcador prognóstico em cães com DRC, bem como avaliar correlações entre sobrevida e outros fatores prognósticos, além de propor um sistema para se estimar a sobrevida e determinar o tipo de mineralização que ocorre em cães com DRC. Foram comparados os aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e laboratoriais de 40 cães com DRC em diferentes graus de azotemia. A sobrevida global variou significativamente de acordo com o grau de azotemia (leve, moderada e severa), sendo em média de 20,8; 187,4 e 401,5 dias, respectivamente. PCF, escore de condição corporal, hematócrito, creatinina, fósforo e PTH séricos influenciam significativamente a sobrevida de cães com azotemia e demonstraram ser importantes fatores prognósticos da DRC. O PCF é uma alternativa de baixo custo para se inferir os valores de PTH. As mineralizações de tecidos moles em cães com uremia são do tipo distrófica, visto que ocorrem associadas a lesões teciduais e/ou vasculares prévias na ausência de hipercalcemia ionizada. O sistema de avaliação clínico-laboratorial de cães com azotemia (SACLCA) aqui proposto pode ser adotado na rotina clínica por veterinários, para se estimar a sobrevida em aproximadamente 481, 126 e 56 dias em cães com DRC e o risco de morte em até 30 dias, o que pode orientar os clínicos na adoção de estratégias terapêuticas visando prolongar a sobrevida do animal.

Palavras-chave: calcificação, rins, uremia, insuficiência renal.

ABSTRACT

CARDOSO, P. G. S.. **Use of the CaxP product as a prognostic biomarker in chronic kidney disease dogs and its correlation with PTH.** 2018. 115p. Dissertação (Mestre em Ciência Animal nos Trópicos) - Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia – Universidade Federal da Bahia, 2018.

Chronic kidney disease (CKD) is more common renal disease in adult and aged dogs and cats, and this is an important cause of death due to progressive and irreversible loss of functional and/or structural mass. Therapeutic protocols aim to increase survival, which can be erroneous by several factors, including uremic toxins, anemia and cachexia. However, data on global survival and the influence of prognostic factors on the survival of their dogs are scarce in the literature and do not exist in Brazil. The aim of this study was to evaluate the use of the calcium-phosphorus product (CPP) as a prognostic biomarker in these dogs, to evaluate correlations between survival and others prognostic factors, to propose a system to estimate the survival of dogs with CKD, in addition to determine the type of mineralization that occurs in the disease. The epidemiological, clinical-pathological and laboratory aspects of 40 dogs with CKD with different degrees of azotemia were compared. Overall survival varies significantly according to the degree of azotemia (mild, moderate and severe), averaging 20.8; 187.4 and 401.5 days, respectively. CPP, body condition score, hematocrit, creatinine, phosphorus and serum PTH significantly influence the survival of dogs with azotemia and have been shown to be important prognostic factors of CKD. CPP is a low-cost alternative for inferring PTH values. Soft tissue mineralizations in dogs with uremia are dystrophic, whereas they are associated with tissue and/or vascular lesions in the absence of ionized hypercalcemia. The azotemic dogs clinical-laboratory assessment score (ADCLAS) can be used by veterinarians to estimate the survival in approximately 481, 126 and 56 days of dogs with CKD and the risk of death in up to 30 days, which can guide the clinicians for therapeutic strategies aimed at prolonging the animal's survival.

Key words: calcification, kidneys, uremia, renal insufficiency.

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1 - Representação cronológica do desenvolvimento do estudo em 40 cães com doença renal crônica.....	43
Figura 2 - Idade dos cães dos diferentes grupos avaliados (azotêmicos) e do grupo controle. O gráfico ilustra a média e o desvio padrão.....	50
Figura 3 - Faixa etária dos 40 cães acometidos por doença renal crônica.....	51
Figura 4 - Média do escore de condição corporal dos 40 cães com diferentes graus de azotemia (G1, G2 e G3) e dos oito cães do grupo controle (GC).....	54
Figura 5 - Escore de condição corporal dos cães com diferentes graus de azotemia e do grupo controle. O gráfico ilustra a média, o desvio-padrão e o valor de p entre os grupos.....	55
Figura 6 - Comparação das curvas de sobrevida dos 36 cães com DRC de acordo com escore de condição corporal.....	55
Figura 7 - Comparação das curvas de sobrevida dos 36 cães com DRC de acordo com o grau de azotemia.....	57
Figura 8 - Valor de fósforo sérico em cães do grupo controle e em diferentes graus de azotemia. O gráfico ilustra a média e o desvio padrão.....	58
Figura 9 - Comparação das curvas de sobrevida dos 36 cães com DRC de acordo com a fosfatemia.....	58
Figura 10 - Valor de PTH em cães em diferentes graus de azotemia. O gráfico ilustra a média, o desvio padrão e o valor de p quando comparados os grupos.....	59
Figura 11 - Gráfico de dispersão da concentração sérica de fósforo versus PTH (A) e do produto cálcio-fósforo versus PTH (B) nos 40 cães com DRC.....	61
Figura 12 - Comparação das curvas de sobrevida dos 36 cães com DRC de acordo com diferentes valores séricos de PTH.....	61
Figura 13 - Valor de cálcio ionizado sérico em cães do grupo controle e em	

	diferentes graus de azotemia. O gráfico ilustra a média e o desvio padrão.....	62
Figura 14 -	Valor do produto cálcio-fósforo em cães do grupo controle e em diferentes graus de azotemia. O gráfico ilustra a média e o desvio padrão.....	64
Figura 15 -	Comparação das curvas de sobrevida dos 36 cães com DRC de acordo com produto cálcio-fósforo.....	64
Figura 16 -	Curva ROC para avaliação do produto cálcio-fósforo como biomarcador prognóstico	65
Figura 17 -	Valor de albumina sérica em cães do grupo controle e em diferentes graus de azotemia. O gráfico ilustra a média e o desvio padrão.....	66
Figura 18 -	Comparação das curvas de sobrevida dos 36 cães com DRC de acordo com a albumina sérica.....	67
Figura 19 -	Valor de hematócrito em cães do grupo controle e em diferentes graus de azotemia. O gráfico ilustra a média e o desvio padrão.....	69
Figura 20 -	Classificação da anemia pela contagem de reticulócitos nos cães com diferentes graus de azotemia.....	70
Figura 21 -	Comparação das curvas de sobrevida dos 36 cães de acordo com o hematócrito.....	70
Figura 22 -	Rins de cães com doença renal crônica. A e C. Superfície natural intensamente irregular com retração do parênquima. Cão 37 (G2). B. Superfície natural pálida e irregular com áreas de infarto subagudo (setas brancas) e crônico (seta preta). Cão 12 (G3). D. Superfície de corte com cisto de retenção urinária (seta preta), foco de mineralização e moderada dilatação de pelve renal. Cão 37 (G2).....	82
Figura 23 -	Lesões extrarrenais de uremia. A. Caquexia. Cão 39 (G3). B e C. Mucosas oral e peniana hipocoradas. Cão 10 (G3). D. Glossite ulcerativa focal. Cão 13 (G2). E. Glossite ulcerativa multifocal. Cão 18 (G3).....	83
Figura 24 -	Lesões extrarrenais de uremia. A. Pneumopatia urêmica. Moderado	

edema, congestão e hemorragias pulmonares. Notar moderada quantidade de líquido espumoso esbranquiçado livre na luz traqueal. Cão 34 (G3). **B.** Pequenos focos esbranquiçados no miocárdio (mineralização distrófica) (círculo branco). Cão 18 (G3). **C.** Espessamentos pleurais de aspecto granular branco acinzentado com arranjo horizontal “em andaime” (mineralização distrófica) (setas pretas). Cão 35 (G3). **D.** Gastropatia urêmica. Marcado edema e espessamento das pregas da mucosa gástrica. No detalhe, úlcera gástrica (seta branca).....

84

- Figura 25 - Lesões extrarrenais de uremia. Enteropatia urêmica. **A.** Severa mineralização distrófica multifocal da serosa do intestino delgado. Notar múltiplas placas brancacentas irregulares de tamanhos variados (setas brancas). Cão 18 (G3). **B e C.** Detalhe da mineralização distrófica multifocal da serosa (setas brancas) e camada muscular do intestino (elipse branca). Cão 18 (G3)..... 85
- Figura 26 - Hiperparatireoidismo secundário renal. Notar marcado aumento de tamanho bilateral das glândulas paratireoides (setas brancas). Cão 18 (G3)..... 85
- Figura 27 - Fotomicrografias do rim de cães com doença renal crônica. Cão 12 (G3). **A.** Notar extensas áreas de mineralização distrófica de glomérulos e túbulos renais. HE, Obj. 5x. **B.** Mineralização distrófica do tufo glomerular em fase inicial (à esquerda) e avançada (à direita), associada à necrose de coagulação e mineralização de túbulos renais (setas pretas). HE, Obj. 40x **C.** Mineralização distrófica da parede de vasos sanguíneos (seta preta) e diferentes estágios de mineralização distrófica sobre túbulos renais com necrose de coagulação. HE, Obj. 40x **D e E.** Extensas áreas de mineralização distrófica de túbulos e glomérulos renais (evidenciadas pela coloração enegrecida dos depósitos de cálcio). Von Kossa, Obj. 5x e 20x, respectivamente..... 86
- Figura 28 - Fotomicrografias de cão com doença renal crônica. **A e B.** Pneumopatia urêmica. Notar múltiplas áreas de mineralização distrófica da parede de alvéolos pulmonares e bronquíolos (setas

pretas) (A), associado a intenso edema pulmonar (asteriscos) (A e B) e mineralização distrófica da parede de pequenos vasos sanguíneos (B). HE, Obj. 10x e 40x, respectivamente. Cão 40 (G2). **C e D.** Coração. Grupo de cardiomiócitos hipereosífilios com perda das estriações (seta preta), associados a focos de mineralização distrófica sobre cardiomiócitos com necrose hialina (círculo e setas brancas). HE, Obj. 20x. Cão 18 (G3)..... 87

Figura 29 - **A.** Imagem submacroscópica do intestino de cão com DRC. Notar a marcada mineralização distrófica das túnicas serosa e muscular do intestino delgado (setas pretas). **B, C e D.** Fotomicrografias do corte histológico do intestino delgado mostrado em A. **B e C.** Severa mineralização distrófica da camada muscular externa (longitudinal externa) (setas pretas). HE, Obj. 2,5x. **D.** Detalhe da mineralização distrófica (setas pretas) sobre fibras musculares lisas necróticas da camada muscular externa. HE, 40x (D). Cão 18 (G3)..... 88

LISTA DE TABELAS

		Página
Tabela 1 -	Sistema de classificação de escore de condição corporal (ECC) utilizado nesse estudo.....	40
Tabela 2 -	Sobrevida dos 36 cães com doença renal crônica, classificados pelo grau de azotemia.....	49
Tabela 3 -	Frequência das principais raças dos 40 cães acometidos por doença renal crônica.....	51
Tabela 4 -	Frequência dos sinais e manifestações clínicas encontradas nos 40 cães com DRC de acordo com grau de azotemia.....	52
Tabela 5 -	Valores médios, desvio-padrão e intervalo de ureia, creatinina, fósforo, cálcio ionizado (Cai), PCF, potássio, sódio, albumina e PTH dos 40 cães com DRC e do grupo controle, distribuídos de acordo com o grau de azotemia.....	53
Tabela 6 -	Valores de cálcio total corrigido, fósforo, produto cálcio-fósforo e cálcio ionizado dos 15 cães que apresentaram distúrbios de mineralizações.....	65
Tabela 7 -	Principais alterações encontradas no eritrograma do grupo controle e dos 40 cães com DRC avaliados.....	68
Tabela 8 -	Frequência de lesões extrarrenais de uremia em 16 cães com doença renal crônica.....	71
Tabela 9 -	Principais alterações macroscópicas e histopatológicas dos 16 cães necropsiados com doença renal crônica.....	74
Tabela 10 -	Sistema de avaliação clínico-laboratorial de cães com azotemia (SACLCA).....	79
Tabela 11 -	Correlação entre a sobrevida dos cães com DRC com os potenciais fatores prognósticos de prognóstico avaliados.....	80
Tabela 12 -	Sobrevida global dos 36 cães com DRC e suas respectivas distribuições nos três intervalos de sobrevida propostos (maior, intermediária e menor), após se estimar a sobrevida média de acordo com a pontuação obtida no sistema de avaliação clínico-laboratorial de cães com azotemia (SACLCA).....	81

LISTA DE APÊNDICES

	Página	
Apêndice A	Aprovação do Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEUA).....	100
Apêndice B	Termos de consentimento livre e esclarecido para inclusão dos animais no projeto e utilização de materiais biológicos.....	101
Apêndice C	Ficha de identificação do animal.....	103
Apêndice D	Termo de consentimento livre esclarecido para necropsia.....	105
Apêndice E	Sinais clínicos verificados na anamnese e no exame físico de cães com doença renal crônica no G1, G2 e G3.....	106
Apêndice F	Dados referentes aos aspectos clínico-epidemiológicos e valores hematológicos dos cães com doença renal crônica.....	108
Apêndice G	Dados referentes à bioquímica sérica dos cães com doença renal crônica, por estágio da doença.....	111
Apêndice H	Dados referentes aos aspectos clínico-epidemiológicos e valores hematológicos dos cães do grupo controle.....	114
Apêndice I	Dados referentes à bioquímica sérica dos cães do grupo controle.....	115

LISTA DE SIGLAS

ACVIM	American College of Veterinary Internal Medicine
ADH	Hormônio anti-diurético
Cac	Cálcio corrigido
Cai	Cálcio ionizado
Cat	Cálcio total
CEUA	Comitê de Ética em Uso Animal
CHCM	Concentração de hemoglobina corpuscular média
dL	Decilitro
DMV	Departamento de Medicina Veterinária
DRC	Doença Renal Crônica
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ECC	Escore de condição corporal
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
EMEVZ	Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia
FGF-23	Fator de crescimento fibroblástico-23
GGT urinária	Gama glutamil transpeptidase urinária
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HE	Hematoxilina-eosina
HOSPMEV	Hospital de Medicina Veterinária
HOVET	Hospital Veterinário Escola
HPTSR	Hiperparatireoidismo Secundário Renal
IRC	Insuficiência Renal Crônica
IRIS	International Renal Interest Society
LAC	Laboratório de Análises Clínicas
LAVIAN	Laboratório de Virologia Animal
LDP	Laboratório de Doenças Parasitárias
LPA	Laboratório de Patologia Animal
LPC	Laboratório de Patologia Clínica
LPV	Laboratório de Patologia Veterinária

LVC	Leishmaniose visceral canina
mg	Miligrama
mL	Mililitro
NAG	N-acetil- β -glicosaminidase
Nm	Nanômetro
PCF	Produto cálcio-fósforo
pH	Potencial Hidrogeniônico
PTH	Paratormônio
PTHi	Paratormônio intacto
RP-CU	Relação proteína:creatinina urinária
rpm	Rotações por minuto
SACLCA	Sistema de avaliação clínico-laboratorial de cães com azotemia
SDMA	Dimetilarginina simétrica
SNC	Sistema Nervoso Central
SRAA	Sistema Renina-angiotensina-aldosterona
SRD	Sem Raça Definida
T°C	Temperatura em Graus Celsius
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
UFBA	Universidade Federal da Bahia
UFRPE	Universidade Federal Rural de Pernambuco
VCM	Volume corpuscular médio

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO	20
2 REVISÃO DE LITERATURA	22
2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	22
2.1.1 Termos e Conceitos relativos à DRC	22
2.1.2 Classificação da DRC	23
2.1.3 Etiofisiopatologia da DRC	23
2.1.4 Diagnóstico e Aspectos Clínicos da DRC	24
2.1.5 Sobrevida na DRC	28
2.2 METABOLISMO CÁLCIO X FÓSFORO.....	30
2.2.1 Paratormônio e Calcitonina	30
2.3 HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO RENAL.....	31
2.3.1 Fisiopatologia do HPTSR	32
2.3.2 Diagnóstico do HPTSR	32
2.4 MINERALIZAÇÃO PATOLÓGICA NA DRC.....	33
3 OBJETIVOS	36
3.1 OBJETIVO GERAL.....	36
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	36
4 HIPÓTESES	37
5 MATERIAL E MÉTODOS	38
5.1 LOCAL DO ESTUDO.....	38
5.2 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	38
5.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	39
5.4 DOSAGENS SANGUÍNEAS.....	40
5.4.1 Hemograma	41
5.4.2 Bioquímico sérico	41
5.5 DOSAGEM DO PARATORMÔNIO.....	42
5.6 ACOMPANHAMENTO DOS CÃES E SOBREVIDA GLOBAL.....	42
5.7 SISTEMA DE AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DE CÃES COM AZOTEMIA (SACLCA).....	43
5.8 NECROPSIA E HISTOPATOLOGIA.....	44

5.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	45
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	47
6.1 SOBREVIDA GLOBAL.....	47
6.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	49
6.3 ASPECTOS CLÍNICOS.....	51
6.4 FATORES PROGNÓSTICOS E CORRELAÇÕES COM SOBREVIDA.....	52
6.4.1 Escore de condição corporal.....	53
6.4.2 Uréia e Creatinina séricas.....	55
6.4.3 Fósforo sérico.....	57
6.4.4 Paratormônio.....	58
6.4.5 Cálcio ionizado.....	62
6.4.6 Produto cálcio-fósforo.....	63
6.4.7 Potássio e sódio séricos.....	65
6.4.8 Albumina sérica.....	66
6.4.9 Eritrograma.....	67
6.5 ASPECTOS MACROSCÓPICOS E HISTOPATOLÓGICOS.....	70
6.5.1 Mineralização distrófica em cães com DRC.....	76
6.6 SISTEMA DE AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DE CÃES COM AZOTEMIA (SACLCA).....	78
7 CONCLUSÕES.....	89
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	90
APÊNDICES.....	100

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é a afecção renal mais frequente em cães e gatos adultos e idosos, sendo considerada a terceira causa mais comum de morte de cães e a segunda de gatos com doenças crônicas (CHEW, DIBARTOLA, SCHENCK, 2011). Em um estudo brasileiro, a DRC foi a sexta (2,4%) causa de morte em 4.844 cães necropsiados e a primeira (33,6%) entre as doenças degenerativas (FIGHERA ET AL., 2008).

Atualmente, o termo DRC é utilizado para definir lesões renais persistentes por no mínimo três meses, caracterizadas por perda progressiva, definitiva e irreversível de massa funcional e/ou estrutural de um ou ambos os rins, que pode ser acompanhada de redução da taxa de filtração glomerular em mais de 50% (JUNIOR, 2004; POLZIN, 2008). Dentre as principais causas de DRC em cães, destacam-se as glomerulonefrites, nefrose tubular, nefrite intersticial, infarto renal, amiloidose, neoplasias, urolítiases e pielonefrites (INKELMANN et al., 2012).

A maioria dos cães com DRC em estádios mais avançados morrem ou são eutanasiados devido à doença, com sobrevida de meses até dois anos (POLZIN, 2013). Por se tratar de uma doença crônica, o objetivo do tratamento da DRC visa, sobretudo, aumentar a sobrevida do paciente, por meio da redução da uremia, caquexia, acidose metabólica, e controle da hipocalcemia, hiperfosfatemia e hiperparatireoidismo secundário renal (HPTSR), além da anemia (BARTGES, 2012).

Entretanto, a sobrevida global de animais com DRC ainda está mal caracterizada, principalmente em cães (O'NEILL et al., 2013; PELANDER et al., 2015), sendo mais estudada em gatos (ELLIOT; SYME, 2006; BROWN et al., 2007; JEPSON et al., 2007; BOYD et al., 2008; CASTRO et al., 2010; GEDDES; ELLIOT; SYME, 2015). No Brasil não foram encontrados estudos acerca da sobrevida de cães com DRC. Adicionalmente, estudos sobre a influência de marcadores de função renal (PARKER; FREEMAN, 2011; O'NEILL et al., 2013; LIPPI et al., 2014) e outros fatores prognósticos tais como produto cálcio-fósforo (PARKER; FREEMAN, 2011) e escore de condição corporal (LIPPI et al., 2014), além da influência da dieta renal e quelantes de fósforo (PARKER; FREEMAN, 2011; LIPPI et al., 2014) na sobrevida de cães azotêmicos são escassos na literatura e inexistem no país. Por se tratar de uma doença inexoravelmente fatal e de manifestações multissistêmicas (POLZIN, 2008), a formulação de um sistema de avaliação de caráter prognóstico, baseado em fatores prognósticos que são alterados durante a evolução da DRC, que visasse estimar a sobrevida dos cães teria significativa relevância clínica.

Existem diversos estudos acerca das alterações clínicas (NOTOMI et al., 2006; QUEIROZ, 2015) e laboratoriais (LAZARETTI et al., 2006; CORTADELLAS et al., 2010; MARTINEZ; CARVALHO, 2010; LIPPI et al., 2014), bem como das lesões macroscópicas e histopatológicas em cães com DRC (CHEVILLE, 1979; DANTAS, KOMMERS, 1997; PETERS et al., 2005; INKELMANN et al., 2012; SILVEIRA et al., 2015), porém, esses trabalhos não correlacionam tais achados com os níveis séricos de cálcio, fósforo e PTH, o que poderia embasar melhor a discussão sobre a patogênese da mineralização patológica verificada nos tecidos moles de cães com síndrome urêmica. Visto que, até hoje, ainda não há consenso entre os pesquisadores sobre a mineralização ser do tipo metastática (CHEVILLE, 2004; JONES; HUNT; KING, 2000; KOGIGA; WAKI; MARTORELLI, 2015), distrófica (SERAKIDES, 2011a) ou ambas (SANTOS, 1979; CONFER; PANCIERA, 1998; MYERS; MCGAVIN, 2009; NEWMAN, 2013).

Desta forma, objetivou-se com esse estudo avaliar a sobrevida global de cães com DRC em diferentes graus de azotemia, verificar possíveis correlações entre alterações clínico-epidemiológicas e laboratoriais com um maior risco de morte (fatores prognósticos), propor um sistema de avaliação clínico-laboratorial de cães com azotemia para se estimar a sobrevida de cães com DRC, bem como determinar o tipo de mineralização tecidual que ocorre em cães com uremia.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

2.1.1 Termos e Conceitos relativos à DRC

A padronização dos termos e conceitos referentes às doenças renais crônicas (DRC) em animais domésticos sempre foi de grande interesse (BROWN, 1999), visto que, tradicionalmente os termos doença renal, insuficiência renal, falência renal, azotemia e uremia vêm sendo empregados de forma equivocada como sinônimos para descrever processos patológicos renais, o que resulta em confusões, diagnósticos errôneos e, em muitos casos, terapias inapropriadas (POLZIN, 2008).

Neste sentido, segundo Waki e colaboradores (2010), o sistema de estadiamento da DRC proposto pela Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS), foi criado em virtude da necessidade de se rever o uso dessas terminologias. Nesse sistema a DRC é dividida em quatro estádios de acordo com sua severidade, no qual as expressões insuficiência renal e falência renal representariam os estádios finais da doença (IRIS, 2017).

A uremia é descrita como uma síndrome clínica tóxica, associada a múltiplas alterações fisiológicas, metabólicas e lesões multissistêmicas, decorrentes da função renal anormal. Considera-se azotemia o aumento nas concentrações de ureia e creatinina séricas, que é detectada quando há perda funcional de cerca de 65 a 75% dos néfrons em gatos e cães, respectivamente. Atualmente, o termo DRC é utilizado para definir lesões renais persistentes por no mínimo três meses, caracterizadas por perda progressiva, definitiva e irreversível de massa funcional e/ou estrutural de um ou ambos os rins, que pode ser acompanhada de redução da taxa de filtração glomerular para mais de 50% (BROWN, 1999; JUNIOR, 2004; POLZIN, 2013).

Já a insuficiência renal crônica (IRC) segundo Serakides (2011a) é consequente à incapacidade dos rins em desempenhar suas funções, devido à perda de tecido renal por um período de tempo mais longo (meses ou anos) e que, em geral, constitui a fase final de muitas doenças renais, antecedendo apenas a falência renal, na qual há disfunção máxima do órgão (WAKI et al., 2010). Entretanto, na IRC ainda há tentativa de compensação da falha renal, por meio da reserva funcional dos rins, bem como dos mecanismos de hipertrofia e hiperplasia dos néfrons (POLZIN et al., 2005; MCGROTTY, 2008).

2.1.2 Classificação da DRC

A DRC é a afecção renal mais frequente em cães e gatos adultos e idosos, sendo considerada a terceira causa mais comum de morte de cães e a segunda de gatos com doenças crônicas (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011). No Brasil, em um estudo realizado em Santa Maria (RS), a DRC foi considerada a sexta (2,4%) causa de morte/razão para eutanásia em 4.844 cães necropsiados, sendo a primeira (33,6%) do grupo das doenças degenerativas. Nesse estudo, dentre todas as doenças avaliadas, a DRC foi responsável pela morte de 6,1% dos cães idosos e 3% dos adultos (FIGHERA et al., 2008). Outros dois estudos, em outros países, também destacavam a doença renal crônica entre as principais causas de morte de cães nos Estados Unidos (9,4%) e Inglaterra (MICHELL, 1999; CRAIG, 2001).

A IRIS (Sociedade Internacional de Interesse Renal), com o objetivo de auxiliar médicos veterinários no diagnóstico e tratamento de cães e gatos, classificou a DRC em quatro estádios, de acordo com o grau de azotemia, baseado no valor de creatinina. Para cães, o estádio 1 engloba animais não azotêmicos (<1,4 mg/dl); o estádio 2, cães com azotemia leve (1,4 a 2,0 mg/dl); o estádio 3, azotemia moderada (2,1 a 5,0 mg/dl) e o estádio 4, azotemia severa (>5,0 mg/dl) (IRIS, 2017). Os valores de creatinina sérica devem ser obtidos no paciente em jejum após estabilização hídrica e exclusão de azotemia pré-renal, em dois ou três momentos diferentes ao longo de algumas semanas (POLZIN, 2008).

Nos últimos anos, algumas atualizações da IRIS foram propostas, pois a concentração sanguínea de dimetilarginina simétrica (SDMA) atua como marcador mais sensível da função renal quando comparada com a creatinina sérica, o que permite algumas modificações no estadiamento. O aumento persistente no SDMA > 14 µg/dl sugere função renal reduzida e indica o estádio 1 da DRC. Em cães e gatos com estádio 2 da DRC e baixo escore de condição corporal (ECC), que possuam SDMA ≥ 25 µg/dl deve se considerar as recomendações de tratamento para o estádio 3. Já para animais do estádio 3 com baixo ECC e que apresentem SDMA ≥ 45 µg/dl recomenda-se o tratamento para estádio 4 (IRIS, 2017).

2.1.3 Etiofisiopatologia da DRC

A DRC caracteriza-se por deficiência nas funções renais, antecedida por perda estrutural, que resulta em manifestações clínicas subsequentes a alterações metabólicas. A síndrome que constitui a enfermidade abrange a perda da capacidade excretora, da regulação da pressão arterial, da concentração urinária, dos equilíbrios hídrico, eletrolítico e ácido-base,

bem como da produção endócrina dos rins (eritropoetina e calcitriol) (WAKI et al., 2010; POLZIN, 2011).

Os cães possuem aproximadamente 500 mil néfrons/rim. A perda de parte dessas unidades estruturais induz a hipertrofia dos néfrons remanescentes por meio de mecanismos compensatórios, tais como a hiperfiltração glomerular, sendo a função renal preservada. Porém, a sobrecarga funcional desses néfrons, invariavelmente, resulta em lesão e perda dessas unidades funcionais, em um “efeito cascata”, no qual cada vez mais néfrons são perdidos e os remanescentes funcionalmente sobrecarregados, o que justifica o caráter progressivo e irreversível da DRC (POLZIN, 2008).

A causa da DRC, em cães e gatos é, na maioria das vezes, desconhecida, mas pode ser multifatorial. Doenças que cursem com alterações glomerulares (glomerulopatias primárias, amiloidose, deposição de imunocomplexos, diabetes *mellitus*, hiperadrenocorticism), tubulares (intoxicação por nefrotoxinas, infecções como leptospirose, pielonefrite, síndrome de Fanconi, glicosúria renal primária, acidose tubular renal e diabetes insípido), intersticiais (pielonefrite, cálculos ou cistos renais e leptospirose), vasculares, bioquímicas ou doenças renais familiares podem estar envolvidas na etiologia da DRC. Outras causas incluem neoplasias, hidronefrose, sequelas de insuficiência renal aguda e hipercalcemia (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2014). Segundo Inkelmann e colaboradores (2012), dentre as principais causas de DRC em cães, destacam-se as glomerulonefrites, nefrose tubular, nefrite intersticial, infarto renal, amiloidose, neoplasias, urolítiases e pielonefrites.

2.1.4 Diagnóstico e Aspectos Clínicos da DRC

A lesão renal é detectada pela 1) alteração renal microscópica ou macroscópica identificada por biópsia renal ou visualização direta dos rins ou 2) marcadores de dano renal detectados por exames de sangue (concentrações de uréia e creatinina elevadas, hiperfosfatemia, acidose metabólica, dentre outros), urina (densidade urinária reduzida após desafio hídrico, proteinúria, cilindrúria, hematúria renal ou pH urinário alterado) ou exames de imagem (através do tamanho, forma, densidade, presença de mineralizações, entre outros) (POLZIN, 2008).

O diagnóstico da DRC é baseado na detecção de alterações estruturais, que indicam perda de néfrons e na identificação dos transtornos consequentes a falhas nas diversas funções renais. No estado não azotêmico, a lesão renal é detectada por meio de alterações na urinálise, na ultrassonografia e biópsia (POLZIN, 2011). A avaliação ultrassonográfica dos rins é capaz

de detectar os primeiros sinais da enfermidade, que incluem aumento da ecogenicidade do parênquima renal, perda da definição córtico-medular, alteração no contorno, textura e tamanho dos rins. Porém a ausência dessas alterações não descarta a ocorrência da doença. À medida que a enfermidade evolui, há maior perda de néfrons/massa renal e, quanto mais avançada, menores são as dimensões dos rins acometidos (KUMAR; KUMAR; VARSHNEY, 2011; BRAGATO; BORGES; FIORAVANTI, 2017).

Modificações na densidade urinária (isostenúria ou hipostenúria), proteinúria, confirmada pela avaliação da relação proteína-creatinina urinária (RP-CU) e os achados na sedimentoscopia (cilindrúria e presença de células de descamação do epitélio renal), são considerados indicadores de lesão tubular e podem ser identificados em todos os estádios da doença. A redução na capacidade de concentração urinária e, conseqüentemente, na densidade urinária, compromete o equilíbrio hídrico, o que cursa clinicamente com quadro de poliúria primária e polidipsia secundária, que são os primeiros sinais clínicos da enfermidade. A poliúria na DRC ocorre pelo aumento na taxa de filtração glomerular pelos néfrons remanescentes, com conseqüente aumento no fluxo tubular e diminuição na reabsorção de ureia e sódio (diurese osmótica), bem como pela capacidade limitada de resposta dos néfrons à ação do hormônio anti-diurético (ADH). Desta forma, o animal tende a desidratar rapidamente e densidade urinária baixa é mantida mesmo em quadros de desidratação, pois o equilíbrio hídrico é perdido (WAKI et al., 2010; BARTGES, 2012).

Novos marcadores urinários têm sido estudados e utilizados por serem indicadores sensíveis e precoces de lesão renal, além de refletirem a severidade e a localização da lesão (disfunção glomerular, tubular ou ambos). Dentre esses marcadores, destacam-se a cistatina C, albumina urinária, proteína C-reativa, GGT urinária e N-acetil- β -glicosaminidase (NAG) (SMETS et al., 2010; LOOR et al., 2013).

Com a diminuição da TFG e progressão da doença, os rins perdem a capacidade de eliminar metabólitos potencialmente tóxicos do sangue pela urina, denominados toxinas urêmicas (PETERS et al., 2005). Cães com DRC apresentam aumento das concentrações séricas dos compostos nitrogenados não proteicos, como reflexo dessa perda da capacidade de excreção. Dentre esses, destacam-se ureia e creatinina, os mais conhecidos marcadores da função excretora dos rins, porém, cuja elevação só ocorre tardiamente, após mais de 75% de lesão nos néfrons (VANHOLDER et al., 2003). Embora fatores como métodos analíticos, idade, peso e escore de condição corporal e jejum possam afetar significativamente sua mensuração, a creatinina ainda continua sendo amplamente utilizada como marcador endógeno por ser livremente filtrada pelos rins, não ser reabsorvida e sofrer pequena secreção

no túbulo distal, o que permite uma boa avaliação da taxa de filtração glomerular (BRAUN; LEFEBVRE; WATSON, 2003).

Recentemente, comprovou-se o SDMA como um marcador específico e que indica lesão renal precocemente quando comparado a creatinina, quando há perda de apenas 25% dos néfrons. O marcador possui forte correlação com a elevação da creatinina sérica e redução da taxa de filtração glomerular, sendo capaz de identificar decréscimo na função renal mais precocemente que ambos. Além disso, sofre menor impacto de fatores extrarenais, como a massa corporal magra (NABITY et al., 2015).

Os sinais gastrointestinais são secundários à uremia e os mais comuns na DRC. Incluem hiporexia ou anorexia, emagrecimento, náuseas, êmese ou hematêmese, diarreia (com ou sem melena ou hematoquezia), hálito urêmico e estomatite urêmica. Outras alterações podem colaborar no agravamento desses sintomas, dentre eles a desidratação, desequilíbrios ácido-base e eletrolítico (PETERS et al., 2005; QUEIROZ, 2015).

Desequilíbrio nas concentrações séricas de eletrólitos, principalmente potássio, podem ocorrer, sobretudo, nos gatos. A origem da hipocalcemia é atribuída à perda urinária (caliurese) secundária à poliúria e ao comprometimento nutricional devido à disorexia e à êmese (POLZIN, 2013). A hipocalcemia contribui na gravidade da morbidade, pois induz anorexia, êmese, emagrecimento, letargia, além de arritmia cardíaca, polimiotopia e fraqueza muscular intensa, como o quadro de ventroflexão cervical, esse último mais observado em felinos (BARTGES, 2012).

Os rins também exercem papel essencial no metabolismo do cálcio e fósforo, que será discutido amplamente a seguir (Tópico 2.2). Esses minerais, assim como o sódio e potássio, devem ser sempre mensurados no soro do animal. A DRC comumente cursa com hiperfosfatemia e alterações nas concentrações sanguíneas de cálcio ionizado, que se agravam conforme avança nos estádios da doença renal (CORTADELLAS et al., 2010; MARTINEZ, CARVALHO, 2010). A hipocalcemia pode cursar com tremores, porém, o aumento nas concentrações de fósforo (hiperfosfatemia) não resulta em sinais clínicos o que, segundo Polzin (2011), faz com que muitos clínicos subestimem a importância dessa alteração.

A anemia na DRC é tida como uma síndrome de origem multifatorial. Além da deficiência na produção da eritropoetina pela lesão renal, são fatores que contribuem para o estado anêmico: hematêmese, melena e hematoquezia, secundárias a lesões urêmicas no trato gastrointestinal; anorexia que contribui para a inanição e declínio nutricional; e toxinas urêmicas, como a ureia, creatinina e PTH, que reduzem a eritropoiese e a meia-vida eritrocitária (BORIN, 2011; BORIN-CRIVELLENTI; CRIVELLENTI; SANTANA, 2015).

Macedougall (2011) evidenciou que o PTH inibe a proliferação dos precursores eritrocitários na medula óssea. A anemia em cães com DRC é um achado frequente (84,1%) e há um declínio nos valores hematológicos à medida que há progressão dos estágios da DRC e ocorre piora da azotemia, devido à destruição periférica das hemácias causadas pelos metabólitos tóxicos. Além disso, o estado anêmico foi justificado pela deficiência de ferro nas primeiras fases da doença renal e pela hipoplasia eritróide medular (TORRES et al., 2017).

O diagnóstico da anemia requer hemograma completo, sendo imprescindível a contagem de reticulócitos para avaliar a resposta medular, pois a anemia observada na DRC é geralmente arregenerativa. A reticulocitometria também deve ser realizada como monitoração ao tratamento. A síndrome anêmica costuma se manifestar a partir do estágio 3 da DRC, acompanhada por quadro de letargia e anorexia (WEISS, WARDROP, 2010; BORIN-CRIVELLENTI; CRIVELLENTI; SANTANA, 2015).

A acidose metabólica observada em pacientes renais é atribuída à limitação na excreção renal de amônia. O cão pode apresentar redução nas concentrações sanguíneas de bicarbonato com ou sem acidemia (redução do pH). A hemogasometria arterial é o método diagnóstico crucial para identificação dos desequilíbrios ácido-base, incluindo a acidose metabólica, que contribui tanto para a progressão da DRC como para sua morbidade, com diversas manifestações clínicas (anorexia, letargia, náuseas, fraqueza e arritmias) (POLZIN, 2013).

O controle da pressão arterial através do sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA) é prejudicado na DRC e, portanto, há forte tendência à hipertensão arterial sistêmica (HAS) (BREWSTER; PERAZELLA; SETARO, 2003). Além disso, a HAS é um fator de progressão da doença nos cães, pois resulta diminuição na função renal, proteinúria e falência renal precoce, como apontado no consenso de médicos veterinários dos Estados Unidos, Canadá, Alemanha e Inglaterra, organizado pelo Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária (ACVIM) (BROWN et al., 2007). As consequências da HAS acometem também outros órgãos-alvo, além dos próprios rins. Induzem hipertrofia ventricular e insuficiência cardíaca esquerda, descolamento e hemorragias em retina e cegueira, além de encefalopatia isquêmica, convulsões e morte (BREWSTER; PERAZELLA; SETARO, 2003; BARTGES, 2012). Jacob e colaboradores (2003) demonstraram que pacientes hipertensos têm maior risco de desenvolver crise urêmica e morte. Porém, o maior benefício da terapia anti-hipertensiva é a redução da proteinúria (BROWN et al., 2007), inclusive porque a perda proteica é um fator prognóstico negativo comprovadamente em felinos com DRC (ELLIOT; SYME, 2006; SYME et al., 2006).

Os processos de hipertensão e hiperfiltração glomerular, que podem ser secundários a hipertensão sistêmica, culminam em proteinúria. A presença de proteínas no filtrado glomerular lesiona o glomérulo - que filtra partículas de baixo peso molecular - e as células tubulares - que ao digerir essas proteínas secretam mediadores responsáveis por induzir fibrose intersticial. Estratégias terapêuticas que interferem com o SRAA, como os inibidores de ECA, agem reduzindo a pressão glomerular por diminuir a resistência arteriolar pós glomerular e, conseqüentemente a hiperfiltração (ELLIOT, SYME, 2006; BROWN et al., 2016).

Segundo os critérios estabelecidos pela IRIS (2013a), o paciente renal crônico deve ser subestadiado de acordo com a presença ou não de hipertensão arterial ou proteinúria. Sendo assim, cães com pressão arterial sistólica entre 130 e 150 mmHg, tem risco mínimo; entre 150 e 160 mmHg, risco baixo; entre 160 e 180 mmHg, risco moderado e acima de 180 mmHg, risco alto de lesão aos órgãos-alvo (rins, coração, SNC e olhos). O diagnóstico da hipertensão arterial (HAS) deve ser preciso e cauteloso, sendo confirmado quando a pressão arterial sistólica for persistentemente alta após diversas aferições (três a sete aferições) por dia, em três dias distintos, com intervalo de sete a 15 dias entre eles (BROWN et al., 2007).

Caso o animal apresente proteinúria, esta deve ser avaliada de acordo com a relação proteína-creatinina urinária (RP-CU) em três dias distintos, com intervalo de sete a 15 dias entre eles, acompanhada de urinálise com sedimento inativo e descartando-se qualquer causa de proteinúria de origem pré-renal (mioglobinúria, hemoglobinúria e hiperproteinemia), pós-renal (infecção ou inflamação do trato urinário inferior, secreção vulvar ou peniana) ou mesmo renal funcional (por esforço físico atenuado ou febre). Nos cães, a proteinúria é classificada de acordo com os valores da RP-CU, sendo não proteinúrico (0 a 0,2), proteinúria limítrofe (0,2 a 0,5) e proteinúrico (>0,5) (IRIS, 2013a).

2.1.5 Sobrevida na DRC

A maioria dos cães com DRC em estadios mais avançados (3 e 4) evoluem para o óbito ou são eutanasiados devido à doença que cursa, em geral, com sobrevida de meses até dois anos, a depender da severidade. Por se tratar de uma doença crônica, progressiva e irreversível, os objetivos do tratamento da DRC visam, em especial, maximizar a qualidade de vida, diminuir a morbidade e aumentar a sobrevida a longo prazo, que pode ser marcadamente elevada com a terapia adequada (POLZIN, 2013).

O prognóstico da DRC é considerado reservado à desfavorável e dentre os fatores relevantes para estabelecimento do prognóstico estão a idade do animal, causa da doença primária, a velocidade de evolução da doença e perda de tecido renal, a severidade dos sinais clínicos e complicações da uremia e enfermidades concomitantes (QUEIROZ, 2015).

A média de sobrevida global em animais com DRC ainda está mal caracterizada, principalmente em cães (O'NEILL et al., 2013; PELANDER et al., 2015), quando comparados aos gatos (ELLIOT; SYME, 2006; BROWN et al., 2007; JEPSON et al., 2007; BOYD et al., 2008; CASTRO et al., 2010; GEDDES; ELLIOT; SYME, 2015). Em adição, estudos que se referem à influência de marcadores de função renal (PARKER; FREEMAN, 2011; O'NEILL et al., 2013; LIPPI et al., 2014) e outros fatores prognósticos tais como produto cálcio-fósforo (PARKER; FREEMAN, 2011) e escore de condição corporal (LIPPI et al., 2014), além da influência da dieta renal e quelantes de fósforo (PARKER; FREEMAN, 2011; LIPPI et al., 2014) na sobrevida de cães azotêmicos ainda são escassos na literatura internacional e inexitem no Brasil.

O efeito negativo da hiperfosfatemia na função renal e seu reflexo na redução da sobrevida de cães já foram apontados (CORTADELLAS et al., 2010; GEDDES et al., 2013), assim como redução no valor de hematócrito (BARTGES, 2012) e elevação da pressão arterial sistólica (JACOB et al., 2003). Estudos recentes verificaram que o ECC também possui correlação como a sobrevida em cães com DRC, sendo evidenciado que o ECC ideal ou o sobrepeso aumentam a sobrevida (PARKER; FREEMAN, 2011). Já Lippi e colaboradores (2014) demonstraram que o produto cálcio-fósforo elevado pode ser considerado um indicador negativo no prognóstico, pois foi associado a maiores taxas de mortalidade em cães com DRC (PARKER; FREEMAN, 2011; O'NEILL et al., 2013).

Modificações na dieta e agentes farmacológicos podem aumentar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, a introdução da dieta renal foi a intervenção terapêutica que mais elevou a sobrevida de cães a longo prazo por controlar o desbalanço eletrolítico do cão com DRC (JACOB et al., 2002; GEDDES et al., 2013).

Em felinos, estudos têm sido desenvolvidos correlacionando a sobrevida com fatores, tais como estadio da DRC no momento do diagnóstico, hiperfosfatemia, ECC, proteinúria e hipertensão sistêmica (ELLIOT; SYME, 2006; SYME et al., 2006; JEPSON et al., 2007; BOYD et al., 2008; CASTRO et al., 2010). Sendo a severidade da proteinúria apontada como um fator negativo no prognóstico desses animais, visto que, se for reduzida, há prolongamento na sobrevida do paciente (ELLIOT; SYME, 2006; SYME et al., 2006), assim como as terapias anti-hipertensivas (BROWN et al., 2007; JEPSON et al., 2007).

Recentemente, o fator de crescimento fibroblástico-23 (FGF-23) foi proposto como um novo indicador prognóstico em gatos com DRC, independente de outros fatores como concentrações de creatinina e fósforo (GEDDES; ELLIOT; SYME, 2015).

2.2 METABOLISMO CÁLCIO X FÓSFORO

A regulação das concentrações de cálcio e fósforo no organismo é realizada por meio da ação de dois hormônios: o paratormônio (PTH), produzido pelas glândulas paratireoides; a calcitonina, produzida pelas células parafoliculares das tireoides; e a vitamina D em sua forma ativa (calcitriol) (BRITO GALVAO; SCHENCK, CHEW, 2017).

O cálcio sérico corresponde a aproximadamente 0,1% do cálcio total do organismo e, aproximadamente 50% dele apresenta-se livre, ou seja, não ligado a proteínas plasmáticas ou quelado a ânions como fosfato, citrato, lactato ou bicarbonato. O cálcio sérico livre também é denominado ionizado ou iônico. Essa fração é responsável por exercer ação sobre os receptores em órgãos como paratireoides, rins e intestino (GIOVANINNI, 2015a).

O fósforo pode ser encontrado no organismo nas formas orgânica e inorgânica, sendo a segunda a forma mensurada pelos laboratórios. Dez a 20% do fosfato inorgânico sérico é encontrado ligado à proteína, enquanto que 80 a 90% circulam como ânion ou em forma de complexos com cálcio, sódio ou magnésio. Aproximadamente 80 a 85% do fósforo total do organismo encontram-se na forma de hidroxiapatita inorgânica nos ossos, e os outros 15% em tecidos moles (DIBARTOLA; WILLARD, 2007; ALLEN-DURRANCE, 2017).

2.2.1 Paratormônio e Calcitonina

O paratormônio (PTH) pode ser encontrado na circulação sanguínea sob quatro formas diferentes, sendo que a molécula intacta, denominada PTH intacto (PTH_i), é responsável pela bioatividade do hormônio no organismo (BRITO GALVÃO et al., 2013).

A função do PTH é regular o metabolismo do cálcio, mantendo suas concentrações séricas dentro dos valores de normalidade, principalmente nas situações de hipocalcemia. Para isso, o PTH promove a reabsorção tubular renal de cálcio, nas alças ascendentes, túbulos contorcidos distais e túbulos coletores, o que cursa com redução da excreção urinária do eletrólito. Além disso, promove também a reabsorção óssea de cálcio e fósforo. O PTH estimula a osteólise osteocítica, primeira e mais importante forma de reabsorção óssea no

hiperparatireoidismo, processo em que há reabsorção da matriz óssea pelos osteócitos e, apenas posteriormente ocorre osteoclasia (PROSPERO et al., 2008; SERAKIDES, 2011b).

Além disso, induz a síntese renal de calcitriol a partir de calcidiol, sob ação da enzima 1α -hidroxilase. Por sua vez, o calcitriol aumenta a absorção intestinal de cálcio, isto é, o PTH atua indiretamente no intestino, aumentando a reabsorção de cálcio. O efeito do PTH sobre os túbulos contorcidos distais é o mais importante, quando comparado a ação sobre os ossos e, indiretamente, intestino (BRITO GALVAO et al., 2013).

Dentre outros mecanismos para a regulação do cálcio, o PTH inibe a reabsorção renal do fósforo pelos túbulos proximais - onde normalmente ocorre absorção renal de 70% do fósforo do filtrado glomerular - e aumenta sua reabsorção nos ossos, o que aumenta a excreção renal de fósforo e fosfatúria. Postula-se ainda uma ação intestinal direta do PTH sobre o intestino, aumentando a absorção do cálcio (GIOVANINNI, 2015b; SEGEV, MELTZER; SHIPOV, 2016).

Já a calcitonina, em situações de hipercalcemia, em oposição ao PTH, atua nos rins diminuindo a reabsorção de cálcio, o que aumenta a sua excreção na urina. Além disso, nos ossos, inibe a ação osteoclástica, o que reduz a reabsorção óssea de cálcio. Em suma, esses mecanismos têm como objetivo a reduzir a concentração sanguínea de cálcio. Não são conhecidos efeitos diretos da calcitonina sobre o intestino (FIGUEIREDO, 2011).

Recentemente, o FGF-23 vem sendo estudado como um novo marcador do metabolismo mineral e fator prognóstico da DRC e do HPTSR. Trata-se de uma proteína sintetizadas pelos osteócitos e osteoblastos cuja principal ação é reduzir as concentrações séricas de fósforo, através do aumento da excreção renal do mineral e redução da absorção intestinal (por reduzir a produção de calcitriol). A atividade do FGF-23 requer o co-fator Klotho, uma proteína transmembrana necessária para que o FGF-23 tenha ação sobre seu receptor. A principal fonte de Klotho é renal, porém ocorre síntese em diversos órgãos (BRITO GALVAO et al., 2013). Portanto, o aumento nas concentrações de FGF-23 serviria como um fator prognóstico precoce da DRC, por estar significativamente aumentado em cães com estádios 3 e 4, quando comparados aos estádios 1 e 2 da doença renal (HARJES et al., 2017).

2.3 HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO RENAL

O hiperparatireoidismo secundário renal (HPTSR) é uma doença que pode ocorrer secundariamente à DRC, sendo uma das alterações mais observadas em cães e gatos com

DRC, porém ainda bastante subdiagnosticada. O PTH comporta-se como uma das mais deletérias toxinas urêmicas, por induzir inibição da eritropoiese e aumento da fragilidade eritrocitária, favorecer miocardiopatias, mineralizações coronarianas, aterosclerose e alteração no metabolismo lipídico, além de quadros de hiporexia. Desta forma, atribui-se ao aumento do PTH, diversas das manifestações clínicas da síndrome urêmica (RODRIGUEZ; LORENZO, 2009; SEGEV, MELTZER, SHIPOV, 2016; FOSTER, 2016).

2.3.1 Fisiopatologia do HPTSR

O HPTSR tem início quando há decréscimo da taxa de filtração glomerular na DRC e os rins se tornam incapazes de excretar fósforo adequadamente, de forma crônica e progressiva, o que resulta em hiperfosfatemia. A retenção de fósforo induz hipocalcemia tanto pela ligação com o cálcio livre e formação de complexos fosfato-cálcio, quanto pela inibição da atividade da 1α -hidroxilase (FOSTER, 2016; BRITO GALVAO; SCHENCK, CHEW, 2017).

Ademais, por conta da lesão do parênquima renal, células dos túbulos renais que sintetizam o calcitriol estão reduzidas, tornando a própria síntese do hormônio deficiente (SEGEV; MELTZER; SHIPOV, 2016). Com isso, agrava-se a hipocalcemia ionizada, que por sua vez é o principal estímulo à secreção do PTH, favorecendo a instalação do HPTSR e, cronicamente, a hiperplasia das glândulas paratireoides. Além disso, o calcitriol é o principal agente regulador da secreção do PTH, portanto, não só a hipocalcemia, como também a redução sérica de calcitriol, estimula a síntese do paratormônio (DAVIS, 2015; SEGEV; MELTZER; SHIPOV, 2016). Como a DRC é, invarivelmente, fatal e irreversível, não há recuperação da lesão óssea e o quadro plasmático é de hiperfosfatemia e hipocalcemia (SERAKIDES, 2011b).

O aumento sérico do fósforo e do PTH podem induzir o quadro de osteodistrofia fibrosa, um distúrbio osteopênico onde ocorre proliferação de tecido conjuntivo fibroso, mais evidente em mandíbulas e maxila, a desmineralização desses ossos pode cursar com perda dentária e fraturas maxilares patológicas (DAVIS, 2015; FOSTER, 2016).

2.3.2 Diagnóstico do HPTSR

O diagnóstico da HPTSR requer detecção do aumento das concentrações séricas do PTH e, para isso, devem ser realizados ensaios imunorradiométricos, testes que identificam a

molécula intacta ou PTH intacto (PTHi) - que tem atividade biológica – e não os fragmentos carboxiterminal e intermediário do PTH (GIOVANINNI, 2015b). Infelizmente, no Brasil esses testes para cães são indisponíveis, o que culmina, conseqüentemente, em elevados custos no envio de amostras para realização no exterior. Estudos recentes têm utilizado um teste imunoenzimático (ELISA), validado em cães, para dosagem do PTHi (ALEXANDER et al., 2015; KILPATRICK et al., 2015; WARLAND et al., 2015; DITTMER; PERERA; ELDER, 2017), que tem menor custo.

Por outro lado, no HPTSR e na DRC, deve-se sempre basear nos valores de cálcio ionizado, que exerce atividade biológica no organismo, pois as concentrações séricas do cálcio total e da fração ionizada não têm forte correlação em cães e gatos, podendo ser observada, por exemplo, hiper ou normocalcemia total associada a hipocalcemia ionizada (BRITO GALVÃO et al., 2013). Além disso, a concentração de albumina interfere diretamente no valor de cálcio total, e alterações nas concentrações de albumina são frequentes em cães com DRC (FOSTER, 2016).

2.4 MINERALIZAÇÃO PATOLÓGICA NA DRC

Mineralização patológica é a deposição anormal de minerais em tecidos lesados ou não. Nessas lesões, além do cálcio, outros minerais (ferro, magnésio e fósforo) podem ser encontrados em concentrações inferiores. Desta forma, a utilização do termo *mineralização* tem sido proposta como mais apropriada do que *calcificação*, apesar do cálcio ser o mineral mais importante e abundante nesses depósitos. Normalmente o cálcio é depositado na forma de fosfato de cálcio ou carbonato de cálcio, mas pode ocorrer também como hidroxiapatita. Macroscopicamente podem ser observadas placas/grânulos esbranquiçados ou amarelados e firmes, que rangem ao corte. Fisiologicamente, a deposição de cálcio nos tecidos só ocorre nos ossos, na ossificação (MYERS; MCGAVIN, 2009; WERNER, 2011).

Classicamente, as mineralizações são classificadas em distrófica ou metastática. A do tipo distrófica ocorre quando há deposição de minerais em tecidos previamente acometidos por lesões de natureza necrótica, degenerativa ou inflamatória e independe da concentração sérica de cálcio (PEIXOTO et al., 2012; DOERR et al., 2013). Já a do tipo metastática é caracterizada pela precipitação de sais de cálcio nos tecidos devido à concentração persistentemente elevada de cálcio sérico, sem lesão tecidual prévia; sendo associada a casos de hipervitaminose D, a hiperparatireoidismo, insuficiência renal e lise óssea (DOERR et al., 2013; FOSTER, 2016).

Segundo Peixoto e colaboradores (2012), ainda existem muitas lacunas sobre a interação que ocorre entre os hormônios envolvidos nas mineralizações fisiológica e patológica, sendo as descrições genéricas e pouco precisas, o que dificulta ainda mais a compreensão desses fenômenos. De fato, até hoje, ainda não há consenso entre os pesquisadores sobre a mineralização patológica que acomete cães com uremia ser do tipo metastática (JONES; HUNT; KING, 2000; CHEVILLE, 2004; KOGIGA; WAKI; MARTORELLI, 2015), distrófica (SERAKIDES, 2011a) ou ambas (SANTOS, 1979; CONFER; PANCIERA, 1998; MYERS; MCGAVIN, 2009; NEWMAN, 2013).

Jones, Hunt e King (2000) afirmam que na IRC, com subsequente HPTSR, a deposição de cálcio é acentuada, o que torna difícil diferenciar entre mineralização distrófica da metastática. Contudo, Serakides (2011a) menciona que em cães com IRC as mineralizações de tecidos moles são distróficas, por serem precedidas de alterações degenerativas induzidas por toxinas acumuladas na corrente sanguínea, tais como creatinina, amônia e PTH, bem como pela ausência de hipercalcemia.

As mineralizações de tecidos moles associadas à uremia têm sido descritas amplamente no homem (ALFREY, 2004; CAMPEAN et al., 2006; SCHLIEPER et al., 2010; CIANCIOLO et al., 2014) e em animais (KEPPIE; NELSON; ROSENSTEIN, 2005; BOEDEC et al., 2012) nos rins, estômago (PETERS et al., 2005; MCLELAND et al., 2014), pulmões, coração (ALFREY, 2004; BOEDEC et al., 2012) e vasos (KEPPIE, NELSON, ROSENSTEIN, 2005; SCHLIEPER et al., 2010).

A gravidade das lesões extrarenais depende do tempo de sobrevivência dos cães. Na DRC, a mineralização secundária na zona intermediária da mucosa gástrica é comum, por outro lado, geralmente não há mineralização da mucosa intestinal (SERAKIDES, 2011a). A mineralização pulmonar multifocal ou difusa é frequente e, macroscopicamente, áreas firmes e brancacentas, podem ser observadas e, por vezes, edema pulmonar, pneumonite urêmica e enfisema (DANTAS; KOMMERS, 1997; SILVEIRA et al., 2015), bem como mineralização intercostal, caracterizada por calcificação do tecido conjuntivo subpleural dos espaços intercostais. A mineralização pode ocorrer no próprio rim - no processo denominado nefrocalcinose - que, geralmente, não é visível macroscopicamente, porém os rins podem ranger ao corte, devido à calcificação das membranas basais dos túbulos, da cápsula de Bowman e do epitélio tubular. Mineralizações na laringe, diafragma, língua e traqueia também têm sido observadas em cães com uremia (SILVEIRA et al., 2015).

Histologicamente, os depósitos de cálcio são basofílicos em lâminas coradas pela hematoxilina-eosina (HE), podendo ser homogêneos ou granulares, amorfos, localizados intra

ou extracelularmente. A coloração especial pelo von Kossa confirma o depósito de cálcio no tecido, pois reage positivamente na presença de fosfatos de cálcio. Outra técnica que pode ser utilizada para observar os sais de cálcio é o vermelho alizarina S (MCLELAND et al., 2014).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar a sobrevida global e possíveis correlações entre fatores prognósticos e sobrevida de cães com doença renal crônica (DRC), bem como determinar o tipo de mineralização tecidual que ocorre em cães com uremia.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a sobrevida global de cães com DRC em diferentes graus de azotemia;
- Avaliar a utilização do produto cálcio-fósforo como biomarcador prognóstico em cães com DRC;
- Verificar se existe correlação entre os valores de PTH com o produto cálcio-fósforo;
- Avaliar potenciais fatores prognósticos com base nas alterações clínico-epidemiológicas e laboratoriais (hematológicas e bioquímicas) de cães com diferentes graus de azotemia e correlacioná-los com a sobrevida de cães com DRC;
- Propor um sistema de avaliação clínico-laboratorial de cães com azotemia para estimar a sobrevida e o risco de óbito na DRC;
- Descrever as principais alterações clínico-patológicas a fim de determinar o tipo de mineralização tecidual que ocorre em cães com uremia.

4 HIPÓTESES

Existem fatores prognósticos na doença renal crônica com forte correlação com a sobrevida dos cães, cuja avaliação conjunta permitiria se obter uma estimativa mais confiável do prognóstico e da sobrevida desses animais.

O produto cálcio-fósforo pode ser considerado um bom biomarcador prognóstico em cães com doença renal crônica e pode ser uma alternativa de baixo custo para se inferir os valores de PTH.

As mineralizações que ocorrem em cães com uremia são distróficas.

5 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi conduzido dentro das normas de uso e experimentação animal, com aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia (EMEVZ) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), sob o protocolo de nº75/2016 (Apêndice A).

5.1 LOCAL DO ESTUDO

O projeto foi realizado no Hospital de Medicina Veterinária (HOSPMEV) da Universidade Federal da Bahia (UFBA) e no Hospital Escola (HOVET) do Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco (DMV-UFRPE).

Compreendeu os setores de Clínica Médica de Pequenos Animais (atendimento clínico) de ambas as Universidades, Laboratório de Análises Clínicas (LAC-UFBA), Laboratório de Patologia Clínica (LPC-UFRPE) (hemograma, exames de urina e dosagens bioquímicas), Laboratório de Patologia Veterinária (LPV) do HOSPMEV-UFBA (necropsias e exames histopatológicos) e Laboratório de Patologia Animal (LPA) do HOVET-UFRPE (necropsia). Algumas dosagens bioquímicas foram realizadas no Laboratório de Doenças Nutricionais e Metabólicas da UFRPE.

A dosagem sérica de PTHi foi realizada no Laboratório de Doenças Parasitárias (LDP) e no Laboratório de Virologia Animal (LAVIAN) da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE).

5.2 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Foram selecionados para esse estudo cães (*Canis lupus familiaris*) independentemente da raça, idade ou sexo, atendidos na rotina do setor de Clínica Médica de Pequenos Animais do HOSPMEV-UFBA e do HOVET-UFRPE, no período de dezembro de 2016 a agosto de 2018. Dentre os cães, foram diagnosticados aqueles com doença renal crônica (DRC) e selecionados outros que constituíram o grupo controle (GC), formado por cães hígidos sem histórico de doenças prévias.

Foram incluídos nesse estudo apenas cães com DRC confirmada por exames bioquímicos: azotemia renal (creatinina $\geq 1,4$ mg/dL), persistente por no mínimo três meses ou duas mensurações (T0 e T1) (critério de inclusão), após o consentimento dos tutores por

meio de assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido para realização do exame clínico e coleta de materiais para esse estudo (Apêndice B). Os cães selecionados poderiam ou não apresentar densidade urinária ≤ 1.030 , mensurada em refratômetro. Cães com obstrução do trato urinário (azotemia pós-renal exclusiva), hiperparatireoidismo primário ou nutricional, hipoparatiroidismo, hipercortisolismo, intoxicações, neoplasias, hipercalcemia da malignidade (paraneoplásica) ou com DRC não azotêmicos foram excluídos desse estudo.

Nesse estudo, o termo doença renal crônica (DRC) foi utilizado para denominar a nefropatia diagnosticada nos cães dos três grupos experimentais, os quais apresentavam azotemia persistente por no mínimo três meses ou duas mensurações, isto é, incluíram desde as fases iniciais e assintomáticas da doença até os estádios finais da doença (insuficiência renal crônica e falência renal), de acordo com as terminologias propostas por Junior (2004) e Polzin (2008).

Os cães foram classificados quanto ao sexo (machos e fêmeas), raça e idade [filhotes (< 1 ano de idade), adultos (1-8 anos de idade) e idosos (> 8 anos de idade)] de forma individualizada. Todos os cães foram pesados e classificados quanto ao escore de condição corporal (ECC), baseado no sistema de classificação proposto por Laflamme (1997), conforme os critérios descritos na Tabela 1.

5.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Durante o período de execução desse estudo, cães atendidos na rotina do HOSPMEV-UFBA e HOVET-UFRPE com históricos clínicos e achados laboratoriais que indicassem ou confirmassem DRC (T0), por no mínimo três meses, foram encaminhados para consulta. Dentre esses, os cães incluídos nesse estudo, foram submetidos à avaliação clínica minuciosa - anamnese e exame físico geral - (T1). Nessa etapa, utilizou-se uma ficha clínica específica (Apêndice C) para registro das informações do paciente e tutor, contendo os questionamentos realizados durante a anamnese, principalmente, acerca da sintomatologia clínica, exame físico e resultados dos exames laboratoriais.

Tabela 1 - Sistema de classificação de escore de condição corporal (ECC) utilizado nesse estudo.

ECC	Escore	Características
Baixo	1	Costelas, vértebras lombares, ossos pélvicos e saliências ósseas visíveis à distância. Não há gordura corporal discernível. Perda evidente de massa muscular.
	2	Costelas, vértebras lombares e ossos pélvicos facilmente visíveis. Não há gordura palpável. Algumas outras saliências ósseas podem estar visíveis. Perda mínima de massa muscular.
	3	Costelas facilmente palpáveis podem estar visíveis sem gordura palpável. Visível o topo das vértebras lombares. Os ossos pélvicos começam a ficar visíveis. Cintura e reentrância abdominal evidentes.
Ideal	4	Costelas facilmente palpáveis com mínima cobertura de gordura. Vista de cima, a cintura é facilmente observada. Reentrância abdominal evidente.
	5	Costelas palpáveis sem excessiva cobertura de gordura. Abdome retraído quando visto de lado.
	6	Costelas palpáveis com leve excesso de cobertura de gordura. A cintura é visível quando vista de cima, mas não é acentuada. Reentrância abdominal aparente.
Alto	7	Costelas palpáveis com dificuldade, intensa cobertura de gordura. Depósitos de gordura evidentes sobre a área lombar e base da cauda. Ausência de cintura ou apenas visível. A reentrância abdominal pode estar presente.
	8	Impossível palpar as costelas situadas sob cobertura de gordura muito densa ou costelas palpáveis somente com pressão acentuada. Grandes depósitos de gordura sobre a área lombar e base da cauda. Cintura inexistente. Não há reentrância abdominal. Poderá existir distensão abdominal evidente
	9	Maciços depósitos de gordura sobre o tórax, espinha e base da cauda. Depósitos de gordura no pescoço e membros. Distensão abdominal evidente.

Fonte: Adaptado de Laflamme (1997).

5.4 DOSAGENS SANGUÍNEAS

As amostras de sangue foram colhidas durante o T1 para as dosagens sanguíneas, incluindo creatinina sérica, cujos valores obtidos foram utilizados para a divisão dos cães nos três grupos experimentais acima citados. Exceto para os cães atendidos em caráter de emergência, seguida de rápida evolução para óbito, nesses casos, a avaliação clínica e a coleta de sangue foram realizadas nesse primeiro atendimento (T0) e, caso houvesse confirmação posterior da DRC com base no histórico do animal e avaliação de exames bioquímicos prévios do paciente e, em posse dos resultados dos exames coletados no T0, bem como pelos achados necroscópicos e histopatológicos, o cão era incluído no estudo.

As amostras de sangue foram obtidas por punção das veias jugulares, cefálicas ou femorais com seringas de 5 ml e agulhas (Descarpac®), após antissepsia local com álcool hospitalar a 70%. As amostras de sangue foram acondicionadas em tubos com e sem EDTA para a realização do hemograma e bioquímico sérico/dosagem de PTH, respectivamente.

O soro para análise bioquímica foi obtido após a retração do coágulo do sangue coletado, sendo centrifugado a uma velocidade de 3000 rpm durante cinco minutos e, posteriormente, acondicionados em tubos de polipropileno de 2 ml, protegidos da luz e congelados a -20°C até a realização dos exames. Mensurações bioquímicas foram realizadas em todos os cães. No presente estudo, o SDMA não foi avaliado, devido ao elevado custo do exame.

Para dosagem de PTH, as amostras de sangue total acondicionadas em tubo seco foram imediatamente encaminhadas para centrifugação por 10 minutos, à rotação de 1900G, em centrífuga refrigerada à 4°C , para obtenção de, no mínimo, 1 ml de soro. Após a centrifugação, o soro foi acondicionado em tubos de polipropileno de 2 ml, protegido da luz e congelado à temperatura de -80°C (SCHENCK et al., 2007) até a realização do exame, por um período máximo de 12 meses.

5.4.1 Hemograma

Foram realizados hemogramas de todos os pacientes (no LAC-UFBA pelo método automatizado de impedância - pocH-100iV Diff-Sysmex - e microscopia ótica e no LPC-UFRPE por microscopia ótica).

A anemia, quando presente, foi classificada em regenerativa (reticulócitos $>60.000/\mu\text{L}$) e arregenerativa (reticulócitos $<60.000/\mu\text{L}$). A anemia regenerativa foi subclassificada em fraca (60.000 a 150.000/ μL reticulócitos), moderada (150.000 a 500.000/ μL reticulócitos) e forte ($> 500.000/\mu\text{L}$ reticulócitos) regeneração. Já a anemia arregenerativa foi subclassificada com resposta medular (10.000 a 60.000/ μL reticulócitos) e sem resposta medular ($<10.000/\mu\text{L}$ reticulócitos) (WEISS; WARDROP, 2010). Adicionalmente, a anemia foi ainda classificada de acordo com o hematócrito em leve (30 a 37%), moderada (20 a 29%), severa (13 a 19%) e muito severa ($<13\%$) de acordo com a classificação de Weiss e Wardrop (2010).

5.4.2 Bioquímico sérico

As dosagens séricas de ureia, creatinina, fósforo e potássio foram realizadas no LAC-UFBA (pelo método enzimático para ureia, enzimático colorimétrico para creatinina e colorimétrico para fósforo e potássio) e no Laboratório de Doenças Nutricionais e Metabólicas-UFRPE (pelo método cinético enzimático UV para ureia, cinético colorimétrico

para creatinina, UV com reação de ponto final para fósforo e cinético enzimático para potássio).

Dosagens de cálcio e albumina foram realizadas no Laboratório de Doenças Nutricionais e Metabólicas-UFRPE (método colorimétrico para cálcio e albumina). Nos casos em que os valores séricos de albumina foram $< 3,5$ mg/dl, realizou-se a correção do cálcio total (Cat) para cálcio corrigido (Cac), segundo a fórmula $[Cac = (Cat - albumina\ sérica) + 3,5]$, proposta por Chew e Meuten (1982). A dosagem de cálcio ionizado (Cai) foi determinada pelo método íon-eletrodo seletivo através de um analisador de gases no Hospital Veterinário Vetmais (Recife, Pernambuco) - Analisador Cobas b 121.

O produto cálcio-fósforo (PCF) foi calculado através da multiplicação das concentrações séricas de cálcio total corrigido e fósforo. Valores de PCF iguais ou superiores a $60\text{ mg}^2/\text{dl}^2$ foram considerados anormais e inferiores a $60\text{ mg}^2/\text{dl}^2$ normais, conforme Mclelland e colaboradores (2014).

5.5 DOSAGEM DE PARATORMÔNIO

As concentrações do PTH intacto foram determinadas por um ensaio imunoenzimático (ELISA) (Canine Intact PTH, Immotopics, Inc., San Clemente, California, EUA) importado de Ohio, Estados Unidos, validado anteriormente em cães (KILPATRICK et al., 2015). A leitura foi realizada em espectrofotômetro com comprimento de onda de 450 nm.

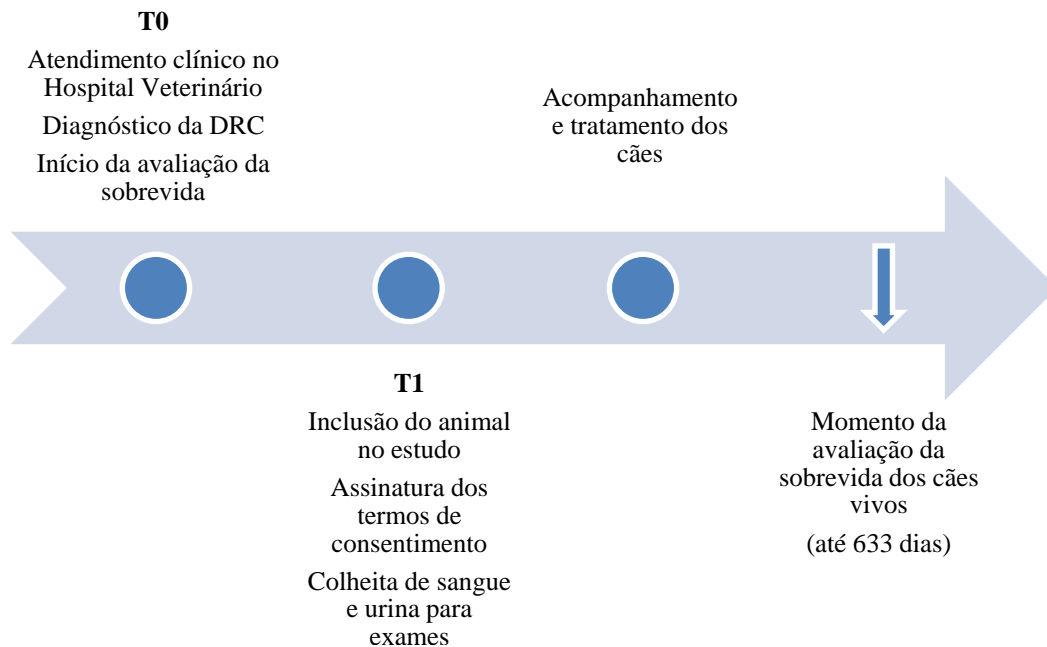
5.6 ACOMPANHAMENTO DOS CÃES E SOBREVIDA GLOBAL

Os cães foram acompanhados de dezembro de 2016 a outubro de 2018. Nesse estudo, considerou-se como sobrevida global (MACHADO et al., 2010) o período de dias transcorrido desde o diagnóstico da DRC e classificação por grau de azotemia (T0) até o momento do óbito do cão (não sobreviventes) ou até o presente momento (sobreviventes). Desta forma, a sobrevida global dos pacientes foi avaliada até o máximo de 633 dias após diagnóstico de DRC (T0).

Os cães incluídos nesse estudo só iniciaram o tratamento da DRC, de acordo com as recomendações da IRIS (IRIS, 2017), após a coleta das amostras para exames (T1). Tratamento similar foi prescrito para os cães, em geral, a base de dieta renal, fármacos para controle de náuseas e vômitos, fluidoterapia intravenosa ou subcutânea, fármacos para controle de proteinúria e hipertensão, quelantes de fósforo, ômega 3 e suplementos de ferro,

de acordo com as necessidades de cada caso. Os cães foram acompanhados clinicamente até a morte ou o presente momento (Figura 1).

Figura 1 - Representação cronológica do desenvolvimento do estudo em 40 cães com doença renal crônica.



5.7 SISTEMA DE AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DE CÃES COM AZOTEMIA (SACLCA)

Um sistema de avaliação clínico-laboratorial de cães com azotemia (SACLCA) foi elaborado, visando estimar a sobrevida de cães com DRC e o risco de óbito em até 30 dias por meio da avaliação de potenciais fatores prognósticos obtidos no momento do diagnóstico da doença tais como escore de condição corporal, hematócrito, ureia, creatinina, cálcio ionizado, fósforo, PTH, albumina, sódio e potássio séricos e PCF.

Após análise estatística, cinco fatores prognósticos com significativa correlação no tempo de sobrevida (influência no risco de óbito), foram selecionados para compor esse sistema, devido ao seu maior valor prognóstico verificados nos cães com diferentes graus de azotemia desse estudo. Para cada fator, foram definidas escalas de pontuação (0 a 3) de acordo com significativas diferenças na intensidade da alteração clínica ou laboratorial. Através da soma dessas pontuações, um índice (1 a 15) pode ser obtido e comparado com sistema aqui proposto, para se estimar de forma rápida, simplificada e a baixo custo a sobrevida (maior, intermediária e menor) e o risco de morte em até 30 dias de cães com DRC. Os índices obtidos nos 40 cães desse estudo foram correlacionados com o tempo de sobrevida

através do teste de correlação de Pearson. Em geral a pontuação obtida por cada um dos 40 cães estudados variou entre 1 e 15.

As escalas de intensidades das alterações clínicas e laboratoriais foram definidas com base na proposta de Laflamme (1997) para ECC, de Weiss e Wardrop (2010) para a classificação de grau de anemia pelo hematócrito e da IRIS (2017) para o grau de azotemia. Para a concentração sérica de fósforo e produto cálcio-fósforo, foram utilizados os quartis encontrados nas dosagens dos cães desse estudo.

Verificou-se ainda a porcentagem dos cães morreram em até 30 dias, após o diagnóstico da doença (T0), com índices superiores a 10 pontos (obtidos no sistema aqui proposto), para se estimar o percentual do risco eminente de morte em pacientes com quadros mais graves de DRC.

5.8 NECROPSIA E HISTOPATOLOGIA

Após a morte natural ou eutanásia *in extremis* os cadáveres foram encaminhados para o Laboratório de Patologia Veterinária (LPV) da UFBA para serem necropsiados, após assinatura do termo de consentimento para realização de necropsia pelo tutor (Apêndice D). Um animal foi necropsiado no Laboratório de Patologia Animal (LPA) da UFRPE. Nos casos em que a eutanásia *in extremis* foi realizada, os cães apresentavam-se em fase terminal da DRC, com óbito previsto em até 72 horas e, devido ao prognóstico desfavorável e sofrimento do animal, o proprietário optou pela eutanásia.

As necropsias foram realizadas imediatamente após a morte do animal ou em até 48 horas, sendo, nesses casos, o cadáver refrigerado em câmara fria à 4° C. Durante a necropsia foram colhidos fragmentos de ambos os rins, pulmões, coração, coronárias, estômago, fígado, baço, linfonodos, glote, musculatura esquelética (intercostal), língua, laringe, diafragma, intestinos, bexiga, artéria aorta, pâncreas, adrenal, paratireoides, tireoides, próstata, SNC e ossos (maxila). Esse material foi fixado em formol a 10% tamponado, sendo os ossos da maxila, posteriormente, descalcificados em ácido fórmico.

Após a fixação esses materiais foram clivados, desidratados em álcool etílico absoluto, diafanizados em xilol, incluídos em parafina e cortados em micrótomo à espessura de 5µm. Os cortes histológicos obtidos foram corados pela hematoxilina-eosina (HE) e as lâminas examinadas em microscópio óptico com câmera acoplada para captura das imagens (Microscópio Zeiss, Scope A.1 / AX10 Axion Cam ICc5), o qual foi utilizado na confecção de fotomicrografias das lâminas selecionadas. Para melhor avaliação das mineralizações,

alguns cortes histológicos foram corados pela técnica de Von Kossa, para evidenciação dos depósitos de cálcio.

5.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos nesse estudo foram tabulados, coligidos de forma ordenada e, por vezes, representados graficamente. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. Para avaliação da normalidade da distribuição, os dados foram submetidos ao teste de Shapiro-Wilk e teste de D'Agostino e Pearson. Foi utilizado o teste ANOVA para comparação de dados em mais de dois grupos. O teste de comparações múltiplas de Dunnett permitiu a comparação entre o grupo controle com os demais grupos de doentes. Coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para analisar correlações entre as variáveis hematológicas (valor de hemácias, hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio (VCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e bioquímicas séricas (uréia, creatinina, cálcio corrigido, cálcio ionizado, fósforo, produto cálcio-fósforo, albumina, potássio e sódio). Foram publicadas as correlações consideradas moderadas ($r = 0,5$ a $0,7$), fortes ($r = 0,7$ a $0,9$) e muito fortes ($r > 0,9$), segundo Mukaka (2012).

Para a análise estatística e elaboração das curvas de sobrevida, foram censurados os animais com sobrevida de apenas um dia. Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier foram construídas correlacionando diferentes graus de: escore de condição corporal, hematócrito, azotemia, albumina sérica, fósforo sérico, produto cálcio-fósforo e PTH, e comparadas pelo teste de Log-rank (Mantel-Cox), utilizando o software Prism 5.0 (GraphPad Prism version 7.00 for Windows, GraphPad Software, La Jolla California USA, www.graphpad.com).

Índices de desempenho foram utilizados para determinar se o produto cálcio-fósforo contribuiria como biomarcador prognóstico para cães com doença renal crônica. A *receiver operating characteristic curve* (curva ROC) foi utilizada para seleção do ponto de corte, como o valor que discrimina a evolução para morte ou sobrevida. A análise da curva ROC permitiu ainda o cálculo da precisão global dos parâmetros, avaliada através da área sob a curva e incluiu diferentes índices expressões em percentual, incluindo: sensibilidade = $[\text{verdadeiros positivos} / (\text{amostras verdadeiras positivas} + \text{amostras falsas negativas})] \times 100$; especificidade = $[\text{verdadeiros negativos} / (\text{amostras verdadeiras negativas} + \text{amostras falsas positivas})] \times 100$; valor preditivo positivo – VP+ = $[\text{amostras verdadeiras positivas} / \text{total de amostras positivas}] \times 100$; valor preditivo negativo –VP- = $[\text{amostras verdadeiras negativas} / \text{total de amostras negativas}] \times 100$; razão de verossimilhança positiva (LR+) = $\text{sensibilidade} / (1 -$

especificidade); razão de verossimilhança negativa (LR-) = $(1 - \text{sensibilidade}) / \text{especificidade}$). Para a construção das curvas ROC, utilizou-se o programa estatístico MedCalc Statistical.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 40 cães com doença renal crônica (DRC) avaliados nesse estudo, 15 apresentavam azotemia leve (G1), 10 moderada (G2) e 15 severa (G3), no momento do diagnóstico (T0). Os oito cães do grupo controle (GC) não apresentaram alterações nos níveis de ureia e creatinina e permanecem vivos.

Os 40 cães com DRC selecionados foram divididos em três grupos experimentais de acordo com o valor de creatinina sérica: **G1 [azotemia leve (1,4 a 2,0 mg/dl)]**, **G2 [azotemia moderada (2,1 a 5,0 mg/dl)]** e **G3 [azotemia severa (> 5,0 mg/dl)]**, utilizando os mesmos critérios de valores de creatinina utilizados para estadiamento da IRIS (IRIS, 2017).

6.1 SOBREVIDA GLOBAL

Até o momento, dentre os 40 cães estudados, 29 morreram (72,5%), sendo 15 (51,7%) por morte natural e 14 (48,3%) eutanasiados *in extremis*. Onze cães (27,5%) permanecem vivos. Dentre os 29 que tiveram desfecho fatal, seis (20,7%) eram do G1, oito (27,6%) do G2 e 15 (51,7%) do G3. Quando considerada de forma individualizada, a frequência de mortalidade dentro de cada grupo verifica-se que 40% (6/15), 80% (8/10) e 100% dos cães do G1, G2 e G3 evoluíram para o óbito, respectivamente. A média de sobrevida global dos cães do G1 foi de 401,5 dias, do G2 de 187,4 dias e no G3 de 20,8 dias (Tabela 2), sendo que a sobrevida máxima foi de 633 dias.

Ao avaliar a sobrevida dos cães dos três grupos de animais doentes, observa-se uma homogeneidade no total de dias de sobrevida dos cães do G1 e do G3, porém há uma discrepância na sobrevida dos cães do G2, que possui cães com sobrevida mínima de cinco dias em oposição a sobrevida máxima de 436 dias. A DRC é uma doença que culmina com alterações metabólicas e funcionais multissistêmicas, como anemia, alterações minerais, acidose metabólica, dentre outras, sendo que cada uma delas tem correlações diferentes com a sobrevida. A ocorrência dessas alterações isolada ou concomitantemente compromete de forma singular cada cão e assim, a sobrevida. Não houve interferência dos parâmetros avaliados (idade, ECC, azotemia, alterações minerais) que justificasse essa diferença dentre os cães do G2, portanto, provavelmente a influência de fatores que não foram avaliados nesse estudo (proteinúria, hipertensão arterial e acidose metabólica) deva justificá-la.

Em relação à eutanásia *in extremis* realizada em 14 cães do nosso estudo [35% (14/40)], cabem algumas considerações. A eutanásia tem sido realizada em trabalhos dessa

natureza e não gera impactos significativos na sobrevida global, como apontado por Parker e Freeman (2011), uma vez que a eutanásia *in extremis* é realizada em casos que os animais sobreviveram por um curto período (horas ou poucos dias), caso não fosse realizado o procedimento. Os autores avaliaram a influência do ECC na sobrevida de 100 cães com DRC, sendo 71% desses eutanasiados e, apenas 7% que tiveram morte natural, e por O'Neill e colaboradores (2013), em estudo retrospectivo com 228 cães, com uma taxa de eutanásia de 83,9%.

Segundo as escassas descrições na literatura, a sobrevida de cães com azotemia moderada a severa varia de poucos meses a um ou dois anos, a depender da severidade da doença renal, sendo que a maioria dos animais morre ou é eutanasiada por conta da enfermidade (POLZIN, 2011; O'NEILL et al., 2013; PELANDER et al., 2015). Desta forma, o estadio da doença renal pode explicar o fato dos cães com azotemia severa (G3) desse estudo terem apresentado sobrevida menor (20,8 dias), bem como o perfil de parte dos tutores dos cães avaliados, que buscam o atendimento veterinário apenas quando o animal já exhibe quadros mais avançados da doença. De fato, nesse estudo, por vezes, a morte/eutanásia se fez antes do início do tratamento da DRC, desta maneira, o termo “sobrevida livre de progressão” - tempo decorrido entre o início do tratamento e a progressão de doença ou morte por quaisquer causas – embora também apropriado para nosso tipo de estudo não foi adotado (MACHADO et al., 2010).

É importante salientar que em 12,5% (5/40) dos cães desse estudo a DRC foi secundária à leishmaniose visceral (diagnosticada por exame sorológico e/ou por punção de medula óssea), sendo três cães do G1, um do G2 e um do G3. Apenas um deles morreu (G1) e outro foi eutanasiado (G3) devido à insuficiência renal crônica secundária, confirmado na necropsia e avaliações microscópicas. Adicionalmente, dois cães do G1 apresentaram hemoparasitose concomitante (diagnosticada por exames sorológicos) com a DRC, um apresentou cura clínica após o tratamento, e o outro animal veio a óbito devido à babesiose. Cabe ressaltar que, a sobrevida global é historicamente considerada o desfecho terapêutico de maior importância e, que, o evento de interesse é a morte por quaisquer causas (MACHADO et al., 2010).

Tabela 2 - Sobrevida dos 36^a cães com doença renal crônica, classificados pelo grau de azotemia.

Sobrevida						
G1 (n=15)		G2 (n=7 ^a)		G3 (n=14 ^a)		
Cão	Dias	Cão	Dias	Cão	Dias	
1	55	13	5	5	24	
2	17	19	436	6	112	
3	633	21	127	10	27	
4	233	22	440	12	2	
7	562	29	13	14	27	
9	547	30	268	16	4	
11	547	37	23	18	2	
15	444			28	4	
20	520			33	2	
23	383			34	28	
24	615			35	21	
25	385			36	25	
27	434			38	4	
31	555			39	9	
40	92					
Média:	401,5±207,1	Média:	187,4±194,3	Média:	20,8±28,4	

^aExcluídos animais de cada grupo com sobrevida de apenas um dia.

6.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Os principais resultados dos aspectos epidemiológicos dos 40 cães com DRC estudados, tais como faixa etária, frequência das raças acometidas e variação de ECC encontram-se nas Figuras 2 e 3, Tabela 3 e Figura 4, respectivamente.

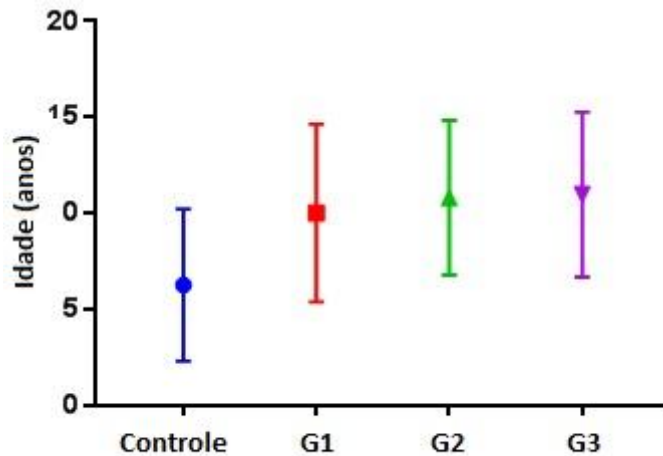
Cães machos (28) foram mais acometidos que as fêmeas (12), ou seja, uma relação macho:fêmea de aproximadamente 2,3. Embora na literatura não se observe predisposição sexual para o desenvolvimento da DRC (NOTOMI et al., 2006; O'NEILL et al., 2013; PELANDER et al., 2015; D'ÁVILA et al., 2016; QUEIROZ, 2017), tal variação pode ter ocorrido devido ao número limitado de animais avaliados.

A faixa etária dos cães com DRC variou consideravelmente (Figuras 4 e 5) sendo, a maioria, idosos [67,5% (27/40)], seguidos pelos adultos [30% (12/40)] e, apenas um filhote [2,5% (1/40)]. A média de idade foi 10,46±4,25 anos (intervalo, cinco meses - 16 anos). De fato, nos animais a ocorrência da DRC adquirida aumenta com a idade, o que é justificado pelas características degenerativas, lentamente progressivas e o início insidioso da enfermidade (POLZIN, 2008; O'NEILL et al., 2013; QUEIROZ, 2015; SILVEIRA et al., 2015; BABYAK et al., 2017).

Treze raças diferentes de cães foram acometidas, sendo 14 (35%) sem raça definida (SRD) e 26 (65%) de raça definida (Tabela 4). Segundo alguns autores, a DRC de origem

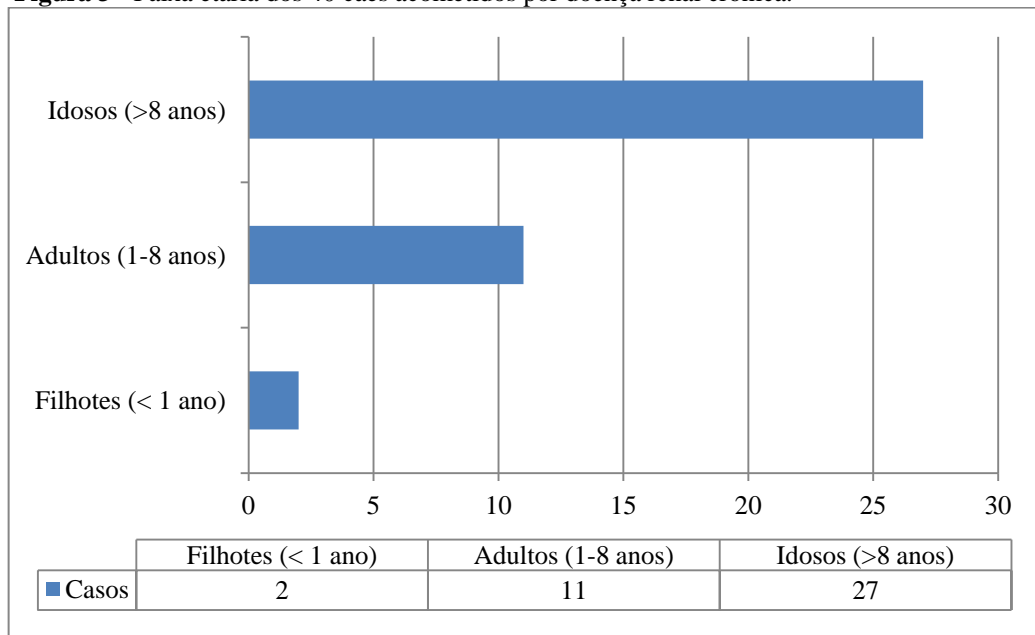
congênita pode ter predisposição racial em cães das raças Beagle, Bull Terrier, Chow Chow, Lhasa Apso, Sharpei, Poodle Standard, Shih Tzu e Cocker Spaniel Inglês (NOTOMI et al., 2006; O'NEILL et al., 2013). Contudo, nesse estudo, apenas um animal (Cão 34, SRD e filhote) apresentou DRC de origem congênita, sendo diagnosticado com nefropatia juvenil (displasia renal). Essa enfermidade é secundária a distúrbio na nefrogênese, com diferenciação anormal dos rins que resulta em insuficiência renal em cães jovens (GUIMARÃES et al., 2014). Embora o cão 34 fosse SRD, essa doença renal específica foi descrita com maior frequência as raças Lhasa Apso e Shih Tzu (O'BRIAN et al., 1982).

Figura 2 - Idade dos cães dos diferentes grupos avaliados (azotêmicos) e do grupo controle. O gráfico ilustra a média e o desvio padrão.



A alta frequência de cães SRD (35%) com DRC pode estar associada ao público atendido no HOSPMEV-UFBA advir de bairros com baixa condição de vida - com base nos dados do IBGE - conforme recente estudo de georreferenciamento realizado por Machado e colaboradores (2018), bem como pelo fato de que animais mestiços representam a maioria da população canina no Brasil (CUSTÓDIO ET AL., 2003).

O GC foi constituído por dois machos e seis fêmeas com idade média de $6,25 \pm 3,95$ anos (intervalo, 1 - 12 anos), de seis raças diferentes, sendo dois da raça Labrador e dois SRD. A média de idade do GC foi inferior à dos cães com DRC, porém, não houve diferença estatística ao comparar os grupos ($p=0,08$) (Figura 2).

Figura 3 - Faixa etária dos 40 cães acometidos por doença renal crônica.**Tabela 3** - Frequência das principais raças dos 40 cães acometidos por doença renal crônica.

Raças	Total de casos	%
Sem Raça Definida (SRD)	14	35
Poodle	5	12,5
Pit Bull	4	10
Pinscher	4	10
Cocker Spaniel Inglês	4	10
Shih Tzu	2	5
Outras ^a	7	17,5
TOTAL	40	100

^aBeagle, Dálmata, Galgo, Husky Siberiano, Labrador, Rottweiler e Schnauzer (um cão de cada raça).

6.3 ASPECTOS CLÍNICOS

As alterações clínicas encontradas na anamnese e exame físico dos 40 cães dos diferentes grupos com DRC são apresentadas de forma resumida na Tabela 4 e detalhadamente no Apêndice E. Não foram observadas quaisquer alterações clínicas nos cães do grupo controle (GC).

Em relação ao quadro clínico, quatro cães do G1 eram assintomáticos, já nos G2 e G3, todos exibiam manifestações clínicas da doença (Tabela 4). Achados, em parte, semelhantes foram reportados por Queiroz (2015), que relatou baixa frequência de cães assintomáticos com azotemia leve e moderada e doença clínica em todos os cães com azotemia severa. Realmente, o agravamento do quadro clínico é esperado com a progressão da doença e aumento da azotemia (BARTGES, 2012). Tais correlações entre manifestações clínicas e evolução da DRC foram aqui nitidamente verificadas. A frequência dos principais achados

clínicos verificados nos cães desse estudo foi semelhante àquela descrita na literatura (DANTAS; KOMMERS, 1997; PETERS et al., 2005; O'NEILL et al., 2013; SILVEIRA et al., 2015). Adicionalmente, a alta frequência de sinais clínicos associados ao sistema digestório (emagrecimento progressivo, hiporexia ou anorexia, náuseas, vômitos e diarreia) foi diretamente correlacionada à alta frequência [93,7% (15/16)] de lesões extrarrenais de uremia no trato gastrointestinal, verificadas na necropsia e descritas a seguir.

Tabela 4 - Frequência dos sinais e manifestações clínicas encontradas nos 40 cães com DRC de acordo com grau de azotemia.

	Grupo 1 n=15	Grupo 2 n=10	Grupo 3 n=15
Manifestações clínicas			
Assintomáticos	27% (4)	----	----
Apatia	40% (6)	80% (8)	93,3% (14)
Desidratação	46,7% (7)	80% (8)	93,3% (14)
Hiporexia/anorexia	33,3% (5)	90% (9)	93,3% (14)
Poliúria/polidipsia	60% (9)	70% (7)	93,3% (14)
Emagrecimento	33,3% (5)	60% (6)	86,6% (13)
Náuseas	20% (3)	50% (5)	86,6% (13)
Êmese	13,3% (2)	50% (5)	80% (12)
Escore corporal baixo /caquexia	26,7% (4)	70% (7)	80% (12)
Fraqueza/Desequilíbrio de ambulação	6,7% (1)	60% (6)	80% (12)
Estomatite/glossite ulcerativa	6,7% (1)	10% (1)	73,3% (11)
Hálito urêmico	20% (3)	40% (4)	60% (9)
Diarreia	-	40% (4)	53,3% (8)
Tremores	-	20% (2)	53,3% (8)
Melena/hematoquezia	-	10% (1)	46,7% (7)
Sopro da válvula mitral/tricúspide	20% (3)	10% (1)	40% (6)
Estupor/Coma	-	10% (1)	26,6% (4)
Convulsões	-	-	13,3% (2)
Constipação	6,7% (1)	20% (2)	6,7% (1)
Osteodistrofia fibrosa	-	-	6,7% (1)
Arritmias	-	10% (1)	-

-: manifestação clínica não observada no grupo. O número entre parênteses se refere ao número de casos.

6.4 FATORES PROGNÓSTICOS E CORRELAÇÕES COM SOBREVIVÊNCIA

Todos os cães apresentaram alteração em pelo menos um dos parâmetros bioquímicos avaliados. Os valores médios de ureia, creatinina, fósforo, cálcio ionizado (Cai), PCF, potássio, sódio, albumina e PTH dos 40 cães com DRC de acordo com o grau de azotemia e do grupo controle (GC) encontram-se na Tabela 5 e a variação do ECC está representada na Figura 4.

Tabela 5 - Valores médios, desvio-padrão e intervalo de ureia, creatinina, fósforo, cálcio ionizado (Cai), PCF, potássio, sódio, albumina e PTH dos 40 cães com DRC e do grupo controle, distribuídos de acordo com o grau de azotemia.

Fator prognóstico		Grau de azotemia			
		Grupo controle (n = 10)	Grupo 1 (n = 15)	Grupo 2 (n = 10)	Grupo 3 (n = 15)
Creatinina (mg/dL)	Média±DP ^c	0,8±0,3	1,7±0,2	3,5±0,8 ^a	9,8±3,7 ^a
	Intervalo	(0,4 – 1,1)	(1,4 – 2)	(2,5 – 4,7)	(5,5 -18,8)
Ureia (mg/dL)	Média±DP	28,8±10,3	86,5±44,2	175±107,2 ^a	378,9±133,3 ^a
	Intervalo	(15,7 – 41,2)	(28,7 – 302,2)	(64 – 406)	(238 – 646)
Fósforo (mg/dL)	Média±DP	3,9±1,4	5,1±1,3	8,1±2,9	17,5±7,6 ^a
	Intervalo	(2,1 – 5,7)	(3,6 – 10)	(2,8 – 11,7)	(5,5 – 27,4)
Cai (mg/dL)	Média±DP	5,0±0,3	3,5±0,6 ^a	2,7±1,4 ^a	2,2±0,8 ^a
	Intervalo	(4,6 – 5,4)	(2,5 – 4,5)	(1,2 – 5,3)	(1,2 – 3,9)
PCF (mg ² /dl ²)	Média±DP	36,7±13,0	57,8±14,8	79±26,1	161,8±58,5 ^a
	Intervalo	(18,2 – 52,7)	(41,9 – 107)	(31,5 – 129,9)	(73 – 247,6)
Potássio (mg/dL)	Média±DP	5,0±1,3	4,7±0,8	4,9±1,8	4,6±1,3
	Intervalo	(3,3 – 7,0)	(3,8 – 6,7)	(3,0 – 7,8)	(2,6 – 6,9)
Sódio (mmol/L)	Média±DP	171,4±13,8	147,7±4,0 ^a	147,6±4,6 ^a	144,8±9,7 ^a
	Intervalo	(153,7 – 191)	(139,4 – 156,2)	(139,8 – 173,1)	(98,9 – 159)
Albumina (g/dL)	Média±DP	3,2±0,3	2,4±0,8 ^a	2,1±0,6 ^a	2,0±0,5 ^a
	Intervalo	(2,7 – 3,7)	(1,1 – 3,9)	(1,2 – 3,5)	(1,2 – 2,9)
PTH (pg/ml)	Média±DP	ND ^c	102,4±65,1 ^b	145,4±103,8 ^b	551,3±311,8 ^b
	Intervalo		(20,2 – 213,2)	(15,4 – 356,2)	(121,4 - 1201)

^aDiferenças estatisticamente significantes quando comparadas a cães saudáveis.

^bDiferenças estatisticamente significantes quando comparadas ao valor de referência de cães saudáveis.

^cDP: desvio padrão; ND: não determinado.

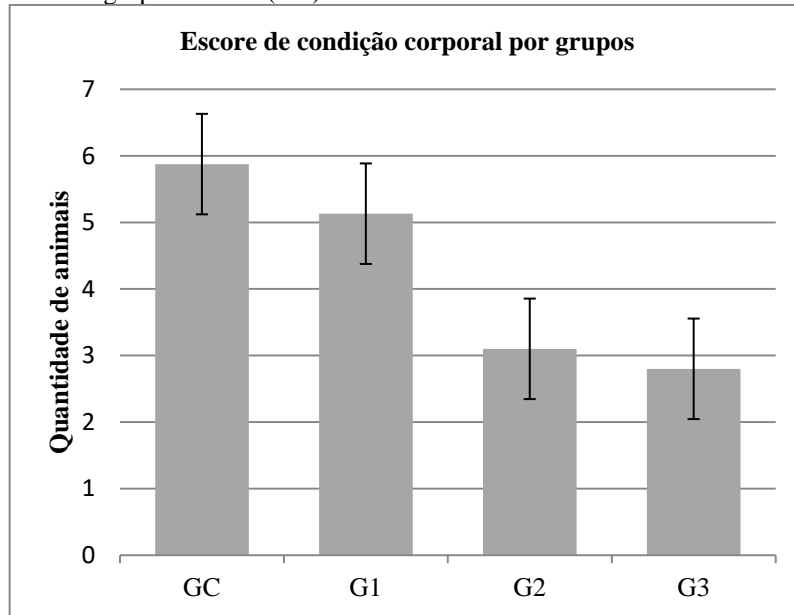
6.4.1 Escore de condição corporal

O ECC dentre os 40 cães com DRC variou entre 1 e 8. No GC, variou de 4 a 7 (Figura 4). Houve diferença estatística ao comparar o ECC de todos os cães com DRC (doentes) com o GC (hígidos) ($p < 0,0001$), apesar de não haver diferença significativa ao comparar o G1 e o GC ($p = 0,61$) (Figura 5).

Não houve diferença significativa ao comparar as curvas de sobrevida dos cães com diferentes ECC (baixo, ideal e elevado) ($p = 0,0823$), apesar de ter sido observada correlação positiva e moderada entre sobrevida e ECC ($r = 0,567$). Desta forma cães com ECC elevado tiveram maior sobrevida (Figura 8). Cães com ECC baixo (1-3) tiveram sobrevida mediana de 27 dias e com ECC ideal (4-6) de 219 dias. A mediana de cães com ECC elevado (7-9) não foi calculada, visto que mais de 50% permaneciam vivos até o momento avaliado. Por outro

lado, influência positiva do aumento do ECC na sobrevida de cães com DRC foi recentemente demonstrada por Parker e Freeman (2011).

Figura 4 – Média do escore de condição corporal dos 40 cães com diferentes graus de azotemia (G1, G2 e G3) e dos oito cães do grupo controle (GC).



A obesidade é um fator de risco para o desenvolvimento da DRC no homem e em cães, devido a sua associação com o aumento da pressão arterial sistêmica e atividade da renina plasmática, com subsequente alteração da função renal e alterações histológicas renais (DE PAULA et al., 2006; WEETH, 2016). Entretanto, foi demonstrado que homens (GLANTON et al., 2003; KALANTAR-ZADEH et al., 2010) e cães com DRC e sobrepeso ou obesidade no momento do diagnóstico têm sobrevida maior em relação a pacientes com ECC normal ou baixo, o que é denominado “paradoxo da obesidade”. O efeito positivo da obesidade nesses casos, provavelmente, se faz por fatores neuroendócrinos protetores secretados pelo tecido adiposo e a maior quantidade de massa magra em pacientes obesos, o que retarda a caquexia (PARKER; FREEMAN, 2011; WEETH, 2016). A não influência do ECC no tempo de sobrevida de cães com DRC nesse estudo pode ser explicada pelo *n* reduzido de animais.

Figura 5 – Escore de condição corporal dos cães com diferentes graus de azotemia e do grupo controle. O gráfico ilustra a média, o desvio-padrão e o valor de p entre os grupos.

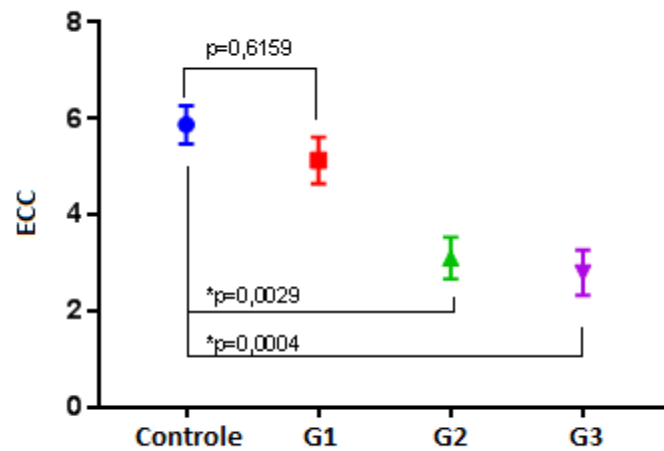
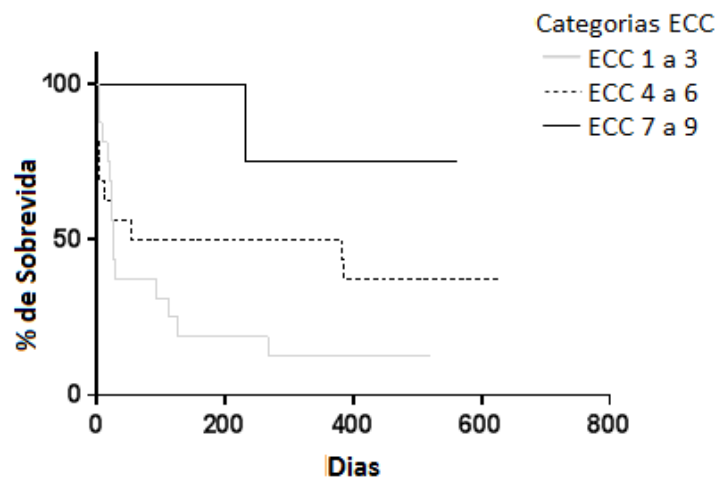


Figura 6 – Comparação das curvas de sobrevivência dos 36 cães com DRC de acordo com escore de condição corporal.



6.4.2 Ureia e Creatinina séricas

Verificou-se leve a acentuada elevação dos níveis de ureia e creatinina séricas em todos os animais, com marcada diferença entre os grupos (Tabela 5, pág. 53). Como o critério de inclusão desse estudo foi a elevação na concentração de creatinina sérica (> 1,4 mg/dl), todos os cães apresentaram aumento neste valor. Os valores da ureia apresentaram-se elevados em 66,6% (10/15) dos cães do G1 e em todos os animais do G2 (10/10) e G3 (15/15). Houve diferença significativa ($p < 0,0001$) nos valores de ureia e creatinina entre o GC e os grupos 2 e 3. Cabe ressaltar que, a mensuração da concentração sérica ou plasmática de creatinina ainda é o parâmetro mais utilizado para avaliação da função excretória renal em

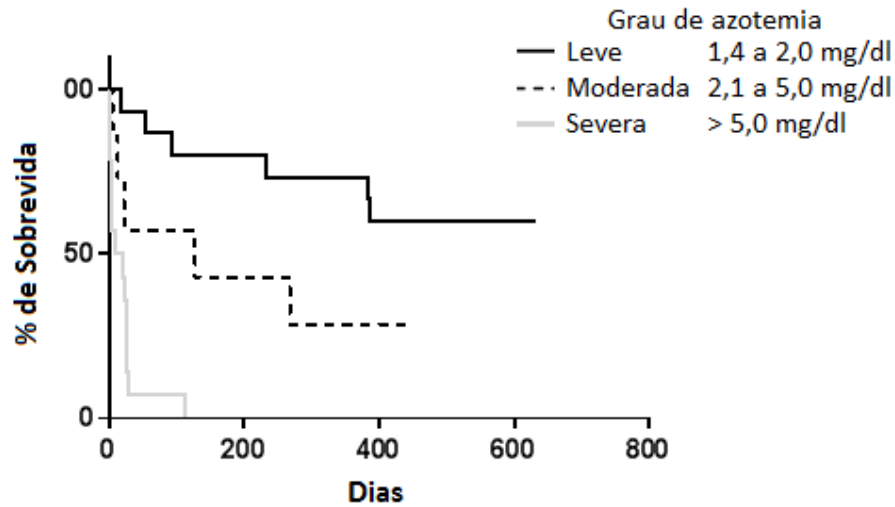
cães e gatos (BRAUN; LEFEBVRE; WATSON, 2003), embora, recentemente, o SDMA tenha sido apontado como um fator prognóstico mais específico e precoce de lesão renal, que se eleva meses a anos antes da creatinina sérica (com apenas 25% da perda de néfrons) (NABITY et al., 2015).

Dentre os 40 cães estudados, apenas cinco [12,5% (5/40)] do G1 não apresentaram elevação nos valores de ureia. Realmente, à medida que a DRC progride há aumento progressivo desses compostos nitrogenados não proteicos, pois ao passo que a TFG diminui, a concentração plasmática de creatinina e ureia aumentam (DANTAS; KOMMERS, 1997; PETERS et al., 2005; CORTADELLAS et al., 2010; MARTINEZ, CARVALHO, 2010; MCLELAND et al., 2014; QUEIROZ, 2015).

A mediana de sobrevida de cães do G3 foi de apenas 15 dias e do G2 127 dias. A mediana do G1 não pôde ser obtida, porque mais de 50% dos cães ainda estavam vivos no momento de análise dos dados. Diferenças significativas foram observadas ao se comparar as curvas de sobrevida de cães com azotemia leve, moderada e severa ($p < 0,0001$) (Figura 7), sendo a correlação entre sobrevida e azotemia negativa ($r = -0,642$) desta maneira, o risco de morte aumentou com a elevação da azotemia.

Achados semelhantes foram descritos por O'Neill e colaboradores (2013) que apontaram que cães com DRC em estádios 3 e 4 (azotemia moderada e severa) da IRIS apresentam risco de óbito maior que cães em estádios 1 e 2 (não azotêmicos e azotemia leve), e que cães com azotemia severa no momento do diagnóstico tem sobrevida significativamente mais curta quando comparados àqueles com azotemia leve ou moderada (PARKER; FREEMAN, 2011; O'NEILL et al., 2013). Essa correlação também tem sido observada em gatos com DRC, apesar desses geralmente terem sobrevida maior do que os cães (FINCO et al., 1999; POLZIN, 2013).

Figura 7 - Comparação das curvas de sobrevida dos 36 cães com DRC de acordo com o grau de azotemia.

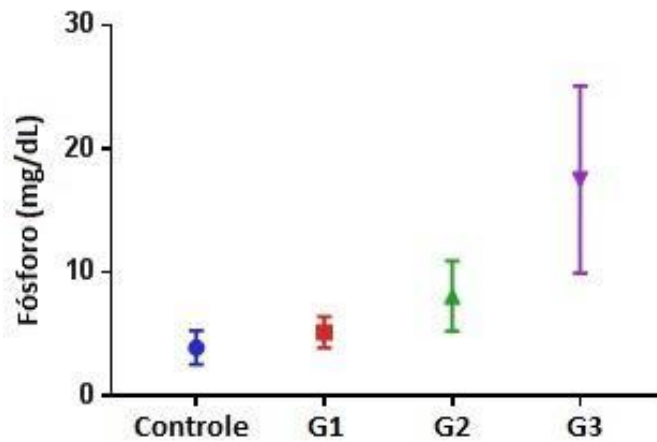


6.4.3 Fósforo sérico

A hiperfosfatemia, conseqüente à retenção de fósforo por redução progressiva na TFG por perda de néfrons (GEDDES et al., 2013), foi frequente em 62,5% dos cães com DRC. A concentração do fósforo sérico aumentou com severidade conforme a progressão da azotemia, estando elevada em 26,6% dos cães do G1 (4/15), 70% do G2 (7/10) e 93,8% do G3 (14/15) (Tabela 5). Não foi observada diferença significativa na concentração do mineral quando comparados G1 e G2 com o GC, porém cães com azotemia severa tiveram valores de fósforo maiores que os outros grupos ($p < 0,0001$) (Figura 8). Sabe-se que a hiperfosfatemia é frequente desde os primeiros estágios da DRC e que possui correlação direta com o agravamento da azotemia, pois se intensifica com a perda de néfrons, culminando em menor sobrevida devido às alterações subseqüentes, como a instalação do HPTSR, o que pode ser constatado nesse estudo, bem como em felinos e no homem (LAZARETTI et al., 2006; CORTADELLAS et al., 2010; MARTINEZ, CARVALHO, 2010; GIOVANINNI et al., 2013; QUEIROZ, 2015; VALENCIA, ARANGO, 2015).

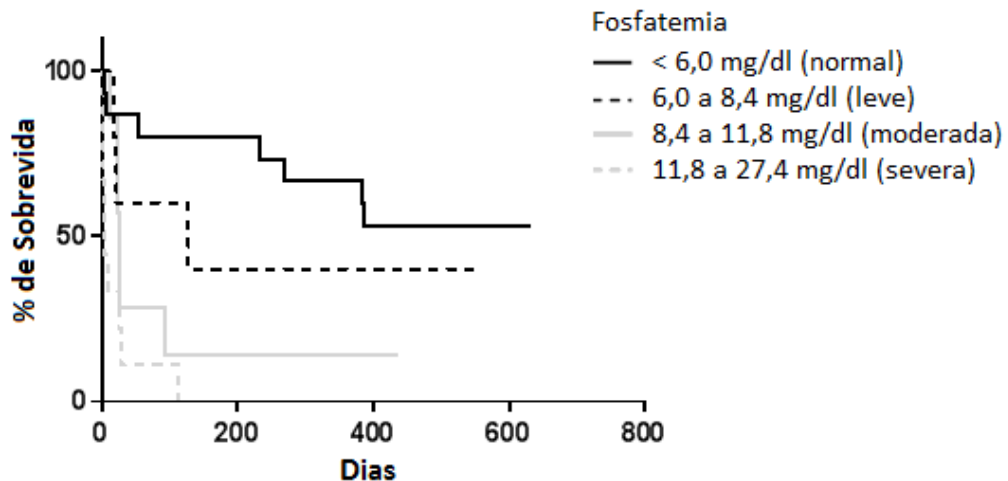
A análise das curvas de sobrevida de Kaplan-Meier (Figura 9) revelou diferença significativa em cães com diferentes graus de fosfatemia ($p < 0,0001$) e cães com hiperfosfatemia tiveram sobrevida significativamente menor do que cães não hiperfosfatêmicos ($r = -0,595$). A mediana de sobrevida foi de 127, 27 e 4 dias para cães com hiperfosfatemia leve, moderada e severa, respectivamente. A mediana dos cães normofosfatêmicos não foi calculada, uma vez que de 50% desses cães ainda permaneciam vivos no momento da análise dos dados.

Figura 8 - Valor de fósforo sérico em cães do grupo controle e em diferentes graus de azotemia. O gráfico ilustra a média e o desvio padrão.



Segundo outros autores, o fósforo sérico pode ser considerado uma variável preditiva de sobrevida em cães e gatos (ELLIOT, BARBER, 1998; BOYD et al., 2008; POLZIN, 2008) sendo, portanto, confirmado nesse estudo como um bom fator prognóstico e selecionado para a elaboração do sistema de avaliação proposto a seguir.

Figura 9 - Comparação das curvas de sobrevida dos 36 cães com DRC de acordo com a fosfatemia.



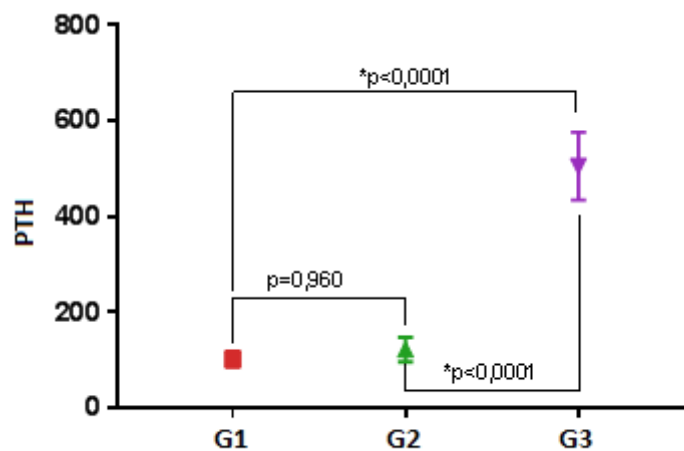
6.4.4 Paratormônio

A concentração do paratormônio (PTH) aumentou conforme a progressão da azotemia, estando elevada em 73,3% dos cães do G1 (11/15), 80% do G2 (8/10) e 100% do G3 (15/15). Os valores de PTH apresentaram diferença significativa entre os grupos: $102,4 \pm 65,1$ pg/ml

em G1, $145,4 \pm 103,8$ pg/ml em G2 e $551,3 \pm 311,8$ pg/ml em G3 ($p < 0,0001$) e, houve diferença significativa, ao comparar os valores do PTH entre o G1 e G2 com o G3 ($p < 0,0001$) (Figura 10). Quando comparado o valor de referência do PTH de animais hígidos com aqueles encontrados nos cães dos três grupos com DRC, houve diferença significativa ($p < 0,01$). Notou-se ainda que todos os sete cães que apresentaram aumento de volume da paratireoide à necropsia (discutido a seguir) tinham elevação nas concentrações séricas do paratormônio, com valores que variaram entre 124,2 a 1201 pg/ml e ainda, que eram seis do G3 e um do G2.

Fortes correlações foram observadas entre as concentrações séricas de PTH e fósforo ($r=0,927$) e PTH e PCF ($r=0,847$), porém correlação fraca foi observada entre PTH e Cai ($r=-0,485$) (Figura 14). Cortadellas e colaboradores (2010) encontraram correlações similares ($r=0,781$, $r=0,772$ e $r=-0,372$, respectivamente), o que fornece subsídios para propor que tanto fósforo sérico, como o PCF podem ser uma alternativa de baixo custo para se inferir os valores de PTH, o que pode ser empregado na investigação diagnóstica de casos de HPTSR.

Figura 10 - Valor de PTH em cães em diferentes graus de azotemia. O gráfico ilustra a média, o desvio padrão e o valor de p quando comparados os grupos.



Tradicionalmente, o diagnóstico do HPTSR requer a detecção de elevação nos níveis do PTH por técnicas validadas para cães e gatos (ensaios imunorradiométricos) (LAZARETTI et al., 2006; GIOVANINNI et al., 2013), o que restringe muito o diagnóstico da doença, por indisponibilidade de exames diagnósticos no Brasil e, conseqüentemente, pelos elevados custos no envio de amostras para exames no exterior. Apenas, recentemente, o fósforo sérico foi proposto como fator prognóstico útil para se estimar indiretamente os níveis de PTH, devido a forte correlação entre esses parâmetros (LAZARETTI et al., 2006; CORTADELLAS et al., 2010; GIOVANINNI et al., 2013).

Cortadellas e colaboradores (2010) verificaram que, de uma forma geral, o aumento da concentração sérica de fósforo - verificado por técnicas simples e acessíveis como metodologia colorimétrica ou UV com reação de ponto final - sugere o HPTSR. É importante observar que, nesse estudo, as correlações encontradas foram maiores que as verificadas por Cortadellas e colaboradores (2010) e que a correlação entre o PTH e fósforo foi discretamente maior que entre o PTH e PCF.

Em um estudo com 80 gatos com DRC, 84% apresentaram HPTSR e notou-se que a severidade e prevalência do HPTSR aumentaram com o avançar da falha renal. Além disso, foi observada correlação positiva entre as concentrações de fósforo plasmático e PTH (BARBER, ELLIOT, 1998).

Nesse estudo, o aumento nos níveis de PTH (73,3%) foi consideravelmente maior do que a frequência de cães com hiperfosfatemia (26,6%) no grupo G1, o que pode ser explicado pelo efeito corretivo do HPTSR, nos estágios iniciais da DRC, que cursa com elevação do PTH, que induz fosfatúria e manutenção dos níveis séricos de fósforo. Já nos estágios finais (azotemia moderada a severa), tais mecanismos compensatórios geralmente falham em prevenir a hiperfosfatemia (ALFREY, 2004; POLZIN, 2011; DAVIS, 2015). Nesse estudo, todos os cães que apresentaram hiperfosfatemia, já apresentavam elevação na concentração do PTH.

Houve diferença significativa nas curvas de sobrevida dos cães com diferentes valores de PTH ($p < 0,0001$) (Figura 12) e a sobrevida foi de 92, 24 e 4 dias para cães com valor de PTH 100 a 300, 300 a 500 e > 500 pg/ml, respectivamente. Além disso, verificou-se que a elevação dos níveis de PTH influenciou negativamente na taxa de sobrevida ($r = -0,52$), principalmente, nos animais com altas concentrações séricas (> 500 pg/ml) (Figura 15). Desta forma, a detecção dos níveis de PTH por técnicas validadas para cães, embora muito onerosa, atua como um bom fator prognóstico. É importante destacar que, na literatura consultada, não foram encontrados estudos que avaliassem o efeito de diversas concentrações de PTH sobre curvas de sobrevida de cães com DRC.

Figura 11 – Gráfico de dispersão da concentração sérica de fósforo *versus* PTH (A) e do produto cálcio-fósforo *versus* PTH (B) nos 40 cães com DRC.

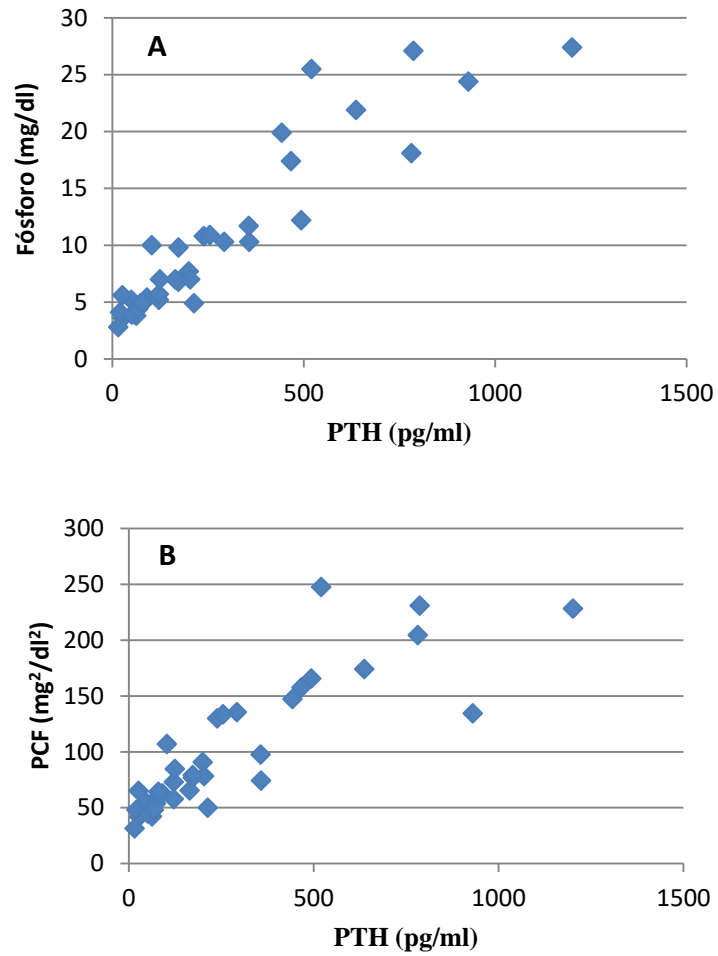
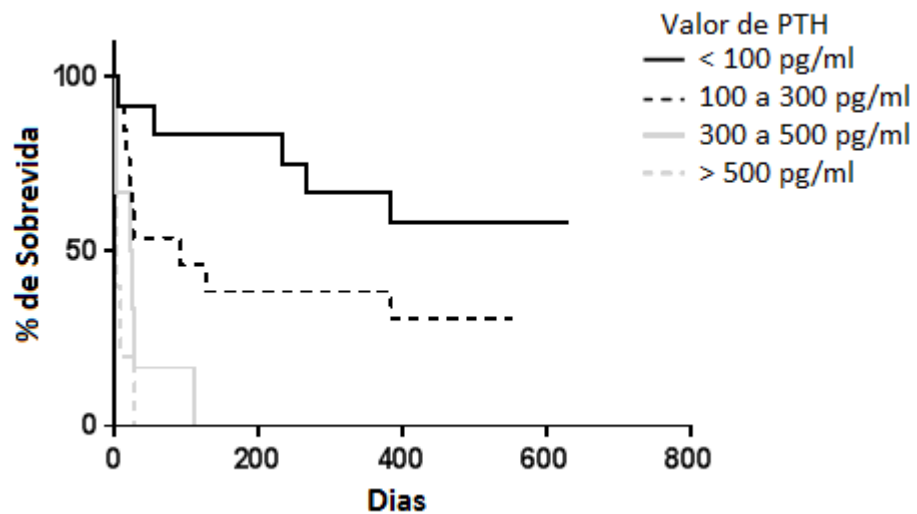


Figura 12 - Comparação das curvas de sobrevivência dos 36 cães com DRC de acordo com diferentes valores séricos de PTH.

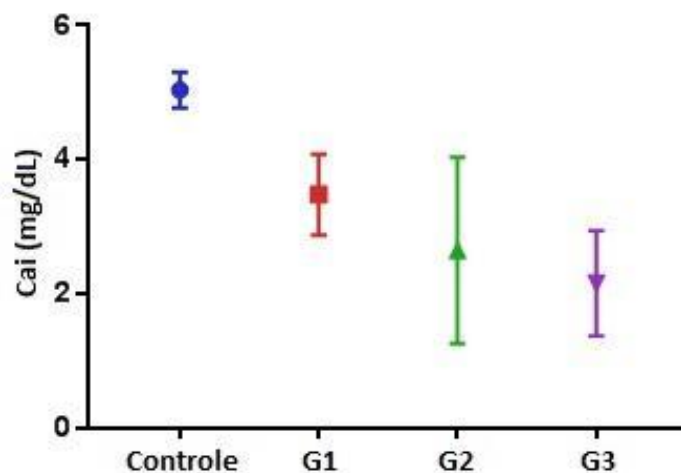


6.4.5 Cálcio ionizado

O cálcio ionizado (Cai) apresentou-se abaixo dos níveis de normalidade em 97,5% (39/40) dos cães. Todos os cães dos G1 e G3 apresentaram hipocalcemia ionizada. No G2, nove (90%) cães apresentaram Cai reduzido e, apenas um (10%), apresentou normocalcemia. As concentrações séricas de Cai observadas nos cães dos três grupos experimentais diferiram de forma significativa quando comparadas com o GC ($p < 0,0001$) (Figura 13). Verificou-se correlação fraca entre a sobrevivência e o cálcio ionizado sérico ($r = 0,48$), portanto, esse fator prognóstico não foi selecionado para a composição do sistema de avaliação.

Segundo Schenck e colaboradores (2007), menos de 10% dos cães com DRC, apresentam aumento das concentrações séricas de Cai, o que foi corroborado nesse estudo, visto que nenhum dos 40 cães apresentou hipercalcemia ionizada. Cortadellas e colaboradores (2010) relataram a redução do cálcio total e ionizado em cães com azotemia severa, similar ao encontrado nesse estudo. Vale lembrar que, nas doenças renais, o cálcio total é inútil em prever a concentração do Cai, sendo fundamental a mensuração da fração ionizada (MARTINEZ; CARVALHO, 2010). O cálcio ionizado deve ser mensurado diretamente e, em casos de hiperparatireoidismo, doença renal, hipo e hiperproteinemia a dosagem e interpretação da fração ionizada tem se mostrado superior à mensuração de Cat sérico (GIOVANINNI, 2015a).

Figura 13 - Valor de cálcio ionizado sérico em cães do grupo controle e em diferentes graus de azotemia. O gráfico ilustra a média e o desvio padrão.



6.4.6 Produto cálcio-fósforo

Dentre os 40 cães estudados, apenas dez [25% (10/40)], possuíam valor de PCF abaixo de $60 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ (Tabela 6, pág. 65), sendo nove do G1 e um do G2. A média do produto cálcio-fósforo (PCF) foi de 161,8, 79,0, 57,8 e $36,74 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ no G3, G2, G1 e GC, respectivamente. Foi observada diferença significativa nos valores de PCF quando comparado o GC com o G3 ($p < 0,0001$) (Figura 14). Houve forte correlação direta entre os valores do PCF com a creatinina sérica ($r = 0,762$), PTH ($r = 0,87$) e, como esperado, de fósforo ($r = 0,943$).

O produto cálcio-fósforo foi eleito um bom biomarcador prognóstico para monitoramento da doença renal crônica. Foi estabelecido um valor de corte (PCF = 60,15) para separar o ponto final entre sobrevida e óbito. Com este valor, é possível detectar 89,7% dos casos positivos e 72,7% dos falsos positivos. Cães com PCF $> 60,15$ apresentaram sobrevida média maior quando comparados com aqueles com PCF $< 60,15$. A análise das curvas de sobrevida de Kaplan-Meier (Figura 15) valida esses achados, pois revelou diferença significativa em cães com diferentes valores de PCF ($p < 0,0001$) e aqueles com elevado PCF tiveram sobrevida consideravelmente menor que os demais ($r = -0,581$). A mediana de sobrevida foi de 27, 60 e 4 dias para cães com PCF 60-97,5, 97,5-134,7 e 134,7-247,6 mg^2/dl^2 , respectivamente. A mediana dos cães com PCF $< 60 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ não pôde ser determinada pois mais de 50% dos animais ainda estavam vivos ao final do estudo.

A análise dos índices de desempenho mostrou um ótimo valor global de precisão (AUC = 0,837), o que demonstra que o uso do PCF é um bom biomarcador prognóstico para monitoração da DRC (Figura 16).

O PCF foi relacionado à severidade da doença e aumentou com o grau da azotemia, sendo notadamente maior no G3 do que no G1 e G2, de modo similar ao observado por outros autores (PETERS et al., 2005; MCLELAND et al., 2014; QUEIROZ, 2015).

Recentemente, Lippi e colaboradores (2014) verificaram que o PCF superior a $70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ influenciou significativamente a taxa de mortalidade na DRC, sendo a sobrevida mediana de apenas 30 dias nos cães com elevado PCF. Entretanto, não foi verificada influência das concentrações de Cálcio e fósforo séricos, creatinina plasmática, bem como da alimentação (dieta renal) e administração de quelantes de fósforo na sobrevida dos pacientes. Tal constatação diferiu do observado nesse estudo, no qual foi possível verificar a associação dos níveis de fósforo e creatinina na sobrevida dos cães.

Figura 14 - Valor do produto cálcio-fósforo em cães do grupo controle e em diferentes graus de azotemia. O gráfico ilustra a média e o desvio padrão.

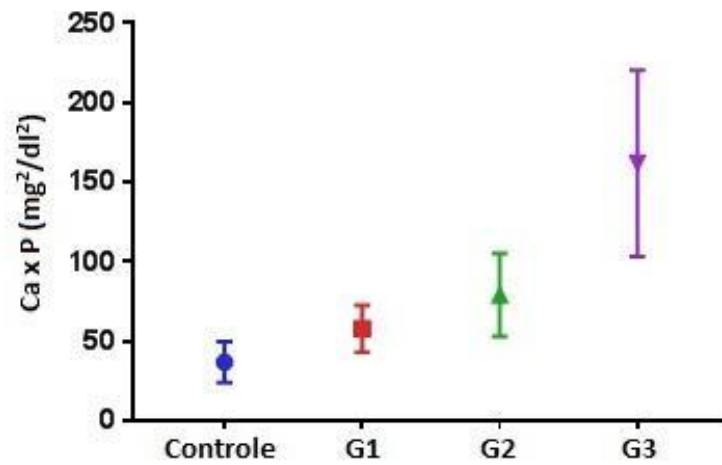


Figura 15 - Comparação das curvas de sobrevida dos 36 cães com DRC de acordo com produto cálcio-fósforo.

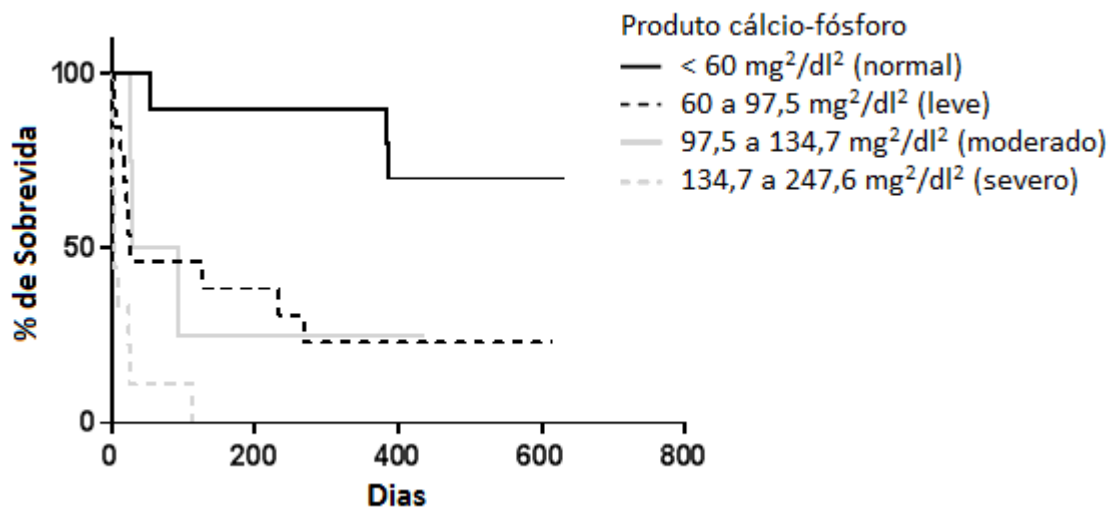


Figura 16 – Curva ROC para avaliação do produto cálcio-fósforo como biomarcador prognóstico.

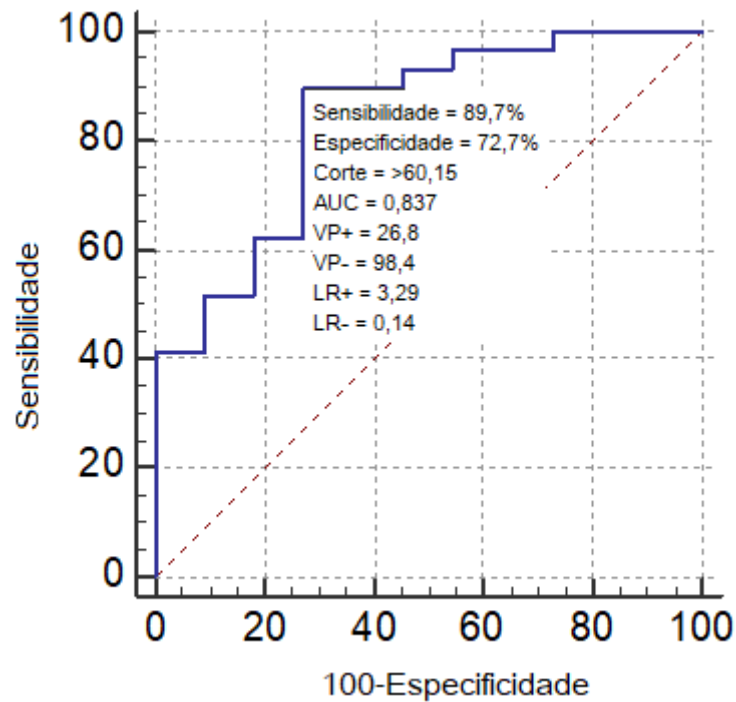


Tabela 6 - Valores de cálcio total corrigido, fósforo, produto cálcio-fósforo e cálcio ionizado dos 15 cães que apresentaram distúrbios de mineralizações na necropsia e exame histopatológico.

Grupo	Cão	Cat (mg/dl) (9 – 11,3)	P (mg/dl) (2,6 – 6,2)	PCF (mg ² /dl ²) (até 60)	Cai (mg/dl) (4,5 – 5,75)
G1	40	10,7	10	107	3,6
	8	7,7	9,8	75,2	2,3
	17	10,2	9,3	94,6	2,0
G2	29	8,1	9,8	79,2	1,6
	32	9,7	9,0	87,1	5,3
	37	8,3	11,7	97,6	1,2
	6	13,6	12,2	165,7	2,3
G3	10	12,3	10,9	133,6	1,9
	12	9,7	25,5	247,6	2,3
	18	7,4	19,9	147,3	1,5
	26	9,5	24,8	235,8	2,6
	33	8,3	27,4	228,2	2,4
	34	5,5	24,4	134,4	1,3
	35	12,1	7,0	84,7	3,5
	39	8,5	27,1	230,9	1,6

6.4.7 Potássio e sódio séricos

Não houve diferença significativa ($p=0,84$) nos valores de potássio entre os cães do GC e dos grupos com DRC (Tabela 5). Esse achado pode ser justificado pelo fato de que, em cães com DRC, as alterações na calemia não são evidentes (BARTGES, 2012; QUEIROZ, 2015), visto que, até os estágios finais da doença renal, os mecanismos compensatórios são

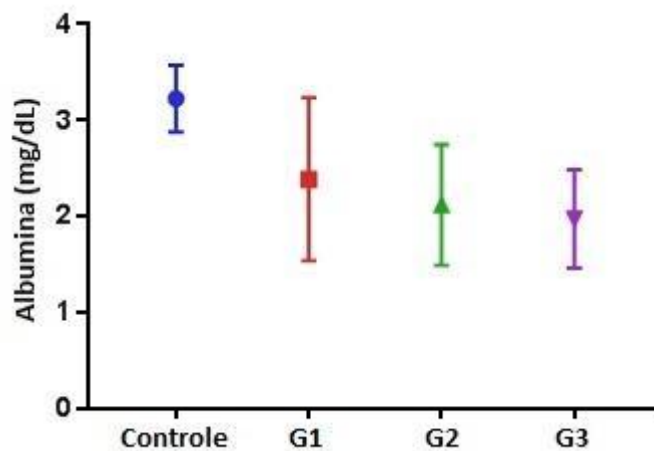
capazes de manter a homeostasia do potássio (LANGSTON, 2008), sendo a hipocalcemia mais comum apenas em gatos (BARTGES, 2012; QUEIROZ, 2015).

Os níveis de sódio sérico da maioria dos animais com DRC (72,5%) encontravam-se dentro da normalidade e, não houve diferença significativa entre os três grupos. Contudo, houve diferença estatística quando comparado o GC com os G1, G2 e G3 ($p < 0,0001$). Desta forma, o potássio e o sódio sério não foram considerados fatores prognósticos adequados para a avaliação da sobrevivência.

6.4.8 Albumina sérica

Houve diferença significativa entre os valores de albumina dos cães do GC com os do G1, G2 e G3 ($p < 0,0005$) (Figura 17). A maioria dos cães (77,5%) com DRC apresentavam hipoalbuminemia, havendo progressão do G1 [60% (9/15)], para o G2 [80% (8/10)] e G3 [93,3% (14/15)]. Essa constatação é explicada pela hiperfiltração compensatória e lesão glomerular, associada a maior perda de néfrons e foi similar ao observado por outros autores (FINCO et al., 1999; ELLIOT, SYME, 2006; CORTADELLAS et al., 2010; SMETS et al., 2010; QUEIROZ, 2015). A hipoalbuminemia é comum na DRC e culmina em emagrecimento e perda de massa muscular, devido a redução da ingestão calórico-protéica e à proteinúria (BOEDEC et al., 2012).

Figura 17 - Valor de albumina sérica em cães do grupo controle e em diferentes graus de azotemia. O gráfico ilustra a média e o desvio padrão.

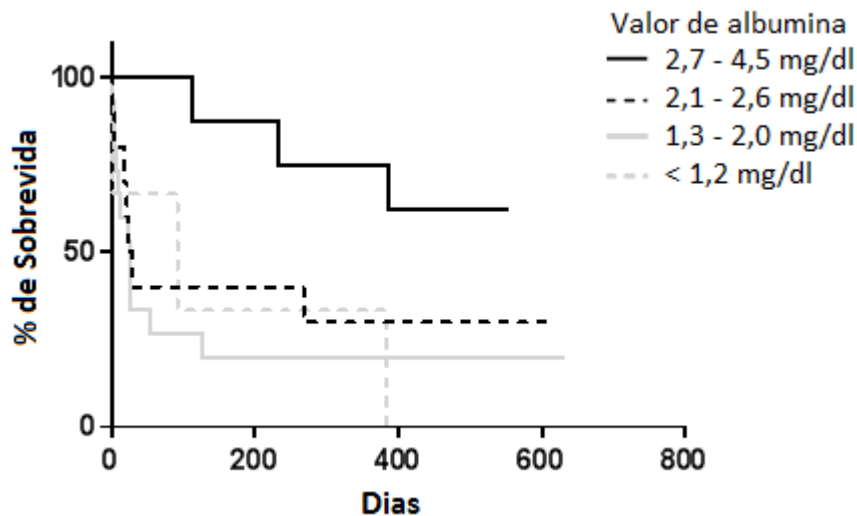


De fato, a concentração de albumina exibiu moderada correlação com o ECC ($r=0,6$). Por outro lado, não houve diferença significativa ($p=0,0893$) nas curvas de sobrevivência ao

comparar cães com diferentes valores de albumina (Figura 18). A mediana da sobrevida foi de 25,5, 25 e 92 dias para cães com albumina menor que 1,2; 1,3-2 e 2,1-2,6 mg/dl, respectivamente. A mediana em cães não hipoalbuminêmicos não pôde ser estabelecida, já que mais de 50% dos cães permaneciam vivos no momento de análise dos dados. A correlação do ECC com a sobrevida ($r=0,567$) foi maior do que a da albumina ($r=0,416$), o que embasou a escolha do ECC e a exclusão da albumina sérica como um fator prognóstico a ser utilizado no sistema de avaliação aqui proposto.

Em outros estudos, a hipoalbuminemia se mostrou significativamente associada a curta sobrevida em cães (PARKER; FREEMAN, 2011) e seres humanos com DRC (WINTER et al., 2016), o que diferiu do observado nesse estudo. O que pode ser justificado pelo fato de que, nesses estudos, as curvas de sobrevida foram elaboradas baseadas na presença ou não de hipoalbuminemia, enquanto que nesse estudo, os animais foram categorizados pela concentração sérica de albumina, não havendo diferença entre eles.

Figura 18 - Comparação das curvas de sobrevida dos 36 cães com DRC de acordo com a albumina sérica.



6.4.9 Eritrograma

As alterações observadas no hemograma dos 40 cães desse estudo encontram-se na Tabela 7. Os parâmetros hematimétricos (concentração de hemácias, concentração de hemoglobina, hematócrito, VCM e CHCM) foram avaliados em todos os cães com DRC, com exceção de um cão, em que foi avaliado apenas o hematócrito.

Tabela 7 - Principais alterações encontradas no eritrograma do grupo controle e dos 40 cães com DRC avaliados.

Hemograma	Grupo	Média	DP ^a	Intervalo
Hemácias (x10 ⁶ /μL)	C	7,4	0,87	6,2 - 9
	1	4,8	2,45	1,2 - 8,4
	2	3,1	1,38	1,5 - 8,9
	3	3,6	1,6	1,2 - 5,3
Hemoglobina (g/dL)	C	15,1	1,35	13,3 - 17
	1	11,0	5,28	3,1 - 18,5
	2	7,2	3,2	3,4 - 20,6
	3	8,3	3,49	3,2 - 15,5
Hematócrito (%)	C	45,1	2,96	41 - 58
	1	33,7	16,03	7,8 - 56,7
	2	25,7	15,48	10 - 60,4
	3	24,2	10,1	11,9 - 43,9
VCM (fL)	C	63,0	3,7	56,3 - 68,9
	1	71,5	10,5	62,3 - 85,9
	2	69,9	3,08	64,9 - 75,0
	3	69,6	4,89	62,3 - 77,5
CHCM (%)	C	32,4	2,18	29,3 - 34,7
	1	31,5	0,63	30,7 - 39,7
	2	33,1	1,3	30,2 - 34,2
	3	33,1	1,75	30,6 - 35,5

^aDP - desvio padrão.

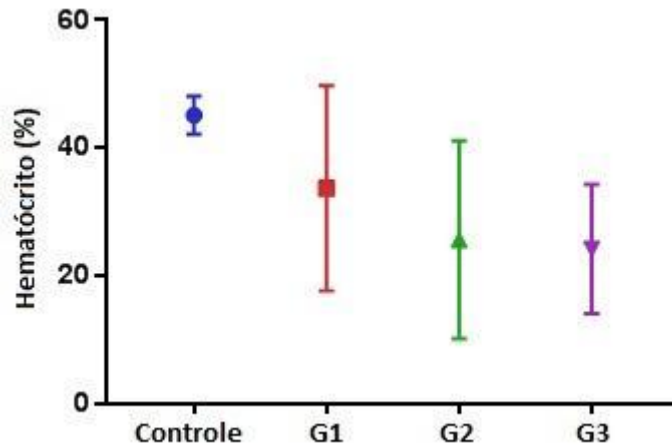
Os valores de hemácias foram significativamente menores ($p < 0,0001$) quando comparados os grupos de cães com DRC e GC. Houve diferença estatística nos valores de hemoglobina ($p = 0,0005$) e hematócrito ($p = 0,005$) ao comparar o GC com G2 e G3 (Figura 19).

Na Figura 20 são apresentadas alterações observadas no eritrograma de cada um dos grupos estudados. Anemia foi observada em 53,3% (8/15) dos cães do G1, 80% (8/10) do G2 e 93,3% (14/15) do G3. A ausência de anemia teve influência positiva nas curvas de sobrevida dos cães ($p = 0,0017$) quando comparada aos animais com anemia leve, moderada ou severa, os quais exibiram sobrevida mediana de quatro, 172,5 e 25 dias, respectivamente (Figura 21). Além disso, verificou-se correlação positiva entre hematócrito e a sobrevida ($r = 0,576$). A sobrevida mediana dos cães não anêmicos não pôde ser definida, visto que mais de 50% deles permaneciam vivos no momento da análise dos dados.

A sobrevida curta de cães com anemia leve, consideravelmente menor que a dos demais grupos (anemia moderada e severa) pode ser explicada pelo n reduzido (5 cães), associado ao fato de que três desses tiveram sobrevida de até quatro dias, a qual foi atribuída azotemia severa e outras alterações graves decorrentes à falência renal, como hiperfosfatemia e HPTSR. Segundo Bartges (2012), pacientes com DRC tem maior sobrevida quando o hematócrito se mantém acima de 35%. De fato, nesse estudo, cães não anêmicos ($Ht > 37\%$) tiveram maior sobrevida ($p = 0,0017$) que cães anêmicos, independente do grau de anemia,

sendo o hematócrito considerado um bom fator prognóstico, desde que sejam excluídas doenças concomitantes que possam interferir neste valor.

Figura 19 - Valor de hematócrito em cães do grupo controle e em diferentes grau de azotemia. O gráfico ilustra a média e o desvio padrão.



É importante salientar que nos dois casos em que os cães apresentaram babesiose concomitante a DRC e, em outros cinco que tiveram LVC como causa da DRC, houve interferência na avaliação da anemia decorrente da DRC.

Segundo Polzin (2011), a anemia é comum em cães com azotemia moderada a severa. Realmente, nesse estudo, sete cães [70% (7/10)] do G2 assim como 13 cães [86,6% (13/15)] do G3 apresentaram anemia decorrente exclusivamente da DRC, que pode ser atribuída a redução do fluxo sanguíneo/oxigenação renal e diminuição na produção de eritropoetina, deficiência nutricional devido à hiporexia/anorexia, redução da meia vida das hemácias, estresse oxidativo, indução da mielofibrose e perda sanguínea secundária a gastroenterite urêmica. Por outro lado, anemia foi observada mesmo em animais com azotemia leve, diferente do observado por Borin-Crivellenti, Crivellenti e Santana (2015). De forma geral, o aumento da frequência desse achado ocorre associado à progressão da DRC (POLZIN, 2008; BORIN-CRIVELLENTI; CRIVELLENTI; SANTANA, 2015).

Quanto à classificação da anemia segundo a contagem de reticulócitos, anemia do tipo arregenerativa foi observada em 13,3% (2/15) dos cães do G1, 80% (8/10) dos cães do G2 (todos os anêmicos) e 80% (12/15) dos cães do G3. Anemia regenerativa foi encontrada em seis cães (40%) do G1 e apenas dois cães (13,3%) do G3, o que corrobora a literatura, que afirma que anemia normocítica normocrômica arregenerativa frequentemente ocorre em animais com DRC (BARTGES, 2012).

Figura 20 - Classificação da anemia pela contagem de reticulócitos nos cães com diferentes graus de azotemia.

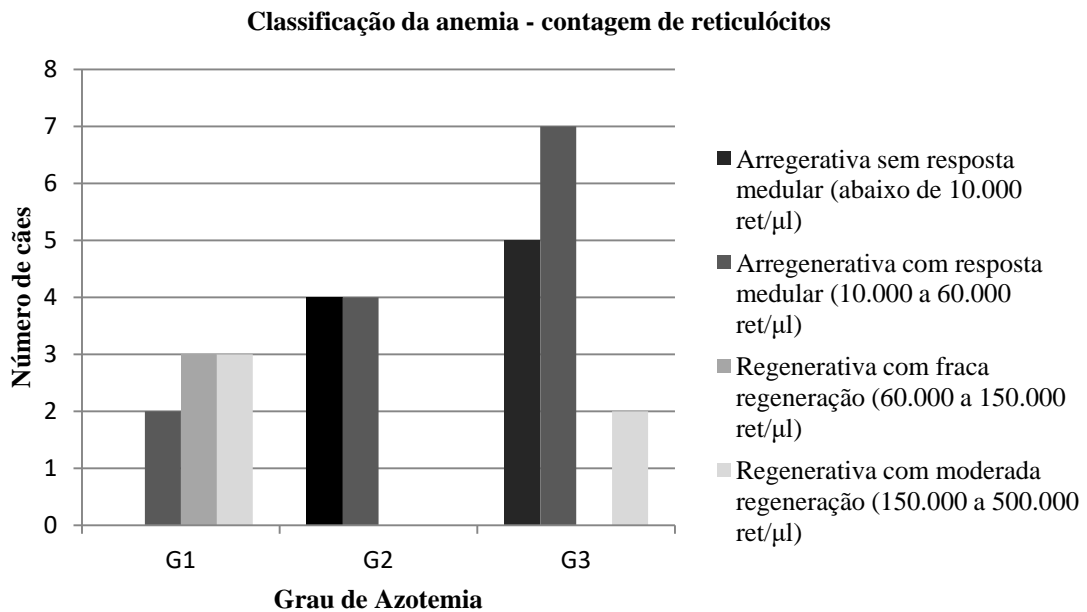
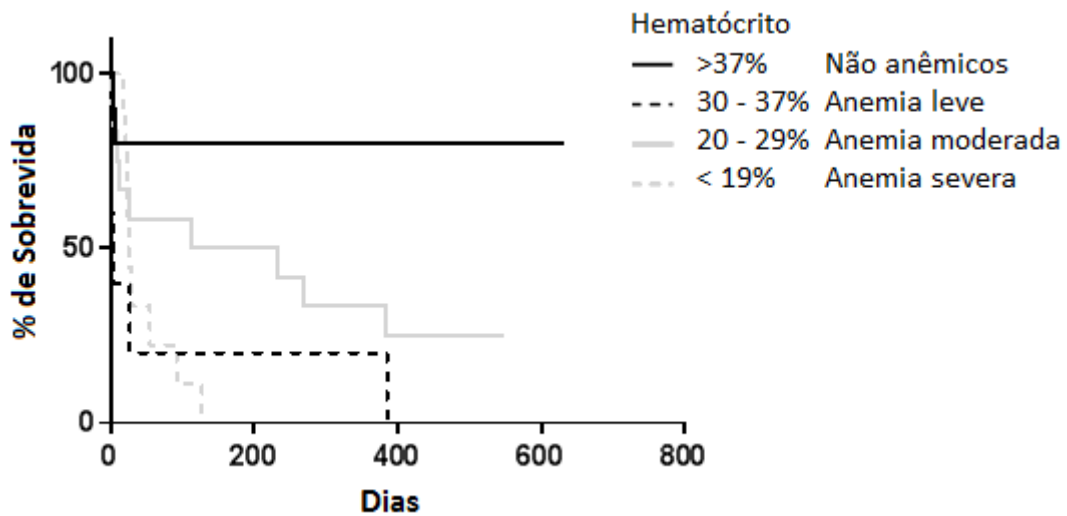


Figura 21 - Comparação das curvas de sobrevivência dos 36 cães de acordo com o hematócrito.



6.5 ASPECTOS MACROSCÓPICOS E HISTOPATOLÓGICOS

Dos vinte e nove cães [72,5% (29/40)] que, até o momento, tiveram desfecho fatal, 16 (40%) foram necropsiados. Dentre esses, um era do G1, seis do G2 e nove do G3. A frequência das lesões extrarrenais de uremia e os principais achados de necropsia e histopatológicos estão apresentados nas Tabelas 8 e 9, respectivamente.

Tabela 8 - Frequência de lesões extrarrenais de uremia em 16 cães com doença renal crônica.

Lesão	Cães	Frequência (%)
Pneumopatia urêmica	6, 8, 10, 12, 13, 17, 18, 26, 29, 32, 33, 34, 35, 37, 39 e 40	100% (16/16)
Mucosas hipocoradas (anemia)	6, 8, 10, 12, 17, 18, 26, 29, 32, 33, 34, 35, 37, 39 e 40	93,7% (15/16)
Gastropatia urêmica	6, 8, 10, 12, 13, 17, 18, 26, 29, 33, 34, 35, 37, 39 e 40	93,7% (15/16)
Mineralização de tecidos moles		93,7% (15/16)
Rins ^a	6, 8, 10, 12, 18, 26, 29, 34, 35, 37, 39 e 40	75% (12/16)
Laringe	6, 10, 17, 18, 32, 33, 35 e 40	50% (8/16)
Pulmões	12, 18, 26, 29, 32, 35, 37 e 40	50% (8/16)
Estômago	10, 18, 26, 34, 39 e 40	31,2% (5/16)
Coração	6, 17, 18 e 26	25% (4/16)
Músculos intercostais	12, 17, 32 e 35	25% (4/16)
Aorta	18	6,2% (1/16)
Intestino	18	6,2% (1/16)
Língua	26	6,2% (1/16)
Arteriosclerose	6, 12, 13, 17, 18, 26, 29, 32, 33, 34, 35 e 37	75% (12/16)
Estomatite e/ou glossite ulcerativa e necrótica	6, 12, 13, 18, 26, 29, 32, 33, 35, 39 e 40	68,7% (11/16)
Enteropatia urêmica	6, 10, 18, 26, 33, 34, 35, 37 e 39	56,2% (9/16)
Hiperplasia de paratireoides	6, 18, 26, 29, 33, 34 e 35	43,7% (7/16)
Esofagite fibrinonecrotica	17, 26 e 35	18,7% (3/16)
Osteodistrofia fibrosa	34	6,2% (1/16)
Pericardite fibrinosa	37	6,2% (1/16)

^aSegundo Newman (2013), embora não seja considerada uma verdadeira lesão extrarrenal de uremia, por ocorrer nos rins e secundária a distúrbio da DRC, será descrita aqui.

Em 27 dos 29 cães (93,1%) que morreram, a causa da morte/motivo da eutanásia foi atribuída à DRC, sendo que em dois desses animais a leishmaniose visceral foi a causa da DRC. Um cão morreu devido à babesiose (3,4%) e outro devido à insuficiência cardíaca valvular (3,4%), esta última pode ter sido agravada pela síndrome cardiorenal tipo IV, quando ocorre cardiopatia crônica secundária a doença renal crônica (D'ÁVILA et al., 2016). Em dois animais, a causa do óbito permaneceu inconclusiva. Dos 16 cães necropsiados, cinco tiveram morte natural e 11 foram eutanasiados *in extremis*. Em todas as necropsias

verificaram-se graves lesões renais e extrarrenais de uremia com intensidade variada (Tabelas 8 e 9), compatível com DRC com posterior confirmação pela avaliação histopatológica (Tabela 10). Em outros estudos de sobrevivência de cães com DRC, causas de morte não renais ou inconclusivas, também foram observadas e consideradas (PARKER; FREEMAN, 2011; JACOB et al., 2002), sendo que a causa da morte que não foi determinada alcançou até 41% (PARKER; FREEMAN, 2011).

De acordo com Newman (2003) em cães com IRA a morte pode ocorrer em função da cardiotoxicidade decorrente da hipercalemia, acidose metabólica, hipocalcemia e do edema pulmonar. Nesse estudo, dos cinco cães que tiveram morte natural decorrente da DRC, o edema pulmonar foi a principal lesão responsável pelo desfecho fatal.

No presente estudo, em quase a totalidade dos cães [97,5% (15/16)], a azotemia foi de origem renal. A única exceção ocorreu no cão 35, que desenvolveu azotemia de origem renal e pós-renal. Nesse animal, a causa da síndrome urêmica foi atribuída à nefrite intersticial crônica associada a posterior hidronefrose bilateral, secundária à obstrução uretral parcial (hiperplasia prostática cística/prostatite). Essa frequência quase exclusiva de casos de azotemia renal diferiu do descrito nos principais trabalhos dessa temática (DANTAS; KOMMERS, 1997; SILVEIRA et al., 2015), o que pode ser justificado por diferenças entre as metodologias empregadas, pois, nesses trabalhos, se objetivava avaliar lesões que resultavam em uremia, independentemente, da sua origem. Já nesse estudo, não foram incluídos casos de azotemia pré-renal e pós-renal, pois nesses tipos de azotemia não há lesões primárias nos rins e sim alterações que comprometem a perfusão renal [desidratação, hipovolemia (azotemia pré-renal)] ou alterações que cursam com obstrução do fluxo urinário [urolitíase, neoplasias ou hiperplasia prostática (azotemia pós-renal)].

As principais lesões renais responsáveis pela uremia e lesões extrarrenais da síndrome urêmica ocorreram por nefrite intersticial crônica [56,3% (9/16)], nefrose tubular associada à nefrite intersticial crônica [18,8% (3/16)], glomeruloesclerose [6,2% (1/16)], fibrose associada a infarto renal crônico [6,2% (1/16)], glomerulonefrite associada à nefrite intersticial [6,2% (1/16)] e nefropatia juvenil progressiva [6,2% (1/16)]. Sabe-se que, a maioria das lesões que resultam na síndrome urêmica é de origem renal sendo atribuídas, sobretudo, a nefrite túbulo-intersticial, infarto renal, nefrite granulomatosa, glomerulonefrite e necrose tubular aguda ou associações entre essas lesões (DANTAS; KOMMERS, 1997; INKELMANN et al., 2012). De fato, nesse estudo, a nefrite intersticial (81,2%) foi a principal causa de uremia nos 16 cães necropsiados, achado semelhante ao que foi recentemente descrito por Silveira e colaboradores (2015).

Dentre essas causas de uremia renal encontradas nos cães estudados, a nefropatia juvenil progressiva (displasia renal) diagnosticada no cão 34 merece destaque, por ter sido o único animal jovem (5 meses) com DRC desse estudo (1/40), além de ter cursado com HPTSR e desenvolvido osteodistrofia fibrosa (“mandíbula de borracha”), lesões estas pouco frequentes e que, ocorrem apenas, em casos extremos da DRC (Figura 29) (FOSTER, 2016). A displasia renal é um distúrbio na nefrogênese, com subsequente diferenciação anormal de um ou ambos os rins e resulta em insuficiência renal em cães jovens (GUIMARÃES et al., 2014). Curiosamente, a doença primária renal com deformidades ósseas secundárias ao HPTSR, por ter cursado com aumento de volume facial, foi erroneamente confundida, ao exame clínico prévio, com malformação óssea. Tal erro ressalta a importância do conhecimento entre as interações que ocorrem entre dois ou mais sistemas em algumas doenças.

O tipo e a distribuição das lesões extrarrenais de uremia encontradas nos 16 cães necropsiados, incluindo as frequentes mineralizações distróficas encontradas [93,7% (15/16)] (Tabela 9) em diversos órgãos e tecidos moles, foram semelhantes às descritas na literatura em casos de síndrome urêmica (CHEVILLE, 1979; DANTAS; KOMMERS, 1997; PETERS et al., 2005; SILVEIRA et al., 2015; D’ÁVILA, 2016), com exceção da lesão intestinal (enteropatia urêmica com severa mineralização distrófica multifocal) encontrada no cão 18.

Macroscopicamente, essa lesão chamou a atenção por se tratar de um caso atípico de mineralização intestinal, em especial, pela severidade e distribuição multifocal no intestino delgado - dezenas de placas brancacentas, irregulares e firmes medindo até 4,0 x 1,6 cm (Figura 28) - até então, nunca descritas em cães com síndrome urêmica. Maxie em 1993 já apontava para o fato da mineralização intestinal não ser descrita em cães urêmicos. Contudo, posteriormente, um caso de mineralização foi reportado acometendo apenas a mucosa e vasos da submucosa/muscular do intestino de um cão com síndrome urêmica (DANTAS; KOMMERS, 1997) e, recentemente, de forma localizada e leve no intestino delgado de outro cão (SILVEIRA et al., 2015).

Tabela 9 - Principais alterações macroscópicas e histopatológicas dos 16 cães necropsiados com doença renal crônica.

Órgão	Alterações	
	Macroscópicas	Histopatológicas
Rim	Superfície irregular (Cães 6, 8, 10, 13, 17, 18, 26, 29, 32, 33, 34, 35, 37, 40) Nefrose (Cães 6, 8, 10, 13, 17, 18, 26, 29, 32, 33, 35, 37 e 40) Áreas de infarto crônico (Cães 6, 8, 12, 13, 17, 18, 26, 32, 33, 35 e 37) Cistos de retenção urinária (Cães 6, 17, 18, 29, 33, 34, 35 e 37) Palidez (Cães 8, 10, 18, 34, 29, 40) Atrofia renal (Cães 8, 33, 34, 35 e 37) Dilatação de pelve renal (Cães 10, 34, 37) Nefrite intersticial (Cães 10, 17 e 34) Hemorragia renal (Cães 12 e 40) Congestão cortical (Cães 35 e 37) Hidronefrose (Cães 34 e 35) Nefropatia juvenil/displasia renal (Cão 34)	Nefrite intersticial linfoplasmocitária difusa (Cães 6, 8, 10, 12, 13, 17, 18, 26, 29, 32, 33, 34, 35, 37, 39 e 40) Hialinização/espessamento da cápsula de Bowman (Cães 6, 8, 10, 12, 13, 17, 18, 26, 29, 32, 33, 34, 35, 37 e 40) Dilatação da cápsula de Bowman/aumento do filtrado glomerular (Cães 6, 8, 12, 13, 17, 18, 26, 32, 33, 34, 35, 37, 39 e 40) Ectasia de túbulos renais (Cães 6, 8, 10, 13, 18, 26, 29, 32, 33, 34, 35, 39 e 40) Formação de cilindros hialinos (Cães 8, 10, 13, 17, 18, 29, 32, 34, 35, 37, 39 e 40) Mineralização dos túbulos renais (Cães 6, 8, 10, 12, 18, 26, 29, 34, 35, 37, 39 e 40) Fibrose intersticial (Cães 6, 8, 10, 12, 17, 18, 26, 32, 34, 35 e 37) Atrofia glomerular (Cães 6, 8, 10, 12, 26, 34, 35, 37, 39 e 40) Mineralização da parede de pequenos vasos (Cães 8, 10, 12, 18, 26, 34, 35 e 37) Glomeruloesclerose (Cães 10, 29, 33, 34, 35 e 37) Ectasia de túbulos renais/cistos de retenção urinária (Cães 6, 8, 10, 32 e 35) Necrose de coagulação de túbulos renais (Cães 12, 13, 17 e 37) Diminuição do número de glomérulos/presença de glomérulos e túbulos fetais (Cão 34) Fibroplasia intesticial cortical e medular (Cão 34) Glomerulonefrite membranoproliferativa (Cão 10) Mineralização da cápsula de Bowman (Cão 26) Mineralização glomerular (Cão 12) Persistência de ductos metanéfricos (Cão 34) Túbulos renais adenomatosos (Cão 34)
Pulmão	Edema pulmonar (Cães 6, 8, 12, 13, 17, 18, 32, 33, 34, 35, 37 e 40) Atelectasia (Cães 10, 12, 18, 26, 29, 33, 34 e 40) Hemorragia pulmonar (Cães 10, 29, 33 e 34) Enfisema pulmonar (Cães 6, 34 e 35) Mineralização multifocal (Cão 40)	Edema pulmonar difuso (Cães 6, 8, 12, 17, 32, 33, 34, 35, 39 e 40) Congestão pulmonar (Cães 6, 8, 10, 12, 13, 26, 34, 39 e 40) Enfisema multifocal (Cães 6, 10, 13, 17, 26, 29, 34, 35 e 37) Mineralização multifocal de parede alveolar, septos alveolares e parede de vasos sanguíneos (Cães 12, 18, 26, 29, 32, 35, 37 e 40) Pneumonia (Cães 8, 10, 13, 17, 29, 35 e 40) Atelectasia focal/multifocal (Cães 10, 13, 17, 35 e 37) Hemorragia pulmonar (Cão 29, 34 e 35)
Estômago	Gastrite ulcerativa/erosiva multifocal (Cães 6, 8, 10, 12, 13, 17, 29, 33, 34, 35, 37, 39 e 40)	Mineralização multifocal (Cães 10, 18, 26, 34, 39 e 40) Gastrite erosiva/ulcerativa (Cães 8, 12, 13, 17 e

Continua

Tabela 9 - Principais alterações macroscópicas e histopatológicas dos 16 cães necropsiados com doença renal crônica.

Órgão	Alterações		Conclusão
	Macroscópicas	Histopatológicas	
Estômago	<p>Espessamento de parede (6, 10, 12, 13, 18, 26, 29, 33, 34, 37)</p> <p>Mucosa hiperêmica (Cães 8, 10, 12, 13, 18, 26, 33, 37)</p> <p>Gastrite hemorrágica (Cães 6, 18, 26 e 34)</p> <p>Conteúdo gástrico hemorrágico (Cães 12 e 26)</p> <p>Edema de mucosa (Cães 29 e 34)</p> <p>Mineralização de mucosa gástrica (Cão 10)</p>	<p>33)</p> <p>Gastrite linfocítica/mononuclear (Cães 8, 13, 18, 34 e 39)</p> <p>Infiltrado inflamatório linfoplasmocitário (Cães 8, 12, 13, 17 e 18)</p> <p>Edema (Cão 17)</p> <p>Necrose da mucosa gástrica (35)</p> <p>Hemorragia multifocal (Cão 12)</p>	
Intestino	<p>Enterite urêmica (Cães 6, 10, 18, 26, 33, 34, 35, 37 e 39)</p> <p>Espessamento de parede (Cães 6, 10, 18, 26, 33, 34, 35 e 37)</p> <p>Mucosa hiperêmica (Cães 10, 33 e 37)</p> <p>Mucosa irregular (Cães 18 e 26)</p> <p>Petéquias/equimose/sufusões intestinais (Cães 17 e 34)</p> <p>Mineralização multifocal (Cão 18)</p> <p>Serosa irregular (Cão 18)</p>	<p>Enterite piogranulomatosa (Cão 18)</p> <p>Enterite mononuclear (Cão 34)</p> <p>Mineralização multifocal da camada longitudinal externa da muscular e serosa (Cão 18)</p>	
Esôfago	<p>Úlceras em mucosa esofágica (Cães 17, 26 e 35)</p>		
Glote	<p>Mineralização multifocal (Cães 18, 32, 33 e 40)</p>	<p>Mineralização multifocal (Cães 6, 10, 17, 18, 32, 33, 35 e 40)</p>	
Língua/Boca	<p>Glossite erosiva/ulcerativa (Cães 6, 12, 13, 18, 26, 29, 32, 33, 35 e 39)</p> <p>Estomatite ulcerativa (Cães 39 e 40)</p>	<p>Glossite ulcerativa neutrofílica (Cães 18 e 33)</p> <p>Glossite linfocítica multifocal (Cão 39)</p> <p>Mineralização de grupos de fibras musculares necróticas (Cão 26)</p>	
Coração	<p>Endocardiose mitral/tricúspide (Cães 12, 13, 26 e 32)</p> <p>Miocardite focal/multifocal (Cães 8, 10 e 40)</p> <p>Hipertrofia do ventrículo esquerdo (Cães 18 e 40)</p> <p>Cardiomiopatia dilatada (Cão 26)</p> <p>Hemorragia epicárdica (Cão 12)</p> <p>Pericardite fibrinosa difusa (Cão 37)</p>	<p>Degeneração/necrose hialina multifocal de cardiomiócitos (Cães 8, 10, 12, 13, 18, 32 e 40)</p> <p>Mineralização multifocal de cardiomiócitos necróticos (Cães 6, 17, 18 e 26)</p> <p>Miocardite mononuclear (Cães 13, 34 e 40)</p> <p>Miocardite hemorrágica (Cão 33)</p> <p>Pericardite focal (Cão 26)</p> <p>Vacuolização de células endoteliais (Cão 10)</p>	
Coronária	-	<p>Arterioesclerose (Cães 6, 12 e 17)</p>	
Aorta	<p>Arterioesclerose (Cães 6, 13, 18, 26, 29, 32, 33, 34, 35 e 37)</p>	<p>Arterioesclerose (Cães 13, 18, 32, 34, 35 e 37)</p> <p>Mineralização multifocal (Cão 18)</p>	
Músculos intercostais	<p>Mineralização dos músculos intercostais (Cães 17 e 35)</p>	<p>Mineralização (Cães 12, 17, 32 e 35)</p>	
Paratireoide	<p>Aumentadas de tamanho bilateralmente (Cães 6, 18, 26, 29, 33, 34 e 35)</p>	<p>Hiperplasia de paratireoide (Cães 6, 18, 26, 29, 33, 34 e 35)</p>	
Osso (mandíbula e maxila)	<p>Osteodistrofia fibrosa hiperosteótica (Cão 34)</p>	<p>Fibroplasia com substituição das trabéculas ósseas (Cão 34)</p> <p>Osteopenia e lacunas de Howship (Cão 34)</p> <p>Trabéculas ósseas delgadas (Cão 34)</p>	

A avaliação histopatológica do intestino do cão 18 evidenciou severa mineralização distrófica multifocal da serosa intestinal e de fibras musculares necróticas da camada longitudinal externa da muscular (Figura 32), sendo os depósitos de cálcio confirmados pela coloração de Von Kossa. Não foram encontradas descrições de lesões extrarrenais de uremia em cães nessas localizações. Tal lesão foi considerada secundária à mineralização distrófica de pequenos vasos subserosos e da camada muscular longitudinal externa (verificadas no exame histopatológico), que resultaram em necrose isquêmica dessas fibras musculares lisas, com subsequente mineralização distrófica multifocal. Cabe ressaltar que, essa grave enteropatia urêmica cursou com marcada manifestação clínica (melena, hematoquezia, além de náuseas e vômitos) e que, o cão acometido, não apresentava doenças concomitantes. Além disso, outras causas de mineralização intestinal foram descartadas pelo exame macro e microscópico.

6.5.1 Mineralização distrófica em cães com DRC

Nesse estudo, necrose de coagulação de cardiomiócitos e mineralização distrófica cardíaca foram observadas em 43,7% e 25% dos cães, respectivamente (Figura 31). Em outros estudos em cães com DRC, lesões dessa natureza foram encontradas no coração de 50% (11/22) (D'ÁVILA et al., 2016) e 18% (DANTAS; KOMMERS, 1997) dos casos, e foram associadas a arteriopatia degenerativa/necrótica e necrose fibrinóide, mineralização e trombose de ramos da artéria coronária, respectivamente. Ao que tudo indica, lesões vasculares cardíacas dessa natureza são bem mais frequentes do que tem sido mencionado na literatura e podem ser atribuídas à uremia de longa duração. No presente estudo, essas lesões vasculares não foram observadas, provavelmente, devido ao número limitado de fragmentos cardíacos avaliados. Por outro lado, a arteriosclerose foi observada em 75% dos cães necropsiados, lesão vascular já descrita em cães urêmicos (DANTAS; KOMMERS, 1997). A observação dessas lesões degenerativas, inflamatórias ou necróticas em cães urêmicos reforça a hipótese da mineralização ser precedida de lesão prévia, ou seja, do tipo distrófica.

Por outro lado, Peters e colaboradores (2005) correlacionaram a ocorrência da mineralização gástrica em cães com DRC a um alto PCF e, afirmaram que, cães com PCF superior a $60\text{-}70\text{ mg}^2/\text{dl}^2$ teriam maior risco de desenvolver mineralização tecidual e vascular e, que estas seriam, portanto, do tipo metastática. É importante salientar que, nesse estudo, embora o PCF estivesse elevado (75%), principalmente, nos cães severamente azotêmicos (100% do G3), esse aumento foi atribuído à frequente hiperfosfatemia (80%) e não a

hipercalcemia ionizada (ausente em todos os 40 cães). Outros trabalhos também sugerem ou atribuem a mineralização de tecidos moles a alterações nos valores de cálcio e fósforo séricos, porém, nesses estudos, as concentrações séricas não foram avaliadas (MCLELAND et al., 2014; SILVEIRA et al., 2015).

Convém dizer ainda que, todos 15 cães que desenvolveram mineralizações teciduais apresentavam hipocalcemia iônica, independentemente do grau de azotemia (G1, G2 e G3). Mcleland e colaboradores (2014) verificaram que a administração de quelantes de fósforo em gatos com DRC - para correção da hiperfosfatemia - não interferiu na ocorrência de mineralizações, o que mais uma vez, reforça a nossa hipótese. Adicionalmente, também corrobora essa hipótese os achados bioquímicos verificados no cão 34, que embora tenha sofrido extrema reabsorção óssea de cálcio (osteodistrofia fibrosa devido ao HPTSR), na tentativa de corrigir a calcemia (POLZIN, 2011; BRITO GALVAO, 2013), ainda assim apresentou hipocalcemia ionizada com severa elevação da PCF, devido à hiperfosfatemia.

Realmente, segundo Serakides (2011b) devido ao fato da nefropatia ser, invariavelmente, irreversível e fatal, em casos de HPTSR não há recuperação da lesão óssea e, conseqüentemente, o quadro plasmático de hiperfosfatemia e hipocalcemia se perpetua. Desta forma, os achados aqui descritos demonstram, pela primeira vez, de forma embasada, que a hipercalcemia não é um requisito para a ocorrência da mineralização de tecidos moles em cães com DRC, em diferentes estágios de azotemia.

Somos da opinião, contudo, que a associação entre elevação do PCF e mineralização tecidual verificada por outros autores (PETERS et al., 2005; MCLELAND et al., 2014; FOSTER, 2016), é equivocada, já que, verificamos alta correlação entre a creatinina sérica e elevação do PCF ($r=0,762$). O que ocorre, de fato, é que cães com estágios mais avançados da DRC (insuficiência renal) apresentam maior hiperfosfatemia ($r=0,785$), o que eleva o PCF. Acreditamos que, a associação mais apropriada seria entre a ocorrência de lesões vasculares e/ou teciduais secundárias a uremia com o desenvolvimento da mineralização tecidual, como verificado nesse estudo e acima discutido. Lembramos que, essas lesões vasculares e/ou teciduais são crônicas e mais frequentes e graves nos estágios mais avançados da DRC (insuficiência renal), o que fortalece a ideia de que a mineralização observada em cães com DRC requer lesão prévia, sendo considerada distrófica.

Em suma, os achados laboratoriais (azotemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia e PCF) e histopatológicos aqui descritos, sobretudo, no que se referem à mineralização tecidual e vascular que ocorreu relacionada a lesões degenerativo-necróticas em cães com DRC, associados às informações disponíveis nos principais estudos sobre essa temática (DANTAS;

KOMMERS, 1997; PETERS et al., 2005; VLEET; FERRANS, 2009; SILVEIRA et al., 2015; D'ÁVILA et al., 2016), fornecem subsídios que ajudam a esclarecer as incongruências que existem na literatura. Visto que, segundo alguns autores a mineralização de tecidos moles associada à uremia representam ambas as formas de mineralização, metastática e distrófica (SANTOS, 1979; CONFER; PANCIERA, 1998; MCGAVIN; ZACHARY, 2009; NEWMAN, 2013), já para outros seria do tipo metastática (CHEVILLE, 2004; JONES; HUNT; KING, 2000; KOGIGA; WAKI; MARTORELLI, 2015). Dentre esses livros-texto, apenas Serakides (2011a), menciona que as mineralizações de tecidos moles seriam distróficas. Adicionalmente, Cheville (2004) aponta que essa dicotomia não é inteiramente satisfatória, uma vez que a hipercalcemia quase nunca pode ser diretamente correlacionada a mineralização tecidual. Tais livros-textos são adotados até hoje como literatura básica nas escolas de veterinária do país.

Frente ao exposto, torna-se evidente que a ocorrência de lesões teciduais prévias a mineralização de tecidos moles é comum em cães com DRC e, que, grande parte dessas lesões teciduais é subsequente às lesões vasculares degenerativas/necróticas secundárias a toxinas acumuladas na corrente sanguínea (creatinina, amônia e PTH). Cabe ressaltar que, embora as mineralizações observadas em cães urêmicos tenha distribuição sistêmica - uma característica da mineralização metastática - isso ocorre porque a uremia cursa com lesões multissistêmicas e a mineralização, portanto, se faz sobre essas múltiplas lesões prévias, as quais ocorrem na ausência de hipercalcemia (requisito básico das mineralizações metastáticas). Portanto, conceitualmente as mineralizações que ocorrem em cães com DRC devem ser consideradas como distróficas.

6.6 SISTEMA DE AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DE CÃES COM AZOTEMIA (SACLCA)

Visto a existência de diversas alterações metabólicas e funcionais com influência negativa na sobrevida de cães com DRC, tais como alterações séricas de minerais, anemia, acidose metabólica, caquexia, dentre outras, e que, cada um delas tem correlações diferentes com a sobrevida, as quais podem se modificar de acordo com a intensidade (grau) que se manifesta, é sensato pensar que a ocorrência dessas alterações de forma isolada ou concomitante (nas mais variadas combinações possíveis) compromete de forma singular cada cão, sendo difícil prever a sobrevida e risco de óbito. Tais constatações ressaltam o valor prognóstico do sistema de avaliação aqui proposto.

Dentre os onze potenciais fatores prognósticos (Tabela 11) avaliados nos 36 cães com DRC desse estudo cuja sobrevida foi avaliada (ECC, hematócrito, ureia, creatinina, cálcio ionizado, fósforo, PTH, albumina, sódio e potássio séricos e PCF), foram selecionados os cinco possíveis fatores que demonstraram ter maior significância estatística (correlação) e/ou influência nas curvas de sobrevida para compor o sistema de avaliação clínico-laboratorial de cães com azotemia (SALCA). Contudo, apesar da forte correlação negativa do PTH na sobrevida dos cães com DRC, optamos por não incluir esse fator prognóstico nesse sistema, devido ao elevado custo desse exame e da não disponibilidade de técnicas validadas de dosagem do PTH no Brasil, em laboratórios comerciais, bem como pelas fortes correlações entre PTH e PCF. Da mesma forma, optamos por não incluir a ureia sérica devido a forte correlação encontrada entre as concentrações séricas de ureia e creatinina ($r=0,878$). Assim sendo, os fatores selecionados que mostraram maior valor prognóstico de forma decrescente foram: creatinina, fósforo, PCF, hematócrito e ECC. Os valores das correlações obtidas no teste de Pearson dos fatores prognósticos avaliados com a sobrevida estão apresentados na Tabela 11. O esquema proposto para pontuação no SACLCA está exposto na Tabela 10 e os resultados obtidos após a aplicação nos 40 cães desse estudo na Tabela 12.

Tabela 10 - Sistema de avaliação clínico-laboratorial de cães com azotemia (SACLCA).

Fator prognóstico	Normal (0)	Leve (1)	Moderado* (2)	Severo (3)
Escore de condição corporal	7 a 9	4 a 6	→	1 a 3
Hematócrito	37-55%	20-37%	←	<19%
Creatinina sérica	0,5-1,3 mg/dl	1,4-2,0 mg/dl	2,1-5,0 mg/dl	>5,0 mg/dl
Fósforo sérico	<6,0 mg/dl	6,0-8,4 mg/dl	→	>8,4 mg/dl
Produto cálcio-fósforo	<60 mg ² /dl ²	60 a 134,7 mg ² /dl ²	←	>134,7 mg ² /dl ²

* as setas apontam para pontuação a ser atribuída nesses casos, segundo análise estatística.

Quando comparadas as médias das pontuações obtidas pelos cães dos grupos experimentais, verificaram-se 3,8, 7,7 e 11,7 pontos no G1, G2 e G3, respectivamente. Houve forte correlação negativa ($r=-0,734$) quando comparadas essas pontuações obtidas no SACLCA com a sobrevida, ou seja, quanto maior a pontuação obtida nesse sistema, mais rápido é o óbito.

Para avaliar os resultados obtidos pelo SACLCA, visando se estimar a sobrevida dos cães com DRC em dias, os animais foram classificados em três intervalos de acordo com a pontuação obtida: 1-4; 5-9 e ≥ 10 pontos, as quais foram associadas ao risco de morte (sobrevida menor, intermediária e maior, respectivamente). A partir dessa divisão, calcularam-se as médias da sobrevida dos cães nesses intervalos, sendo obtidas as seguintes

médias 481,5, 126 e 56,7 dias, respectivamente (Tabela 12), as quais foram adotadas como as médias de sobrevida, a serem utilizadas para se estimar a sobrevida média de acordo com a pontuação obtida no SACLCA.

Tabela 11 – Correlação entre a sobrevida dos cães com DRC com os potenciais fatores prognósticos avaliados.

Fator prognóstico	r ^a
Sobrevida-ECC	0,567
Sobrevida-Ht	0,576
Sobrevida-Ur	-0,683
Sobrevida-Creat	-0,642
Sobrevida-Cai	0,48
Sobrevida-P	-0,595
Sobrevida-PCF	-0,581
Sobrevida-PTH	-0,52
Sobrevida-Alb	0,417
Sobrevida-Na	0,149
Sobrevida-K	-0,146

^a resultado obtido pelo Teste de Spearman (r)

Adicionalmente, para se avaliar o risco de morte em até 30 dias dos cães com pontuação ≥ 10 no SACLCA verificamos que, dos 17 cães com essa pontuação, 13 (76,5%) morreram em menos de 30 dias, após o diagnóstico da doença. Com isso, concluímos que cerca de oito a cada 10 cães com pontuação ≥ 10 no SACLCA, tem risco de óbito em até 30 dias.

Sistemas de avaliação como o SACLCA vêm sendo criados com o objetivo de auxiliar o diagnóstico e tratamento de doença renal crônica em seres humanos (TAAL; BRENNER, 2006; TANGRI et al., 2011; SHARIF-ASKARI et al., 2014) e cães com insuficiência renal aguda (THABUT et al., 2007; SEGEV et al., 2008), porém, é importante enfatizar que, não existe, até o momento, nenhum sistema como este para cães com DRC. O sistema aqui proposto é simples e de fácil aplicação na rotina da clínica veterinária e se mostrou muito útil para inferir, com base nos fatores prognósticos, a sobrevida média esperada para cães no momento do diagnóstico da DRC, independentemente do grau de azotemia. Ressalta-se que as três dosagens sanguíneas (hematócrito, creatinina e fósforo séricos) selecionadas para obter o índice são de baixo custo e disponíveis (rotineiros) em Laboratórios de Patologia Clínica (hematócrito, creatinina e fósforo séricos), já os outros dois fatores (ECC e PCF) não geram custo adicional.

A adoção do SACLCA possibilita, no momento diagnóstico da DRC, se estipular a sobrevida dos cães e o risco de óbito em 30 dias (para casos com pontuação ≥ 10). Esse conhecimento pode orientar os clínicos na adoção de estratégias terapêuticas adequadas visando melhorar a qualidade de vida, retardar a progressão da doença e prolongar a sobrevida do cão, que são os principais objetivos do tratamento da DRC (POLZIN et al., 2009; WAKI et al., 2010), por tratar-se de uma doença progressiva e irreversível (POLZIN, 2013).

Por exemplo, sabe-se que o incremento da dieta renal à terapia (rações comerciais próprias ou dietas formuladas por nutricionistas) é a intervenção terapêutica com maior reflexo no aumento da sobrevida de cães e gatos com DRC nos estágios 3 e 4 da IRIS (JACOB et al., 2002; BOYD et al., 2008; GEDDES et al., 2013), além da restrição de fósforo na dieta ou uso de quelantes de fósforo (POLZIN, 2008), o que reforça a importância do nosso trabalho, pois fornece subsídios aos médicos veterinários para auxiliar no incremento da melhor indicação de terapia de prevenção e manutenção, visando prolongar a sobrevida do animal.

Estudos adicionais dessa natureza, com análise de outros potenciais fatores de prognóstico (proteinúria, pressão arterial sistêmica, pH, bicarbonato sérico, SDMA e FGF-23) em uma população maior de cães com DRC, podem aprimorar ainda mais esse sistema de avaliação, tornando-o mais preciso e confiável.

Tabela 12 – Sobrevida global dos 36 cães com DRC e suas respectivas distribuições nos três intervalos de sobrevida propostos (maior, intermediária e menor), após se estimar a sobrevida média de acordo com a pontuação obtida no sistema de avaliação clínico-laboratorial de cães com azotemia (SACLCA).

Sobrevida estimada											
Maior (1 a 4 pontos)				Intermediária (5 a 9 pontos)				Menor (10 a 15 pontos)			
Cão	Pontos	Dias	Grupo	Cão	Pontos	Dias	Grupo	Cão	Pontos	Dias	Grupo
3	1	633	G1	1	5	55	G1	16	10	4	G3
7	1	562	G1	13	6	5	G2	19	10	436	G2
15	1	444	G1	28	6	4	G3	21	10	127	G2
11	2	547	G1	20	7	520	G1	37	10	23	G2
27	2	434	G1	30	7	268	G2	10	11	27	G3
4	3	233	G1	29	8	13	G2	12	11	2	G3
9	3	547	G1	2	9	17	G1	14	11	27	G3
22	3	440	G2					18	11	2	G3
23	3	383	G1					33	11	2	G3
24	3	615	G1					35	11	21	G3
25	3	385	G1					40	11	92	G1
31	3	555	G1					6	13	112	G3
								34	13	28	G3
								38	13	4	G3
								39	13	9	G3
								5	15	24	G3
								36	15	25	G3
Média:		481,5		Média:		126,0		Média:		56,7	

Figura 22 – Rins de cães com doença renal crônica. **A e C.** Superfície natural intensamente irregular com retração do parênquima. Cão 37 (G2). **B.** Superfície natural pálida e irregular com áreas de infarto subagudo (setas brancas) e crônico (seta preta). Cão 12 (G3). **D.** Superfície de corte com cisto de retenção urinária (seta preta), foco de mineralização e moderada dilatação de pelve renal. Cão 37 (G2).

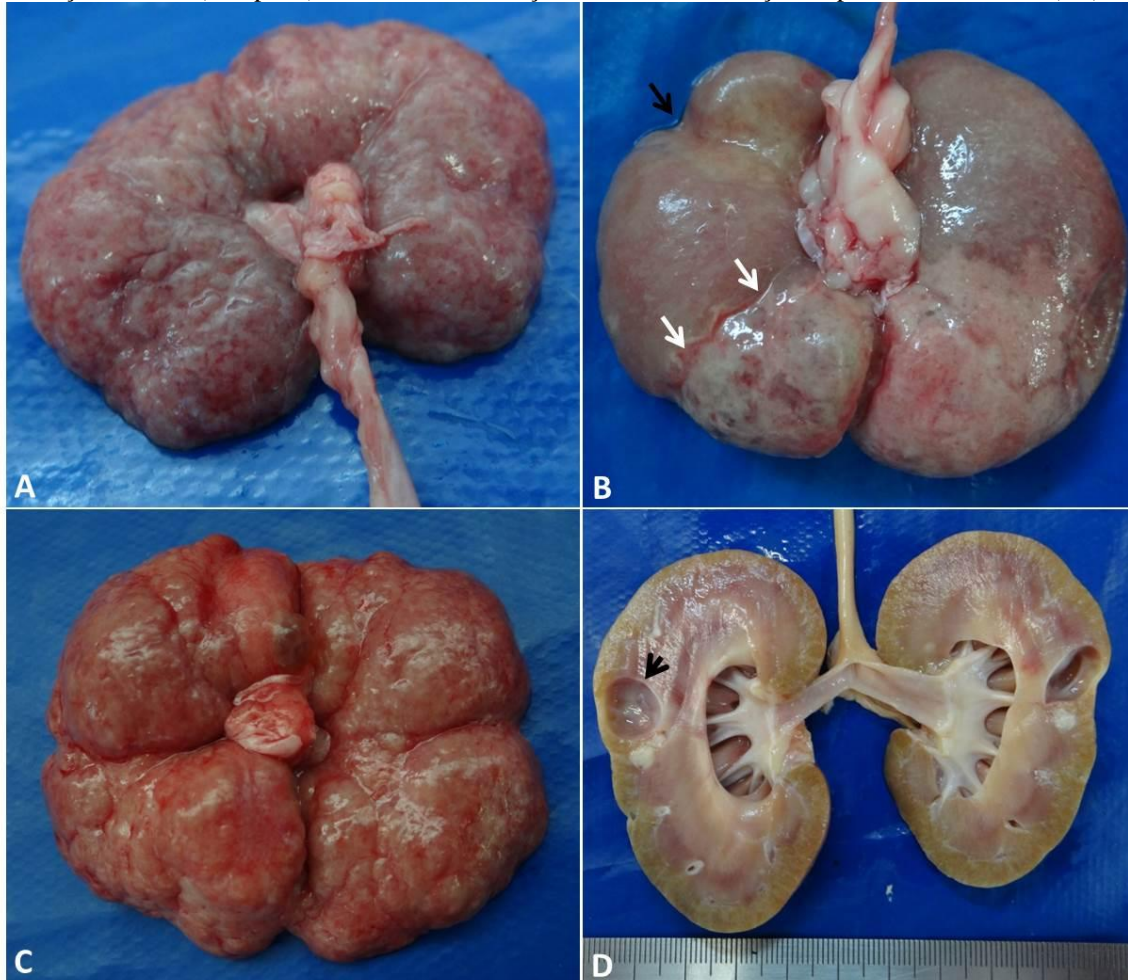


Figura 23 – Lesões extrarrenais de uremia. **A.** Caquexia. Cão 39 (G3). **B e C.** Mucosas oral e peniana hipocoradas. Cão 10 (G3). **D.** Glossite ulcerativa focal. Cão 13 (G2). **E.** Glossite ulcerativa multifocal. Cão 18 (G3).



Figura 24 - Lesões extrarrenais de uremia. **A.** Pneumopatia urêmica. Moderado edema, congestão e hemorragias pulmonares. Notar moderada quantidade de líquido espumoso esbranquiçado livre na luz traqueal. Cão 34 (G3). **B.** Pequenos focos esbranquiçados no miocárdio (mineralização distrófica) (círculo branco). Cão 18 (G3). **C.** Espessamentos pleurais de aspecto granular branco acinzentado com arranjo horizontal “em andaime” (mineralização distrófica) (setas pretas). Cão 35 (G3). **D.** Gastropatia urêmica. Marcado edema e espessamento das pregas da mucosa gástrica. No detalhe, úlcera gástrica (seta branca).

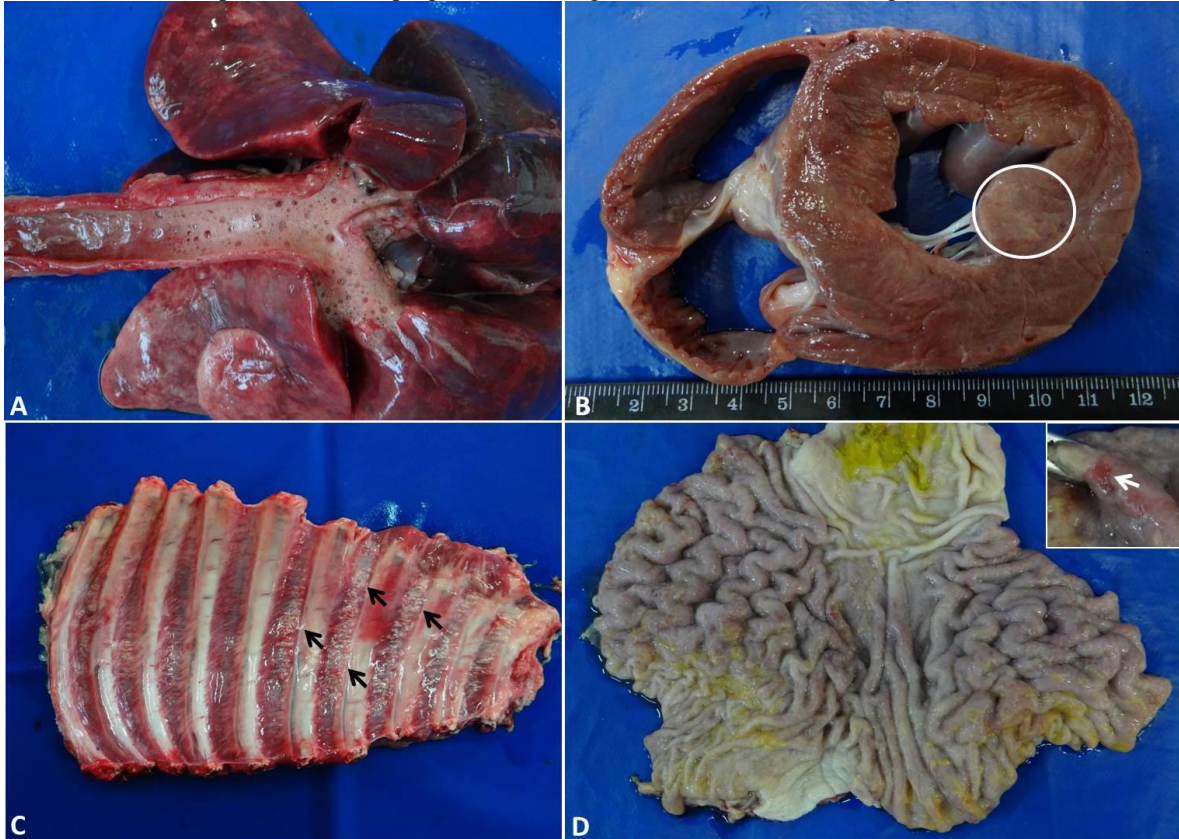


Figura 25 – Lesões extrarrenais de uremia. Enteropatia urêmica. **A.** Severa mineralização distrófica multifocal da serosa do intestino delgado. Notar múltiplas placas brancacentas irregulares de tamanhos variados (setas brancas). Cão 18 (G3). **B e C.** Detalhe da mineralização distrófica multifocal da serosa (setas brancas) e camada muscular do intestino (elipse branca). Cão 18 (G3).

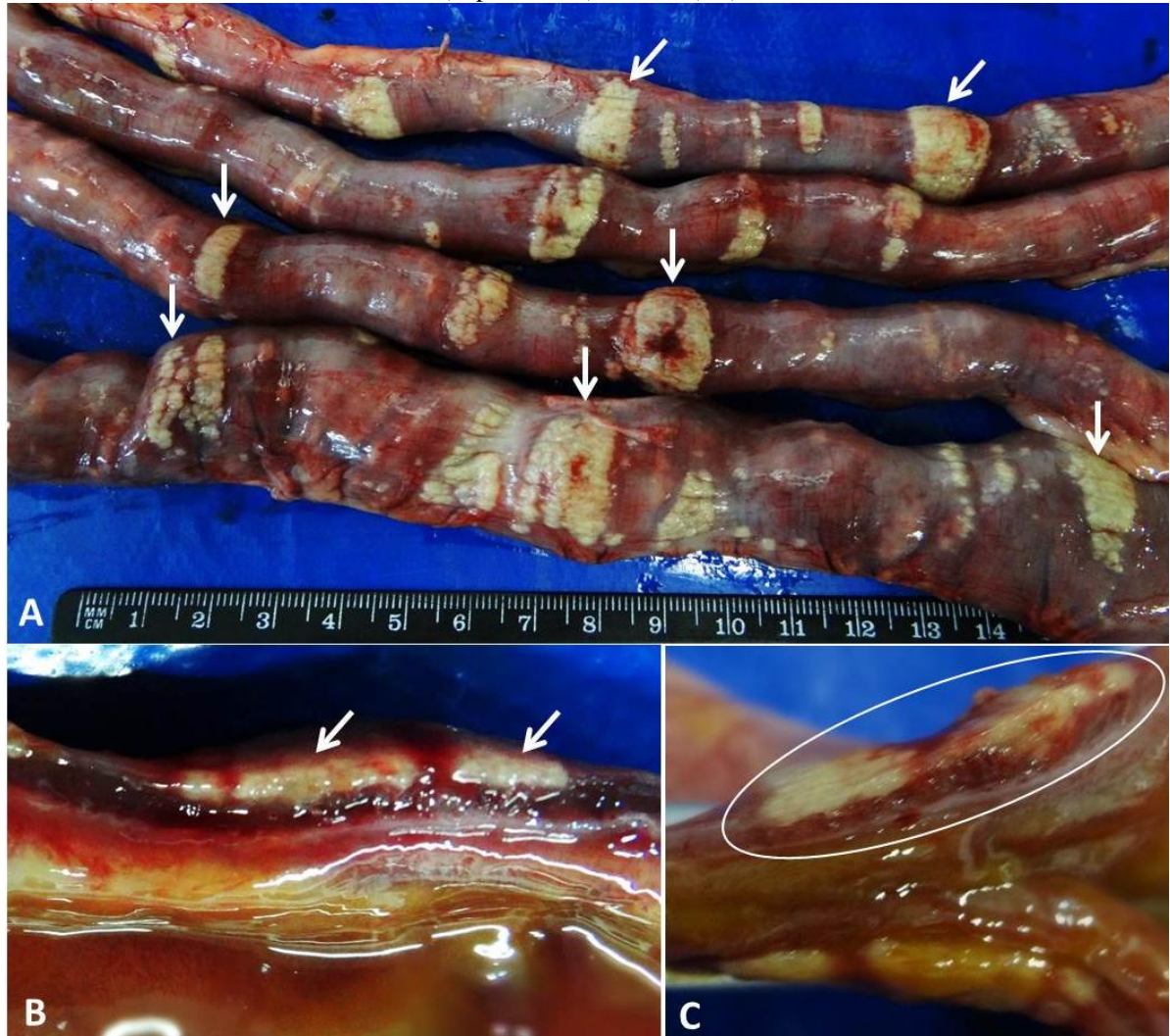


Figura 26 – Hiperparatireoidismo secundário renal. Notar marcado aumento de tamanho bilateral das glândulas paratireoides (setas brancas). Cão 18 (G3).



Figura 27 – Fotomicrografias do rim de cães com doença renal crônica. Cão 12 (G3). **A.** Notar extensas áreas de mineralização distrófica de glomérulos e túbulos renais. HE, Obj. 5x. **B.** Mineralização distrófica do tufo glomerular em fase inicial (à esquerda) e avançada (à direita), associada à necrose de coagulação e mineralização de túbulos renais (setas pretas). HE, Obj. 40x. **C.** Mineralização distrófica da parede de vasos sanguíneos (seta preta) e diferentes estágios de mineralização distrófica sobre túbulos renais com necrose de coagulação. HE, Obj. 40x. **D e E.** Extensas áreas de mineralização distrófica de túbulos e glomérulos renais (evidenciadas pela coloração enegrecida dos depósitos de cálcio). Von Kossa, Obj. 5x e 20x, respectivamente.

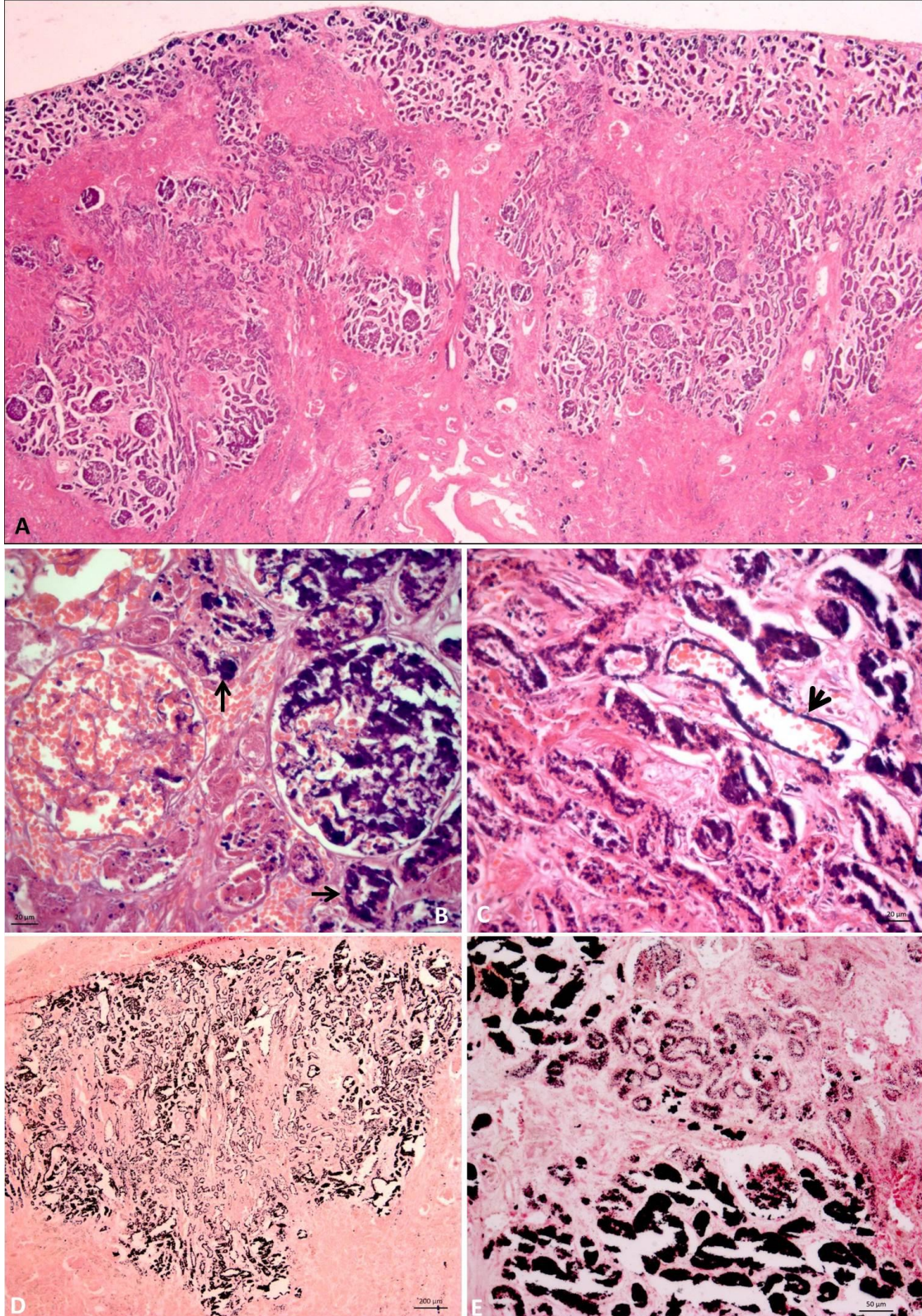


Figura 28 - Fotomicrografias de cão com doença renal crônica. **A e B.** Pneumopatia urêmica. Notar múltiplas áreas de mineralização distrófica da parede de alvéolos pulmonares e bronquíolos (setas pretas) (A), associado a intenso edema pulmonar (asteriscos) (A e B) e mineralização distrófica da parede de pequenos vasos sanguíneos (B). HE, Obj. 10x e 40x, respectivamente. Cão 40 (G2). **C e D.** Coração. Grupo de cardiomiócitos hipereosinofílicos com perda das estriações (seta preta), associados a focos de mineralização distrófica sobre cardiomiócitos com necrose hialina (círculo e setas brancas). HE, Obj. 20x. Cão 18 (G3).

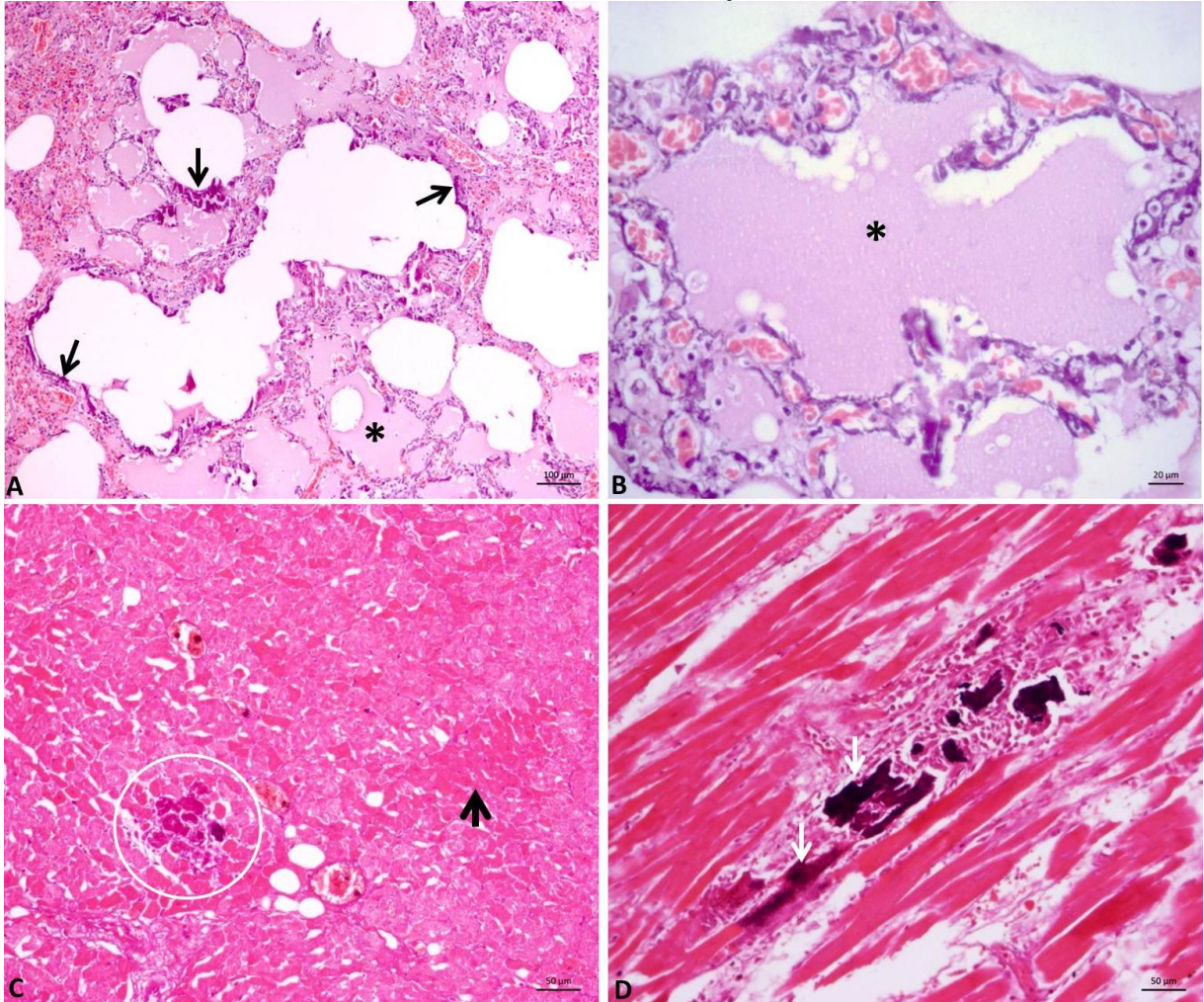
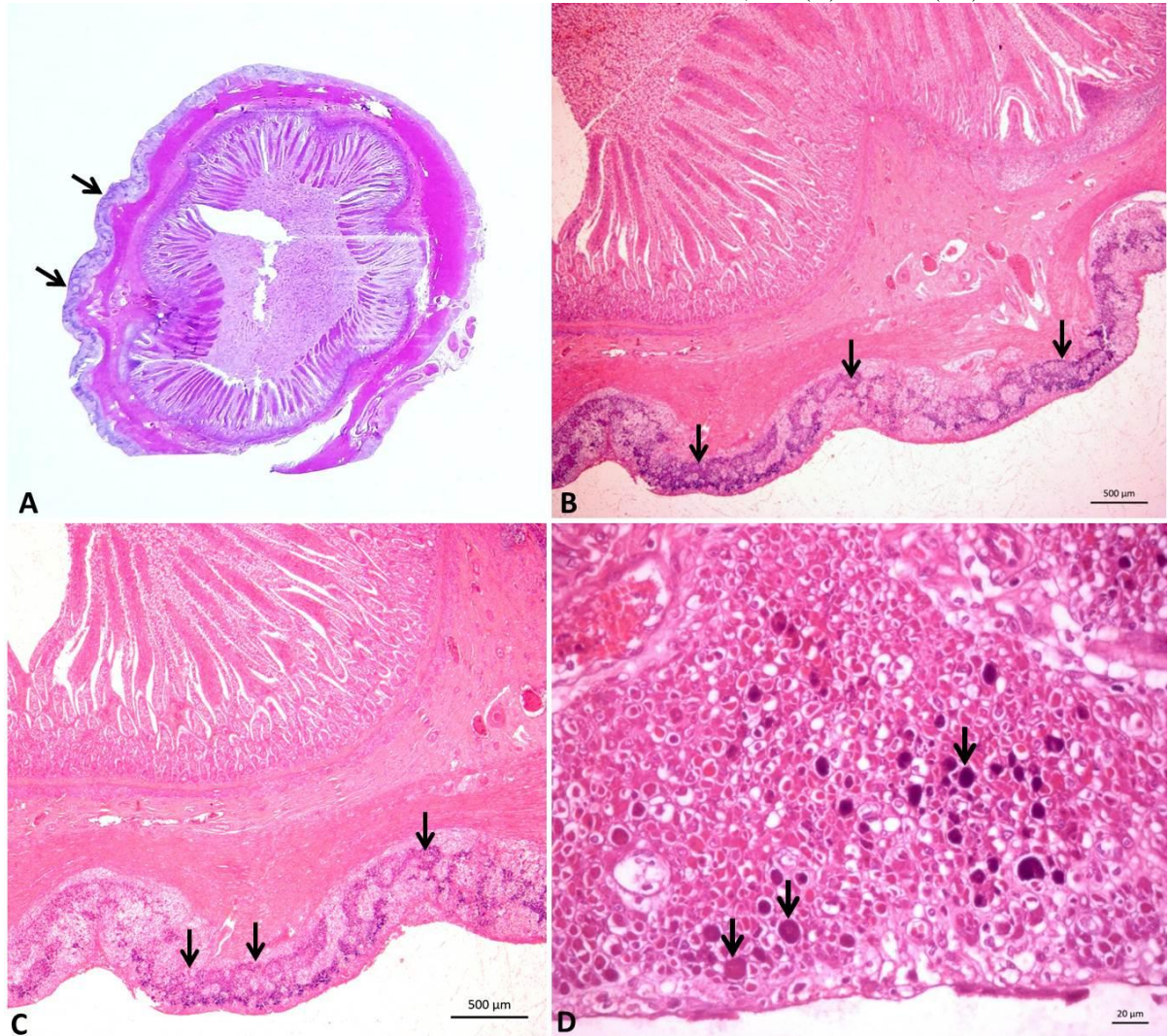


Figura 29 – **A.** Imagem submacroscópica do intestino de cão com DRC. Notar a marcada mineralização distrófica das túnica serosa e muscular do intestino delgado (setas pretas). **B, C e D.** Fotomicrografias do corte histológico do intestino delgado mostrado em **A.** **B e C.** Severa mineralização distrófica da camada muscular externa (longitudinal externa) (setas pretas). HE, Obj. 2,5x. **D.** Detalhe da mineralização distrófica (setas pretas) sobre fibras musculares lisas necróticas da camada muscular externa. HE, 40x (D). Cão 18 (G3).



7 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos no presente estudo, nas condições metodológicas empregadas, permitem as seguintes conclusões:

- A sobrevida global de cães com DRC reduz significativamente de acordo com a progressão da azotemia (leve, moderada e severa), sendo em média aproximadamente de 401, 187 e 21 dias, respectivamente;
- Escore de condição corporal, hematócrito, creatinina e fósforo séricos demonstraram ser bons fatores prognósticos e o produto cálcio-fósforo foi considerado um bom biomarcador prognóstico em cães com DRC;
- Escore de condição corporal e hematócrito influenciam de forma positiva a sobrevida. Já as concentrações séricas de creatinina, fósforo, produto cálcio-fósforo e PTH tem influência negativa na sobrevida de cães com DRC;
- A avaliação do PCF é uma alternativa para se inferir os valores de PTH e pode ser empregada na investigação diagnóstica de casos de HPTSR, além do fósforo sérico;
- O SACLCA aqui proposto, baseado em cinco fatores prognósticos, pode ser adotado na rotina clínica por veterinários, para se estimar a sobrevida média em cães com DRC, em 481,5, 126 e 56,7 dias, de forma simples e não onerosa;
- Oito a cada 10 cães com pontuação ≥ 10 no SACLCA morrem em até 30 dias;
- Enteropatia com severa mineralização multifocal nas tûnicas serosa e muscular do intestino delgado podem ocorrer em cães na síndrome urêmica;
- As mineralizações de tecidos moles em cães com uremia são do tipo distrófica e ocorrem associadas a lesões teciduais e/ou vasculares prévias e na ausência de hipercalcemia ionizada.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEXANDER, S. T.; HUNTER, T.; WALTER, S.; DONG, J.; MACLEAN, D.; BARUCH, A.; SUBRAMANIAN, R.; TOMLINSON, J. E. Critical Cysteine Residues in Both the Calcium-Sensing Receptor and the Allosteric Activator AMG 416 Underlie the Mechanism of Action. **Molecular Pharmacology**, v. 88, n. 5, p. 853-865, 2015.

ALFREY, A. C. The role of abnormal phosphorus metabolism in the progression of chronic kidney disease and metastatic calcification. **Kidney International**, v. 6, supp. 90, p. 13-17, 2004.

ALLEN-DURRANCE, A. E. A Quick Reference on Phosphorus. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 47, n. 2, p. 257-262, 2017.

BABYAK, J. M.; WEINER, D. E.; NOUBARY, F.; SHARP, C. R. Prevalence of Elevated Serum Creatinine Concentration in Dogs Presenting to a Veterinary Academic Medical Center (2010–2014). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, p. 1757-1764, 2017.

BARBER, P. J.; ELLIOTT, J. Feline chronic renal failure: calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. **Journal of Small Animal Practice**, v. 39, p. 108-116, 1998.

BARTGES, J. W. Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 42, p. 669-692, 2012.

BOEDEC, K.; HENG, H. G.; SNYDER, P. W.; PRESSLER, B. M. Pulmonary Abnormalities in Dogs with Renal Azotemia. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, p. 1099-1106, 2012.

BORIN, Sofia. **Estudo da hipoplasia sanguínea e quantificação imunofenotípica de células CD45+ no sangue e na medula óssea de cães com doença renal crônica**. 2011. 71 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal – São Paulo.

BORIN-CRIVELLENTI, S.; CRIVELLENTI, L. Z.; SANTANA, A. E. Fatores indutores e supressores da eritropoiese: o papel dos hormônios e das citocinas. **Revista CFMV (Brasília)**, v. 66, p. 60-66, 2015.

BOYD, L. M.; LANGSTON, C.; THOMPSON, K.; ZIVIN, K.; IMANISHI, M. Survival in Cats with Naturally Occurring Chronic Kidney Disease (2000–2002). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, p. 1111-1117, 2008.

BRAGATO, N.; BORGES, N. C.; FIORAVANTI, M. C. S. B-mode and Doppler ultrasound of chronic kidney disease in dogs and cats. **Veterinary Research Communications**, v. 41, n. 4, p. 307-315, 2017.

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

BREWSTER, U. C.; SETARO, J. F.; PERAZELLA, M. A. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System: Cardiorenal Effects and Implications for Renal and Cardiovascular Disease States. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 326, n. 1, p. 15-24, 2003.

BRITO GALVAO, J. F.; NAGODE, L. A.; SCHENCK, P. A.; CHEW, D. J. Calcitriol, calcidiol, parathyroid hormone, and fibroblast growth factor-23 interactions in chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 23, n. 2, p. 134-162, 2013.

BRITO-GALVAO, J. F.; SCHENCK, P. A.; CHEW, D. J. A Quick Reference on Hypocalcemia. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 47, n. 2, p. 249-256, 2017.

BROWN, S. Evaluation of chronic renal disease: A staged approach. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 21, p. 752, 1999.

BROWN, S.; ATKINS, C.; BAGLEY, R.; CARR, A.; COWGILL, L.; DAVIDSON, M.; EGNER, B.; ELLIOTT, J.; HENIK, R.; LABATO, M.; LITTMAN, M.; POLZIN, D.; ROSS, L.; SNYDER, P.; STEPIEN, R. Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, p. 542-558, 2007.

BROWN, C. A.; ELLIOTT, J.; SCHMIEDT, C. W.; BROWN, S. A. Chronic Kidney Disease in Aged Cats: Clinical Features, Morphology, and Proposed Pathogeneses. **Veterinary Pathology**, v. 53, n. 2, p. 309-326, 2016.

CAMPEAN, V.; NEUREITER, I.; VARGA, I.,.; RUNK, F.; REIMAN, A.; GARLICH, C.; ACHENBACH, S.; NONNAST-DANIEL, B.; AMANN, K. Atherosclerosis and Vascular Calcification in Chronic Renal Failure. **Kidney and Blood Pressure Research**, v. 28, p. 280-289, 2006.

CASTRO, M. C. N.; VIEIRA, A. B.; SANTOS, M. C. S.; GERSHONY, L. C.; SOARES, A. M. B.; FERREIRA, A. M. R. Escore de condição corporal como indicador do prognóstico de gatos com doença renal crônica. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 40, p. 365-370, 2010.

CHEVILLE, N. F. Uremic gastropathy in the dog. **Veterinary Pathology**, v. 16, p. 292-309. 1979.

CHEVILLE, N. F. Calcificação. In: _____. **Introdução a Patologia Veterinária**. São Paulo: Roca, 2004. P. 29-54.

CHEW, D. J.; DIBARTOLA, S. P.; SCHENCK, P. A. Insuficiência Renal Crônica. In: _____. **Urologia e Nefrologia do Cão e do Gato**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. P. 145-196.

CHEW, D. J.; MEUTEN, D. J. Disorders of calcium and phosphorus metabolism. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.12, p. 411-438, 1982.

CIANCIOLO, G.; CAPELLI, I.; ANGELINI, M. L.; VALENTINI, C.; BARALDI, O.; SCOLARI, M. P.; STEFONI, S. Importance of Vascular Calcification in Kidney Transplant Recipients. **American Journal of Nephrology**, v. 39, p. 418-426, 2014.

CONFER, A. W.; PANCIERA, R. J. Sistema Urinário. In: CARLTON, W. W.; MCGAVIN, M. D. **Patologia Veterinária Especial de Thomson**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 1998. P. 228-265.

CORTADELLAS, O.; FERNANDEZ DEL PALACIO, M. J.; TALAVERA, J.; BAYON, A. Calcium and Phosphorus Homeostasis in Dogs with Spontaneous Chronic Kidney Disease at Different Stages of Severity. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, p. 73-79, 2010.

CRAIG, L. E. Cause of death in dogs according to breed: A necropsy survey of Five breeds. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 37, n. 5, p. 438-443, 2001.

CUSTÓDIO, M.; CAMICELLI, P.; HATAKA, A.; ROCHA, N. S.; BRANDÃO, C. V. S. Diagnóstico citológico de tumor de mama em cadelas – revisão. **Revista Pet Health Care, São Paulo**, n. 1, p. 77-80, 2003.

DANTAS, A. F. M.; KOMMERS, G. D. Lesões extra-renais de uremia em 72 cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 27, n. 2, p. 301-306, 1997.

DAVIS, E. M. Oral Manifestations of Chronic Kidney Disease and Renal Secondary Hyperparathyroidism: A Comparative Review. **Journal of Veterinary Dentistry**, v. 32, n. 2, p. 87-98, 2015.

D'ÁVILA, M. S.; FRANÇA, T. N.; PEIXOTO, P. V.; PEIXOTO, T. C.; SANTOS, A. M.; COSTA, S. Z. R.; SANTOS, R. S.; GONÇALVES, T.; NOGUEIRA, V. A. Avaliações morfológica e imuno-histoquímica (Troponina C) de lesões cardíacas em cães com doença renal crônica. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 38, supl. 2, p. 128-138, 2016.

DE PAULA, R. B.; FERNANDES, N.; CARMO, V. M. P.; ANDRADE, L. C. F.; BASTOS, M. G. Obesidade e Doença Renal Crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 18, n. 3, p. 158-164, 2006.

DIBARTOLA, S. P.; WILLARD, M. D. Distúrbios Relacionados ao Fósforo: Hipo e Hiperfosfatemia. In: DIBARTOLA, S. P. **Anormalidades de Fluidos, Eletrólitos e Equilíbrio ácido-básico na Clínica de Pequenos Animais**. 3 ed. São Paulo: Roca, 2007. P. 184-197.

DITTMER, K. E.; PERERA, K. C.; ELDER, P. A. Serum fibroblast growth factor 23 concentrations in dogs with chronic kidney disease. **Research in Veterinary Science**, 2017. doi:10.1016/j.rvsc.2017.06.013

DOERR, K. A.; OUTERBRIDGE, C. A.; WHITE, S. D.; KASS, P. H.; SHIRAKI, R.; LAM, A. T.; AFFOLTER, V. K. Calcinosis cutis in dogs: histopathological and clinical analysis of 46 cases. **Veterinary Dermatology**, v. 24, p. 355-379, 2013.

ELLIOTT, J.; BARBER, P. J. Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. **Journal of Small Animal Practice**, v. 39, p. 78-85, 1998.

ELLIOTT, J.; SYME, H. M. Editorial: Proteinuria in Chronic Kindye Disease in Cats – Prognostic Marker or Therapeutic Target? **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, p. 1052-1053, 2006.

FIGHERA, R. A.; SOUZA, T. M.; SILVA, M. C.; BRUM, J. S.; GRAÇA, D. L.; KOMMERS, G. D.; IRIGOYEN, L. F.; BARROS, C. S. L. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1965-2004). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, p. 223-230, 2008.

FIGUEIREDO, Inês Henriques. **Hipocalcemia: quantificação do cálcio ionizado em cães traumatizados e seu valor preditivo – estudo preliminar**. 2011. 74 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa – Portugal.

FINCO, D. R.; BROWN, S. A.; BROWN, C. A.; CROWELL, W. A.; COOPER, T. A.; BARSANTI, J. A. Progression of Chronic Renal Disease in the Dog. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 13, p. 516-528, 1999.

FOSTER, J. D. Update on Mineral and Bone Disorders in Chronic Kidney Disease. **The veterinary clinics of North America**, v. 46, n. 6, p. 1131-1149, 2016.

GEDDES, R. F.; FINCH, N. C.; SYME, H. M.; ELLIOTT, J. The role of phosphorus in the pathophysiology of chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 23, n. 2, p. 122-133, 2013.

GEDDES, R. F.; ELLIOTT, J.; SYME, H. M. Relationship between Plasma Fibroblast Growth Factor-23 Concentration and Survival Time in Cats with Chronic Kidney Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 29, p. 1494-1501, 2015.

GIOVANINNI, L. H. Cálcio e Fósforo. In: JERICÓ, M. M.; KOGIKA, M. M.; NETO, J. P. A. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1. ed. V. 2. Rio de Janeiro: Roca, 2015a. P. 935-943.

GIOVANINNI, L. H. Hiperpartireoidismo Secundário Renal. In: JERICÓ, M. M.; KOGIKA, M. M.; NETO, J. P. A. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1. ed. v. 2. Rio de Janeiro: Roca, 2015b. P. 1410-1415.

GIOVANINNI, L. H.; KOGIKA, M. M.; LUSTOZA, M. D.; RECHE JUNIOR, A. WIRTHL, V. A. B. F.; SIMOES, D. M. N.; COELHO, B. M. Serum intact parathyroid hormone levels in cats with chronic kidney disease. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 2, p. 229-235, 2013.

GLANTON, C. W.; HYPOLITE, I. O.; HSHIEH, P. B.; AGODOA, L. Y.; YUAN, C. M.; ABBOTT, K. C. Factors Associated with Improved Short Term Survival in Obese End Stage Renal Disease Patients. **Annals of Epidemiology**, v. 13, p. 136-143, 2003.

GUIMARÃES, L. L. B.; REIS, M. O.; HESSE, K. L.; BOABAID, F. M.; PAVARINI, S. P.; SONNE, L.; DRIEMEIER, D. Achados patológicos em caninos com displasia renal no Sul do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n. 12, p. 1227-1230, 2014.

HARJES, L. M.; PARKER, V. J.; DEMBEK, K.; YOUNG, G. S.; GIOVANINNI, L. H.; KOGIKA, M. M.; CHEW, D. J.; TORIBIO, R. E. Fibroblast Growth Factor-23 Concentration in Dogs with Chronic Kidney Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, p. 784-790, 2017.

INKELMANN, M. A.; KOMMERS, G. D.; TROST, M. E.; BARROS, C. S. L.; FIGHERA, R. A.; IRIGOYEN, L. F.; SILVEIRA, I. P. Lesões do sistema urinário em 1.063 cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 8, p. 761-771, 2012.

IRIS. IRIS Staging of CKD. 2017. Disponível em: <<http://www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html>>. Acesso em: 02 de out. 2018.

IRIS; LITTMAN, M. P.; DAMINET, S.; GRAUER, G. F.; LEES, G. E.; VAN DONGEN, A. M. Consensus Recommendations for the Diagnostic Investigation of Dogs with Suspected Glomerular Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, p. 19-26, 2013a.

IRIS; BROWN, S.; ELLIOTT, J.; FRANCEY, T.; POLZIN, D.; VADEN, S. Consensus Recommendations for Standard Therapy of Glomerular Disease in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, p. 27-43, 2013b.

JACOB, F.; POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; ALLEN, T. A.; KIRK, C. A.; NEATON, J. D.; LEKCHAROENSUK, C.; SWANSON, L. L. Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic renal failure in dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 220, n. 8, p. 1163-1170, 2002.

JACOB, F.; POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; NEATON, J. D.; LEKCHAROENSUK, C.; ALLEN, T. A.; KIRK, C. A.; SWANSON, L. L. Association between initial systolic blood pressure and risk of developing a uremic crisis or of dying in dogs with chronic renal failure. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 222, n. 3, p. 322-329, 2003.

JEPSON, R. E.; ELLIOTT, J.; BRODBELT, D.; SYME, H. M. Effect of Control of Systolic Blood Pressure on Survival in Cats with Systemic Hypertension. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, p. 402-409, 2007.

JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. Depósitos minerais e pigmentos. In: _____. **Patologia Veterinária**. 6 ed. Barueri: Manole, 2000. P. 63-86.

JUNIOR, J. E. R. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 16, n. 3, p. 1-3, 2004. Supplement.

KALANTAR-ZADEH, K.; STREJA, E.; KOVESDY, C. P.; OREOPOULOS, A.; NOORI, N.; JING, J.; NISSENSON, A. R.; KRISHNAN, M.; KOPPLE, J. D.; MEHROTRA, R.; ANKER, S. D. The Obesity Paradox and Mortality Associated With Surrogates of Body Size and Muscle Mass in Patients Receiving Hemodialysis. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 85, n. 11, p. 991-1001, 2010.

KEPPIE, N.; NELSON, N.; ROSENSTEIN, D. Imaging Diagnosis: Mineralization of the Aorta, Celiac and Cranial Mesenteric Arteries in a Cat with Chronic Renal Failure. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 47, n. 1, p. 69-71, 2005.

KILPATRICK, S.; GOW, A. G.; EVANS, H.; MELLANBY, R. J. Adrenocorticotrophic hormone causes an increase in cortisol, but not parathyroid hormone, in dogs. **Research in Veterinary Science**, v. 98, p. 13-15, 2015.

KOGIKA, M. M.; WAKI, M. F.; MARTORELLI, C. R. Doença Renal Crônica. In: JERICÓ, M. M.; KOGIKA, M. M.; NETO, J. P. A. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1. ed. v. 2. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. P. 1394-1409.

KUMAR, V.; KUMAR, A.; VARSHNEY, A. C. Ultrasonographic Imaging for Structural Characterization of Renal Affections and Diagnosis of Associated Chronic Renal Failure in 10 Dogs. **International Scholarly Research Network Veterinary Science**, p. 1-11, 2011.

LAFLAMME, D. P. Development and validation of a body condition score system for dogs: a clinical tool. **Canine Practice**, v. 22, n. 3, p. 10-15, 1997.

LANGSTON, C. Managing fluid and electrolyte disorders in renal failure. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 38, p.677–697, 2008.

LAZARETTI, P.; KOGIKA, M. M.; HAGIWARA, M. K.; LUSTOZA, M. D.; MIRANDOLA, R. M. S. Concentração sérica de paratormônio intacto em cães com insuficiência renal crônica. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 58, n. 4, p. 489-494, 2006.

LIPPI, I.; GUIDI, G.; MARCHETTI, V.; TOGNETTI, R.; MEUCCI, V. Prognostic role of the product of serum calcium and phosphorus concentrations in dogs with chronic kidney disease: 31 cases (2008–2010). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 245, n. 10, p. 1135-1140, 2014.

LORR, J. DE; DAMINET, S.; SMETS, P.; MADDENS, B; MEYER, E. Urinary Biomarkers for Acute Kidney Injury in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, p. 998-1010, 2013.

MACDOUGALL, I. C. Role of uremic toxins in exacerbating anemia in renal failure. **Kidney International**, v. 59, n. 78, p. 67-72, 2001.

MACHADO, G. A. C.; PEIXOTO, T. C.; FONTES, T. N. ; LARANJEIRAS, D. F.; LIMA, A. E. S.; PINTO, M. P. R.; RIBEIRO, L. S. Frequência de dermatopatias tumorais em cães da cidade de Salvador, Bahia (2007-2016). **Pesquisa Veterinária Brasileira** (online), 2018.

MACHADO, K. K.; KATZ, A.; BUYSE, M.; SAAD, E. D. Sobrevida global e outros desfechos clínicos em câncer de mama: situação atual e controvérsias. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 5, p. 493-516, 2010.

MARTINEZ, P. P.; CARVALHO, M. B. Participação da excreção renal de cálcio, fósforo, sódio e potássio na homeostase em cães saudáveis e cães com doença renal crônica. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 10, p. 868-876, 2010.

MAXIE, M. G.; ROBINSON, W. F. Cardiovascular system. In: MAXIE, M. GRANT. **Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals**. 5 ed. V. 3. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2007. P. 2-105.

MCGROTTY, Y. Diagnosis and management of chronic kidney disease in dogs and cats. **Companion Animal Practice**, v. 30, p. 502-507, 2008.

MCLELAND, S. M.; LUNN, K. F.; DUNCAN, C. G.; REFSAL, K. R.; QUIMBY, J. M. Relationship among Serum Creatinine, Serum Gastrin, Calciumphosphorus Product, and Uremic Gastropathy in Cats with Chronic Kidney Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, p. 827-837, 2014.

MICHELL, A. R. Longevity of British breeds of dog and its relationships with sex, size, cardiovascular variables and disease. **The Veterinary Record**, v. 145, p. 625-629, 1999.

MUKAKA, M. M. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. **Malawi Medical Journal**, v. 24, p. 69-71, 2012.

MYERS, R. K.; MCGAVIN, M. D. Respostas celulares e teciduais à lesão. In: MCGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F. **Bases da Patologia Veterinária**. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. P. 1-62.

NABITY, M. B.; LEES, G. E.; BOGGESS, M. M.; YERRAMILI, M.; OBARE, E.; YERRAMILI, M.; RAKITIN, A.; AGUIAR, J.; RELFORD, R. Symmetric Dimethylarginine Assay Validation, Stability, and Evaluation as a Marker for the Early Detection of Chronic Kidney Disease in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, p. 1036-1044, 2015.

NEWMAN, S. J. O Sistema Urinário. In: ZACHARY, J. F.; MCGAVIN, M. D. **Bases da Patologia em Veterinária**. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. P. 592-662.

NOTOMI, M. K.; KOGIKA, M. M.; IKESAKI, J. Y. H.; MONTEIRO, P. R. G.; MARQUESI, M. L. Estudo retrospectivo de casos de insuficiência renal crônica em cães no período de 1999 a 2002. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 43, p. 12-22, 2006. Supplement.

O'BRIEN, T. D.; OSBORNE, C. A.; YANO, B. L.; BARNES, D. M. Clinicopathologic manifestations of progressive renal disease in Lhasa Apso and Shih Tzu dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, n. 180, p.658-664, 1982.

O'NEILL, D. G.; ELLIOTT, J.; CHURCH, D. B.; MCGREEVY, P. D.; THOMSON, P. C.; BRODBELT, D. C. Chronic Kidney Disease in Dogs in UK Veterinary Practices: Prevalence, Risk Factors, and Survival. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, p. 814-821, 2013.

PARKER, V. J.; FREEMAN, L. M. Association between Body Condition and Survival in Dogs with Acquired Chronic Kidney Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, p. 1306-1311, 2011.

PEIXOTO, P. V.; KLEM, M. A. P.; FRANÇA, T. N.; NOGUEIRA, V. A. Hipervitaminose D em animais. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 7, p. 573-594, 2012.

PELANDER, L.; LJUNGVALL, I.; EGENVALL, A.; SYME, H.; ELLIOT, J.; HAGGSTROM, J. Incidence of and mortality from kidney disease in over 600,000 insured Swedish dogs. **Veterinary Record**, 2015.

PETERS, R. M.; GOLDSTEIN, R. E.; ERB, H. N.; NJAA, B. L. Histopathologic features of canine uremic gastropathy: a retrospective study. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 19, p. 315-320, 2005.

POLZIN, D. J. Chronic kidney disease. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. St. Louis: Elsevier Saunders, 2005. P. 1756-1785.

POLZIN, D. J. Diagnosing & staging kidney disease in dogs and cats, 2008. Disponível em: <www.chicagovma.org/wp-content/uploads/2014/06/Nephrology-2008.pdf>. Acesso em: 03 out. 2018.

POLZIN, D. J. Chronic Kidney Disease in Small Animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 41, p. 15-30, 2011.

POLZIN, D. J. Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 23, n. 2, p. 205-215, 2013.

PROSPERO, J. D.; BAPTISTA, P. P. R. I.; AMARY, M. F. C.; SANTOS, P. P. C. Paratireóides: estrutura, funções e patologia. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 17, n. 2, p. 53-57, 2008.

QUEIROZ, Layla Livia. **Abordagem diagnóstica e terapêutica de cães com doença renal crônica com ênfase na hiperfosfatemia**. 2015. 86 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Federal de Goiás, Goiânia – Goiás.

RODRIGUEZ, M.; LORENZO, V. Parathyroid Hormone, A Uremic Toxin. **Seminars in Dialysis**, v. 22, n. 4, p. 363-368, 2009.

SANTOS, J. A. Aparelho urinário. In: _____. **Patologia Especial dos Animais Domésticos**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1979. P. 47-80.

SCHENCK, P. A.; CHEW, D. J.; NAGODE, L. A.; ROSOL, T. J. Distúrbios Relacionados ao Cálcio: Hiper e Hipocalcemia. In: DIBARTOLA, S. P. **Anormalidades de Fluidos, Eletrólitos e Equilíbrio ácido-básico na Clínica de Pequenos Animais**. 3 ed. São Paulo: Roca, 2007. P. 115-183.

SCHLIEPER, G.; ARETZ, A.; VERBERCKMOES, S. C.; KRUGER, T.; BEHETS, G. J.; GHADIMI, R.; WEIRICH, T. E.; ROHRMANN, D.; LANGER, S.; TORDOIR, J. H.; AMANN, K.; WESTENFELD, R.; BRANDENBURG, V. M.; D'HAESE, P. C.; MAYER, J.; KETTELER, M.; MCKEE, M. D.; FLOEGE, J. Ultrastructural Analysis of Vascular Calcifications in Uremia. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 21, p. 689-696, 2010.

SEGEV, G.; KASS, P. H.; FRANCEY, T.; COWGILL, L. D. A novel clinical scoring system for outcome prediction in dogs with acute kidney injury managed by hemodialysis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 2, p. 301-308, 2008.

SEGEV, G.; MELTZER, H.; SHIPOV, A. Does secondary renal osteopathy exist in companion animals? **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 46, p. 1151-1162, 2016.

SERAKIDES, R. Sistema urinário. In: SANTOS, R. L.; ALESSI, A. C. **Patologia Veterinária**. São Paulo: Roca, 2011a. P. 291-336.

SERAKIDES, R. Ossos e articulações. In: SANTOS, R. L.; ALESSI, A. C. **Patologia Veterinária**. São Paulo: Roca, 2011b. P. 647-696.

SHARIF-ASKARI, F. S.; SULAIMAN, S. A. S.; SHARIF-ASKARI, N. S.; HUSSAIN, A. A. S. Development of an Adverse Drug Reaction Risk Assessment Score among Hospitalized Patients with Chronic Kidney Disease. **Plos One**, v. 9, n. 4, p. 1-8, 2014.

SILVEIRA, I. P.; INKELMANN, M. A.; TOCHETTO, C.; ROSA, F. B.; FIGHERA, R. A.; IRIGOYEN, L. F.; KOMMERS, G. D. Epidemiologia e distribuição de lesões extrarrenais de uremia em 161 cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 35, n. 4, p. 562-568, 2015.

SLATOPOLSKY, E.; CAGLAR, S.; GRADOWSKA, L.; CANTERBURY, J.; REISS, E.; BRICKER, N. S. On the prevention of secondary hyperparathyroidism in experimental chronic renal disease using “proportional reduction” of dietary phosphorus intake. **Kidney International**, v. 2, p. 147-151, 1972.

SMETS, P. M. Y.; MEYER, E.; MADDENS, B. E. J.; DUCHATEAU, L.; DAMINET, S. Urinary Markers in Healthy Young and Aged Dogs and Dogs with Chronic Kidney Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, p. 65-72, 2010.

SYME, H. M.; MARKWELL, P. J.; PFEIFFER, D.; ELLIOTT, J. Survival of Cats with Naturally Occurring Chronic Renal Failure Is Related to Severity of Proteinuria. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, p. 528-535, 2006.

TAAL, M. W.; BRENNER, B. M. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: Developing renal risk scores. **Kidney International**, v. 70, p. 1694-1705, 2006.

TANGRI, N.; STEVENS, L. A.; GRIFFITH, J.; TIGHIOUART, H.; DJURDJEV, O.; NAIMARK, D.; LEVIN, A.; LEVEY, A. S. A Predictive Model for Progression of Chronic Kidney Disease to Kidney Failure. **American Medical Association**, v. 305, n. 15, p. 1553-1559, 2011.

THABUT, D.; MASSARD, J.; GANGLOFF, A.; CARBONELL, N.; FRANCOZ, C.; NGUYEN-KHAC, E.; DUHAMEL, C.; LEBREC, D.; POYNARD, T.; MOREAU, R. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. **Hepatology**, v. 46, n. 6, p. 1872-1882, 2007.

TORRES, M. M.; CRUZ, F. A. C. S.; SILVA, E. P.; POLETTO, D.; CAYUELA, M. A. A.; MENDONÇA, A. J.; ALMEIDA, A. B. P. F.; SOUSA, V. R. F. Relation between anaemia and bone marrow features and serum erythropoietin in dogs with chronic kidney disease. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 37, n. 6, p. 598-602, 2017.

VALENCIA, C. A. R.; ARANGO, J. V. A. Vitamin D (25(OH)D) in patients with chronic kidney disease stages 2-5. **Colombia Medica**, v. 47, n. 3, p. 160-166, 2015.

VANHOLDER, R.; SMET, R. DE; GLORIEUX, G.; ARGILES, A.; BAURMEISTER, U.; BRUNET, P.; CLARK, W.; COHEN, G.; DEYN, P. P. DE; DEPPISCH, R.; DESCAMPS-LATSCHA, B.; HENLE, T.; JORRES, A.; LEMKE, H. D.; MASSY, Z. A.; PASSLICK-DEETJEN, J.; RODRIGUEZ, M.; STEGMAYR, B.; STENVINKEL, P.; TETTA, C.; WANNER, C.; ZIDEL, W. Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability. **Kidney International**, v. 63, p. 1934-1943, 2003.

VLEET J. F. V.; FERRANS, V. J. Sistema cardiovascular. In: MCGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F. **Bases da Patologia em Veterinária**. 4 ed. Elsevier: Rio de Janeiro, 2009. P. 559- 614.

WAKI, M. F.; MARTORELLI, C. R.; MOSKO, P. E.; KOGIKA, M. M. Classificação em estágios da doença renal crônica em cães e gatos - abordagem clínica, laboratorial e terapêutica. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 40, n. 10, p. 2226-2234, 2010.

WARLAND, J.; SKELLY, B.; KNUDSEN, C.; HERRTAGE, M. Apparent Resolution of Canine Primary Hypoparathyroidism with Immunosuppressive Treatment. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, p. 400-404, 2015.

WEETH, L. P. Other Risks/Possible Benefits of Obesity. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 46, n. 5, p. 843-853, 2016.

WEISS, D. J.; WARDROP, J. K. **Schalm's Veterinary Hematology**, Iowa: Wiley-Blackwell, 2010.

WERNER, P. R. Acúmulos ou deposições de substâncias. In: _____. **Patologia Geral Veterinária Aplicada**. São Paulo: Roca, 2011. P. 103-144.

WINTER, D. E. A.; ALVES, A. G.; GUIDO, R. C. GAMA, M. C. F. L. R.; TEIXEIRA, T. P.; MILAGRES, M. V. Sobrevida e fatores de risco de mortalidade em pacientes sob hemodiálise. **HU Revista**, v. 42, n. 4, p. 267-275, 2016.

APÊNDICE A – Aprovação do Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEUA).



Universidade Federal da Bahia
 Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia
 Comissão de Ética no Uso de Animais
 Av. Ademar de Barros, 500 - Ondina-40170-110 Salvador-BA
 Fone: (071) 3283-6701/6702/6718
 E-mail: ecmev@ufba.br

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Avaliação dos níveis de paratormônio intacto, calcitriol, cálcio e fósforo em cães com DRC e sua correlação com distúrbios de mineralização", registrada com o nº 75/2016, sob a responsabilidade de Prof. Tiago da Cunha Peixoto, e que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino), encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da Escola de Medicina Veterinária da Universidade Federal da Bahia, em reunião de 20.02.2017.

Finalidade	() Ensino/Treinamento (X) Pesquisa científica
Vigência da autorização	20/04/2017 à 20/10/2018
Espécie/linhagem/raça	<i>Canis familiaris</i> (Cão)
Nº de animais	20
Peso/Idade	2 à 30 Kg / Indeterminada
Sexo	Ambos
Origem	Animais oriundos do atendimento de rotina no Hospital Veterinário da UFBA.

Salvador, 20/02/2017.


 Prof. Claudio de Oliveira Romão
 Coordenador CEUA/EMEVS-UFBA

APÊNDICE B – Termos de consentimento livre e esclarecido para inclusão dos animais no projeto e utilização de materiais biológicos.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
ESCOLA DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL DOS TRÓPICOS
Área de concentração - Saúde Animal
Linha de Pesquisa – Patologia, Clínica e Cirurgia

Termo de Consentimento

Termo de consentimento dos proprietários dos cães para inclusão dos animais no projeto.

DISSERTAÇÃO: Avaliação dos níveis de paratormônio intacto, calcitriol, cálcio e fósforo em cães com DRC e sua correlação com distúrbios de mineralização

Responsável: Paula Gabriela da Silva Cardoso

Eu, _____, residente a _____, proprietário (a) do canino _____, do sexo _____, da raça _____, de pelagem _____, idade _____, autorizo a inclusão do meu animal no estudo acima mencionado.

Estou ciente de que a inclusão do meu animal no estudo não implica em isenção dos valores da consulta e exames solicitados pelo médico veterinário do meu animal nesse estabelecimento.

Estou ciente de que não terei acesso aos resultados obtidos através deste projeto e não serão emitidos laudos das dosagens realizadas, e de que, os dados do meu animal podem ser excluídos deste trabalho a critério da responsável.

Salvador, ____ de _____ de 201_.

Assinatura



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
ESCOLA DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL DOS TRÓPICOS
Área de concentração - Saúde Animal
Linha de Pesquisa – Patologia, Clínica e Cirurgia**

DISSERTAÇÃO: Avaliação dos níveis de paratormônio intacto, calcitriol, cálcio e fósforo em cães com DRC e sua correlação com distúrbios de mineralização

Responsável: Paula Gabriela da Silva Cardoso

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Autorizo ao Hospital de Medicina Veterinária Professor Renato Medeiros Netto da Universidade Federal da Bahia (UFBA), a utilização de materiais biológicos, dados e imagens obtidos do animal _____, da espécie _____, raça _____, sexo _____, idade _____, para fins de pesquisa, ensino e extensão.

Nome do Proprietário: _____

Nº de identidade: _____

Salvador, ____ de _____ de 201_.

Assinatura

APÊNDICE C - Ficha de identificação do animal.

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
ESCOLA DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL DOS TRÓPICOS
Área de concentração - Saúde Animal
Linha de Pesquisa – Patologia, Clínica e Cirurgia

DISSERTAÇÃO: Avaliação dos níveis de paratormônio intacto, calcitriol, cálcio e fósforo em cães com DRC e sua correlação com distúrbios de mineralização

Responsável: Paula Gabriela da Silva Cardoso

Ficha de Identificação do Animal

Registro:

Proprietário:

Tel:

Endereço:

Cel:

Nome:

Raça:

Peso:

Sexo: M F MC FC

Data:

Pelagem:

Escore Corporal:

Idade:

Crítérios de exclusão

- Obstrução do trato urinário (azotemia pós-renal exclusiva), hiperparatireoidismo primário ou nutricional, hipoparatiroidismo, hipercortisolismo, intoxicações, neoplasias, hipercalcemia da malignidade (paraneoplásica) e DRC não azotêmicos.

Histórico e Anamnese

Apatia/Letargia?	Sim	Não
Hiporexia?	Sim	Não
Anorexia?	Sim	Não
Perda de peso?	Sim	Não
Náuseas?	Sim	Não
Vômitos?	Sim	Não
Diarréia?	Sim	Não
Melena?	Sim	Não
Hematoquezia?	Sim	Não
Constipação?	Sim	Não
Polidipsia?	Sim	Não
Poliúria?	Sim	Não
Aumento de volume na face (“inchaço”)?	Sim	Não
Fraturas?	Sim	Não
Convulsões?	Sim	Não

Exame clínico

Hálito Urêmico?	Sim	Não	
Estomatite/ Úlcera bucal?	Sim	Não	
Sopro?	Sim	Não	
Arritmias?	Sim	Não	
Desidratação?	Sim	Não	D:_____
Magro/ Caquético?	Sim	Não	
Atrofia muscular?	Sim	Não	
Tremores?	Sim	Não	
Fraqueza/Desequilíbrio de ambulação?	Sim	Não	
Vasos ingurgitados (OU)?	Sim	Não	
Cegueira?	Sim	Não	
Estupor/Coma?	Sim	Não	

Exames hematológicos/bioquímicos/Dosagem de PTH e Calcitriol/USG

Eritrograma:

Hem: _____ Hb: _____ Ht: _____ VCM: _____ HGM: _____ CHCM: _____ Ret: _____

Uréia: _____

Uréia (2): _____ (Data: __/__/__)

Creatinina: _____

Creatinina (2): _____

Cálcio: _____

Fósforo: _____

Potássio: _____

PTH: _____

(Data: __/__/__)

Calcitriol: _____

Urinalise:

Densidade urinária: _____

Proteinúria: _____ Cilindrúria: _____ Células: _____

APÊNDICE D – Termo de consentimento livre e esclarecido para necropsia.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
ESCOLA DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL DOS TRÓPICOS
Área de concentração - Saúde Animal
Linha de Pesquisa – Patologia, Clínica e Cirurgia

DISSERTAÇÃO: Avaliação dos níveis de paratormônio intacto, calcitriol, cálcio e fósforo em cães com DRC e sua correlação com distúrbios de mineralização

Responsável: Paula Gabriela da Silva Cardoso

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO NECROPSIA

Pelo presente instrumento, eu, _____, portador do CPF/RG n° _____ residente à rua _____ n° _____, bairro _____ do município de _____, Estado _____, telefone _____; declaro ser proprietário e responsável pelo animal _____, espécie _____ sexo _____ pelagem _____, raça _____, idade _____ peso _____. Autorizo a realização do exame de necropsia e declaro ter sido informado (a) claramente sobre o procedimento de realização de necropsia do animal solicitado.

O exame de necropsia consiste na inspeção externa e na avaliação interna dos órgãos. Para maiores conclusões diagnósticas o Médico Veterinário pode precisar colher amostras dos órgãos para posterior exame histológico dos tecidos. Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo Médico Veterinário Responsável. Neste mesmo ato, declaro estar ciente e concordo com todos os procedimentos necessários para a boa realização e conclusão do exame solicitado. Por fim, expresse minha concordância e é de livre e espontânea vontade que autorizo o procedimento de necropsia, assumindo a responsabilidade e os eventuais riscos decorrentes.

Salvador, ____ de _____ de 201_.

Assinatura

APÊNDICE E – Sinais clínicos verificados na anamnese e no exame físico de cães com doença renal crônica no G1, G2 e G3.

Sinais Clínicos	Cães – G1	Frequência (%)
Anamnese		
Poliúria/polidipsia	1, 4, 9, 15, 23, 24, 25, 31 e 40	60 (9/15)
Apatia	1, 2, 4, 23, 25 e 40	40 (6/15)
Emagrecimento	1, 9, 20, 23 e 24	33,3 (5/15)
Hiporexia/anorexia	1, 2, 4, 20 e 40	33,3 (5/15)
Náuseas	1, 2 e 40	20 (3/15)
Êmese	1 e 2	13,3 (2/15)
Constipação	2	6,7 (1/15)
Exame físico		
Desidratação	1, 2, 23, 24, 25, 27 e 31	46,7 (7/15)
Escore de condição corporal baixo/caquexia	1, 2, 20 e 23	26,7 (4/15)
Hálito urêmico	1, 2 e 4	20 (3/15)
Sopro da válvula mitral/tricúspide	4, 11 e 15	20 (3/15)
Estomatite/glossite ulcerativa	2	6,7 (1/15)
Fraqueza/Desequilíbrio de ambulação	1	6,7 (1/15)

Sinais clínicos	Cães – G2	Frequência (%)
Anamnese		
Hiporexia/anorexia	8, 13, 17, 19, 21, 29, 30, 32 e 37	90 (9/10)
Apatia	8, 13, 19, 21, 29, 30, 32 e 37	80 (8/10)
Poliúria/polidipsia	8, 17, 19, 22, 30, 32 e 37	70 (7/10)
Emagrecimento	8, 13, 17, 21, 29 e 30	60 (6/10)
Êmese	8, 13, 17, 29 e 37	50 (5/10)
Náuseas	8, 13, 17, 29 e 37	50 (5/10)
Diarreia	8, 13, 29 e 37	40 (4/10)
Constipação	17 e 19	20 (2/10)
Hematoquezia	13	10 (1/10)
Exame Físico		
Desidratação	8, 13, 17, 19, 21, 29, 32 e 37	80 (8/10)
Escore de condição corporal baixo/caquexia	8, 13, 17, 19, 21, 29 e 30	70 (7/10)
Fraqueza/Desequilíbrio de ambulação	8, 13, 21, 29, 30 e 37	60 (6/10)
Hálito urêmico	8, 17, 19 e 32	40 (4/10)
Tremores	21 e 32	20 (2/10)
Arritmias	8	10 (1/10)
Estomatite/glossite ulcerativa	17	10 (1/10)
Estupor/Coma	32	10 (1/10)
Sopro da válvula mitral/tricúspide	8	10 (1/10)

Sinais clínicos	Cães – G3	Frequência (%)
Anamnese		
Apatia	5, 6, 10, 12, 14, 16, 18, 26, 28, 33, 34, 36, 38 e 39	93,3 (14/15)
Hiporexia/anorexia	5, 6, 10, 12, 14, 16, 18, 26, 28, 33, 34, 36, 38 e 39	93,3 (14/15)
Poliúria/polidipsia	5, 6, 10, 12, 14, 16, 18, 26, 28, 33, 34, 36, 38 e 39	93,3 (14/15)
Emagrecimento	6, 10, 12, 14, 16, 18, 26, 28, 33, 34, 36, 38 e 39	86,6 (13/15)
Náuseas	5, 6, 10, 12, 14, 16, 18, 26, 33, 34, 36, 38 e 39	86,6 (13/15)
Êmese	5, 6, 12, 14, 16, 18, 26, 33, 34, 36, 38 e 39	80 (12/15)
Diarreia	12, 14, 16, 18, 26, 33, 34, e 38	53,3 (8/15)
Melena/hematoquezia	12, 14, 16, 18, 26, 34 e 38	46,7 (7/15)
Convulsões	33 e 38	13,3 (2/15)
Constipação	28	6,7 (1/15)
Osteodistrofia fibrosa	34	6,7 (1/15)
Exame Físico		
Desidratação	5, 6, 10, 12, 14, 16, 18, 26, 28, 33, 34, 36, 38 e 39	93,3 (14/15)
Escore de condição corporal baixo /caquexia	5, 6, 10, 12, 14, 16, 18, 26, 34, 36, 38 e 39	80 (12/15)
Fraqueza/Desequilíbrio de ambulação	5, 6, 12, 14, 16, 18, 26, 33, 34, 36, 38 e 39	80 (12/15)
Estomatite/glossite ulcerativa	12, 14, 16, 18, 26, 28, 33, 34, 36, 38 e 39	73,3 (11/15)
Hálito urêmico	14, 16, 18, 26, 33, 34, 36, 38, 39	60 (9/15)
Tremores	14, 16, 18, 26, 33, 36, 38 e 39	53,3 (8/15)
Sopro da válvula mitral/tricúspide	5, 12, 14, 26, 33 e 38	40 (6/15)
Estupor/Coma	12, 26, 34 e 38	26,6 (4/15)

APÊNDICE F – Dados referentes aos aspectos clínico-epidemiológicos e valores hematológicos dos cães com doença renal crônica.

CÃO	GRUPO	SEXO	RAÇA	IDADE	PESO	ECC	HEM	HB	HT	VCM	CHCM
1	G1	F	PITBULL	4	22	4	1.6	4.3	14	85,9	30,7
2	G1	M	SRD	15	10.8	3	1.3	3.7	13	78,9	31,1
3	G1	M	COCKER SPANIEL	8	7.8	6	5.9	13.5	40	67,7	33,8
4	G1	F	COCKER SPANIEL	16	11.7	7	3.82	9.3	28	73,3	33,2
5	G3	M	POODLE	10	14.2	3	1.91	4.1	11.9	62.3	34,5
6	G3	F	HUSKY SIBERI	10	16	2	3.84	9	27.6	71.9	32,6
7	G1	M	PINSCHER	9	6.1	7	6.6	15.1	46.5	70,5	32,5
8	G2	M	PINSCHER	15	2.1	1	3.48	8.2	24.1	69,3	34,0
9	G1	F	PINSCHER	1	4.3	5	3.9	8	25	64,1	32
10	G3	M	GALGO	4	20.5	1	3.6	8	24.6	67	32,5
11	G1	M	POODLE	12	5.7	6	7.6	18	54.2	70,9	33,2
12	G3	F	POODLE	11	7.3	4	3.35	7.3	23.1	69	31,6
13	G2	F	SRD	14	8.3	2	5.9	13.8	43	72,9	32,1
14	G3	F	SRD	16	15	1	5.14	10.6	34.6	67.3	30,6
15	G1	M	SRD	15	22.4	8	6.18	14.2	44.2	71,5	32,1
16	G3	M	COCKER SPANIEL	15	16.6	6	6.98	15.5	43.9	62.9	35,3
17	G2	M	ROTTWEILER	13	29.1	2	2.7	6.1	20.2	73,7	30,2
18	G3	M	PITBULL	10	19	4	4.56	10.8	31	68	34,8

19	G2	F	SRD	7	7.8	3	3.46	7.6	23.7	68,5	32,1
20	G1	F	SRD	3	6	3	2.95	6.8	20.9	70,8	32,5
21	G2	M	SHIHTZU	6	3.1	2	1.47	3.4	10	68,0	34,0
22	G2	M	SRD	6	9.2	5	8.87	20.6	60.4	68,1	34,1
23	G1	M	SRD	9	17	4	3.35	6.9	22.2	66,3	31,1
24	G1	F	SRD	11	15.3	5	8.09	16.2	50.4	62,3	32,1
25	G1	M	LABRADOR	14	32	6	5.49	11.7	36.6	66,7	32,0
26	G3	M	SCHNAUZER	13	7.1	3	2.06	4.8	13.9	67.5	34,5
27	G1	M	COCKER SPANIEL	11	11.5	5	6.49	15.3	46.1	71,0	33,2
28	G3	M	PITBULL	15	27	5	5.26	11.9	35.8	68.1	33,2
29	G2	M	PINSCHER	6	3.7	4	3.56	7.6	23.1	64,9	32,9
30	G2	M	DALMATA	7	24.5	3	3.87	9.3	27.2	70,3	34,2
31	G1	M	POODLE	14	5.5	7	8.4	18.5	56.7	67,5	32,6
32	G2	M	POODLE	16	3	4	1.56	3.6	10	68,6	33,6
33	G3	M	BEAGLE	11	12	6	4	10.2	30	74.8	30,8
34	G3	M	SRD	0.5	10.3	2	1.16	3.2	9	77.5	35,5
35	G3	M	PITBULL	15	22	2	1.69	4	13	76.9	30,8
36	G3	F	SRD	14	16	1			16		
37	G2	M	SHIHTZU	14	5	5	2	5.1	15	75	34
38	G3	M	SRD	12	5	1	2.8	6.91	21	75	32,9
39	G3	M	SRD	8	14.1	1	4.25	9.26	28	65.8	33,1

40	G1	F	SRD	8	6.2	1	1.2	3.1	7.8	65,0	39,7
----	----	---	-----	---	-----	---	-----	-----	-----	------	------

APÊNDICE G – Dados referentes à bioquímica sérica dos cães com doença renal crônica, por estágio da doença.

CÃO	GRUPO	SEXO	IDADE	UR	CREAT	Cai	Cac	P	PCF	K	Alb	Na	PTH
1	G1	F	4	112.6	1.7	3.69	10.38	5.2	53.976	3.8	1.92	142.1	49.2
2	G1	M	15	71.5	1.9	4.03	11.3	6.8	76.84	4.8	2.1	156.2	172.6
3	G1	M	8	28.7	1.6	2.65	10.98	4.9	53.802	4.6	1.89	146.9	73.4
4	G1	F	16	77.6	1.4	3.34	11.63	5.4	62.802	5.4	2.65	150.6	90.3
7	G1	M	9	118.3	1.5	3.12	11.1	3.8	42.18	3.8	2.53	148.5	62.5
9	G1	F	1	121.2	1.4	3.18	11.1	5.2	57.72	4.2	1.32	152	121.5
11	G1	M	12	68.2	1.6	3.93	11.65	3.6	41.94	5.1	2.91	147.7	27.8
15	G1	M	15	183.6	1.6	4.43	11.72	4.1	48.052	4.9	3.87	148.1	20.2
20	G1	F	3	131	2	2.47	11.79	7.7	90.783	4	2.13	139.4	199.6
23	G1	M	9	32.6	1.4	3.83	11.48	3.9	44.772	4.1	1.19	144.9	50.9
24	G1	F	11	56.7	1.8	4.47	12.03	5	60.15	4.7	2.35	151.1	80.8
25	G1	M	14	53.8	2	2.81	10.2	4.9	49.98	5.9	3.47	147.2	213.2
27	G1	M	11	45	1.7	3.66	10.92	4.4	48.048	4.2	2.88	148.4	67.5
31	G1	M	14	110	1.9	3.02	11.18	7	78.26	6.7	3.43	146.2	203.4
40	G1	F	8	302.2	1.9	3.6	10.7	10	107	4.4	1.12	146.2	102.8

CÃO	GRUPO	SEXO	IDADE	UR	CREAT	Cai	Cac	P	PCF	K	Alb	Na	PTH
8	G2	M	15	406	3.4	2.28	7.67	9.8	75.166	7.1	2.67	145.6	71.9
13	G2	F	14	138	3.1	2.99	11.62	5.6	65.072	3	1.85	173.1	26.2
17	G2	M	13	70,0	3.1	1.97	10.17	9.3	94.581	3,2	1.19	149.1	188.8
19	G2	F	7	176	2.5	1.93	12.03	10.8	129.924	3,0	1.9	148.5	238.7
21	G2	M	6	271	4.6	1.16	9.35	7	65.45	5.9	1.7	139.8	164.2
22	G2	M	6	91.7	3	3.78	11.24	2.8	31.472	4.5	3.47	156.8	15.4
29	G2	M	6	242.6	4.7	1.6	8.08	9.8	79.184	6,4	1.77	148.4	172.7
30	G2	M	7	64	2.6	4.24	13.11	4.9	64.239	3,1	2.13	145.8	79.5
32	G2	M	16	107	4	5.33	9.68	9	87.12	7.8	1.98	144.7	140.6
37	G2	M	14	184	4	1.23	8.34	11.7	97.578	5.3	2.43	149.4	356.2

CÃO	GRUPO	SEXO	IDADE	UR	CREAT	Cai	Cac	P	PCF	K	Alb	Na	PTH
5	G3	M	10	286	9.1	1.57	13.16	10.3	135.548	4.4	1.45	125.8	292.1
6	G3	F	10	238	6	2.32	13.58	12.2	165.676	4.6	2.95	141.6	493.3
10	G3	M	4	390.6	6.3	1.91	12.26	10.9	133.634	5.4	1.39	148	254.6
12	G3	F	11	623.5	13.5	2.28	9.71	25.5	247.605	5.7	2	159	520
14	G3	F	16	415	18.8	1.52	7.21	10.3	74.263	4.7	1.83	142.1	357.4
16	G3	M	15	314	7.8	1.17	11.3	18.1	204.53	3.3	2.46	129.6	781.2
18	G3	M	10	297	11.4	1.52	7.4	19.9	147.26	4	1.24	98.9	442.4
26	G3	M	13	646	14.2	2.63	9.51	24.8	235.848	6.9	2.38	150.1	862.3
28	G3	M	15	269	5.5	2.59	12.8	5.7	72.96	5.6	1.9	142.8	121.4
33	G3	M	11	532	13	2.39	8.33	27.4	228.242	5.6	1.75	149.2	1201
34	G3	M	0.5	260	7.3	1.31	5.51	24.4	134.444	5.9	2.39	141.8	929.9
35	G3	M	15	274	7.1	3.54	12.1	7	84.7	2.7	2.4	157.3	124.2
36	G3	F	14	327	7.9	2.2	9.06	17.4	157.644	2.6	1.59	149.7	466.6
38	G3	M	12	328.8	9.1	3.85	7.95	21.9	174.105	4	1.53	153.8	636.6
39	G3	M	8	482.5	9.4	1.62	8.52	27.1	230.892	3.6	1.78	136.1	786.5

APÊNDICE H – Dados referentes aos aspectos clínico-epidemiológicos e valores hematológicos dos cães do grupo controle.

CÃO	SEXO	RAÇA	IDADE	PESO	ECC	HEM	HB	HT	VCM	CHCM
C1	M	POODLE	8	5.3	6	9.07	17	58	63.9	29.3
C2	F	BULLDOG F.	8	15.8	7	6.97	13.9	48	68.9	28.9
C3	F	LABRADOR	6	35	7	6.72	13.7	42	62.5	32.6
C4	F	DASHCHUND	2	9.7	7	7.24	15	44	60.8	34.1
C5	F	SRD	1	9.8	5	7.74	16.1	48	62	33.5
C6	F	YORKSHIRE	3	2.2	5	8	15.6	45	56.3	34.7
C7	F	SRD	10	9.6	6	7.6	16.2	48	63.1	33.8
C8	M	LABRADOR	12	28	4	6.2	13.3	41	66.1	32.4

APÊNDICE I – Dados referentes à bioquímica sérica dos cães do grupo controle.

CÃO	SEXO	IDADE	UR	CREAT	Cai	Cac	P	PCF	K	Alb	Na
C1	M	8	20.1	0.4	4.62	9.0	5.3	47.7	3.3	3.41	179.7
C2	F	8	15.7	1.0	4.8	9.07	3.0	27.21	3.7	3.23	153.7
C3	F	6	25.1	1.1	5.31	9.77	3.2	31.26	4.5	2.83	156.0
C4	F	2	41.2	0.8	5.18	9.7	4.3	41.71	5.9	3.70	180.3
C5	F	1	41.0	1.0	4.98	10.02	5.0	50.1	5.1	3.47	191.0
C6	F	3	20.8	0.5	5.06	8.65	2.1	18.16	4.4	2.74	157.5
C7	F	10	27.5	1.0	5.43	10.01	2.5	25.02	7.0	3.13	178.4
C8	M	12	39.3	0.8	4.88	9.24	5.7	52.66	6.5	3.39	174.7

