

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

**AVALIAÇÃO MORFOFUNCIONAL DO RIM DE CÃES COM E
SEM NEFROPATIAS SUBMETIDOS A ANESTESIA**

Luma Tatiana Silva Castro
Orientadora Profa. Dra. Maria Clorinda Soares Fioravanti

GOIÂNIA
2016

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E

DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS (TEDE) NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

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

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

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Autor (a):	Luma Tatiana Silva Castro		
E-mail:	lumacastro@me.com		
Seu e-mail pode ser disponibilizado na página?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Vínculo empregatício do autor			
Agência de fomento:	CNPq	Sigla:	CNPq
País:	Brasil	UF:	GO CNPJ:
Título:	Avaliação morfofuncional do rim de cães com e sem nefropatias submetidos a anestesia		
Palavras-chave:	Canino, doença renal, doença renal crônica, função renal, hipotensão		
Título em outra língua:	Morfofuncional kidney evaluation in nephropathic and non-nephropathic dogs submitted to anesthesia		
Palavras-chave em outra língua:	Canine, acute kidney injury, chronic kidney injury, renal function, hypotension		
Área de concentração:	Patologia, Clínica e Cirurgia		
Data defesa: (dd/mm/aaaa)	02/03/2016		
Programa de Pós-Graduação:	PPGCA – Programa de Pós Graduação em Ciência Animal		
Orientador (a):	Maria Clorinda Soares Fioravanti		
E-mail:	mariaclorinda@gmail.com		
Co-orientador (a):*	Juan Carlos Duque Moreno e Celina Tie Nishimori Duque		
E-mail:	anestesiologia@yahoo.com.br		

*Necessita do CPF quando não constar no SisPG

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

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

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



Data: 06/ 04 / 2016

Assinatura do (a) autor (a)

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

LUMA TATIANA SILVA CASTRO

AVALIAÇÃO MORFOFUNCIONAL DO RIM DE CÃES COM E SEM NEFROPATIAS SUBMETIDOS A ANESTESIA

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

Área de Concentração:

Patologia, Clínica e Cirurgia Animal

Linha de Pesquisa:

Alterações clínicas, metabólicas e tóxicas dos animais e meios auxiliares de diagnóstico

Orientadora:

Prof^a Dr^a Maria Clorinda Soares Fioravanti - UFG

Comitê de Orientação:

Prof. Dr. Juan Carlos Duque Moreno - UFPR

Prof^a Dr^a Celina Tie Duque Moreno - PUCPR

GOIÂNIA
2016

Ficha catalográfica elaborada automaticamente
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob orientação do Sibi/UFG.

Castro, Luma Tatiana Silva

Avaliação morfofuncional do rim de cães com e sem nefropatia
submetidos a anestesia [manuscrito] / Luma Tatiana Silva Castro. -
2016.

xi, 66 f.

Orientador: Profa. Dra. Maria Clorinda Soares Fioravanti; co-orientadora Dra. Juan Carlos Duque Moreno; co-orientador Dr. Celina Tie Nishimori Duque.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Escola de Veterinária e Zootecnia (EVZ), Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Goiânia, 2016.

Bibliografia. Anexos.

Inclui abreviaturas, tabelas, lista de tabelas.

1. canino. 2. doença renal aguda. 3. doença renal crônica. 4. função renal. 5. hipotensão. I. Soares Fioravanti, Maria Clorinda, orient. II. Duque Moreno, Juan Carlos, co-orient. III. Título.

*Dedico aos meus pais, Cirlene e
Luiz por me amarem e
compreenderem os meus longos
momentos de ausência em casa.*

AGRADECIMENTOS

O agradecimento inicial direciona-se a esta entidade superior, que me motivou a continuar durante os percalços e me abasteceu de fé durante os meus momentos de dúvida. Ao Senhor, eu agradeço por me nutrir de perseverança e por conceder a glória de ver tanto esforço, finalmente, se materializar.

A minha orientadora, Profa. Maria Clorinda Soares Fioravanti, por ser o meu modelo durante a graduação e pós-graduação. Espelho-me em você para me tornar a profissional que almejo ser futuramente. Estendo o agradecimento aos meus co-orientadores, o Profs Drs. Juan Carlos Duque Moreno e a Celina Tie Nishimori Duque pelo aprendizado contínuo e a disposição em me orientar mesmo à distância. O meu carinho e eterna gratidão por estarem ao meu lado durante este desafio.

Aos colegas e à coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal que me incentivaram, torceram e pela troca de conhecimentos.

Aos amigos e companheiros de profissão, Prof. Paulo Henrique Jorge da Cunha, Dr. Apóstolo Ferreira Martins, Dra. Vilma Ferreira de Oliveira, Dra. Severiana Cândida Mendonça Cunha Carneiro, Dra. Patrícia Lorena da Silva Neves Guimarães e Profa. Ana Paula Iglesias Santin pelo empenho em me ajudar na obtenção de possíveis casos clínicos e pelo apoio profissional.

A todos os residentes do Hospital Veterinário da EVZ/UFG que não mediram esforços para ajudar nesta empreitada. Meus companheiros e amigos, eu agradeço de coração por me auxiliarem durante as colheitas de material e momentos cirúrgicos. Sem vocês, nada disso seria possível.

A toda equipe do Hospital Veterinário, recepção, tesouraria, laboratório, farmácia, limpeza, segurança e apoio técnico do centro cirúrgico, que sempre tinham uma palavra amiga a me oferecer e tornaram meus dias mais alegres. O meu agradecimento especial aos enfermeiros Edvalson da Costa e Adriana Rodrigues da Silva, que me acompanharam durante toda trajetória.

Aos membros da “Equipe Clorinda” composta pelas alunas da graduação Mariana Dall’Agnol e Marynis Santos, da Dra Maria Ivete Moura, da Médica Veterinária Rayane Henrique Santana da Silva e do Dr Gustavo Lage Costa, pelo auxílio na execução do projeto.

Aos amigos Maria Amélia Ramires, Rômulo Cecchini, Gláucia Guimarães, Camilla Rochelli, Natane Miquelante, Louise Mortate, Ludmilla Bombonate, André Fayad, Andréa Lage, família Cotrim, família Mercez e família Andrade pelas palavras de apoio, amizade e companheirismo.

Ao CNPq pela bolsa e fomento concedidos para realização deste projeto.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente e acreditaram.

Meus sinceros agradecimentos!

“A compaixão pelos animais está intimamente ligada a bondade de caráter, e quem é cruel com os animais não pode ser um bom homem”

Arthur Schopenhauer

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis”

José de Alencar

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 Morfofisiologia do néfron	16
2.1.1 Glomérulo	16
2.1.2 Túbulo contorcido proximal (TCP)	18
2.1.3 Alça de Henle	19
2.1.4 Túbulo contorcido distal (TCD)	20
2.2 Mecanismos de injúria renal	20
2.2.1 Injúria renal aguda (IRA)	20
2.2.3 Fatores predisponentes e causais do insulto renal relacionados a anestesia	23
2.2.4 Causas da injúria renal relacionada ao pós-operatório	25
2.3 Caracterização da injúria renal no paciente cirúrgico	27
2.3.1 Ferramentas diagnósticas para detecção da IRA	27
2.3.2 Ferramentas diagnósticas para detecção da DRC	30
3 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	32
3.1 Justificativa	32
3.2 Objetivos	32
4 MATERIAL E MÉTODOS	33
4.1 Animais e grupos experimentais	33
4.2 Procedimentos clínicos e momentos de avaliação	33
4.3 Protocolos anestésicos	34
4.4 Avaliações laboratoriais	35
4.5 Estabilização e acompanhamento dos nefropatas	36
4.6 Análise estatística	38
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
5.1 Avaliação hematológica	42
5.2 Bioquímica sérica	44
5.3 Bioquímica urinária	48
5.4 Exame de urina	51
5.5 Temperatura e hemogasometria	53
5.6 Anestesia e hipotensão	57
6 CONCLUSÕES	60
REFERÊNCIAS	61

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Tipo e quantidade de procedimentos cirúrgicos realizados nos cães do estudo.....	37
TABELA 2	Distribuição dos cães do grupo nefropata e grupo não nefropata de acordo com a faixa etária.....	38
TABELA 3	Eritrograma e plaquetograma dos cães do grupo controle e grupo nefropata, com valores de média, desvio padrão (Desv Pad) e coeficiente de variação (CV), nos diferentes momentos de avaliação.....	40
TABELA 4	Leucograma dos cães do grupo nefropata e grupo não nefropata com valores de média, desvio padrão (Desv Pad) e coeficiente de variação (CV).....	41
TABELA 5	Concentrações séricas de creatinina e ureia e a atividade sérica da ALT do grupo nefropata e grupo não nefropata, com valores de média, desvio padrão (Desv Pad) e coeficiente de variação (CV).....	43
TABELA 6	Proteína total, albumina e globulina do grupo nefropata e grupo não nefropata, com valores de média, desvio padrão (Desv Pad) e coeficiente de variação (CV).....	44
TABELA 7	Razão da PU/CU e GGT urinária do grupo nefropata e grupo não nefropata, com valores de média, desvio padrão (Desv Pad) e coeficiente de variação (CV).....	45
TABELA 8	Excreção fracionada de sódio e potássio (%) do grupo nefropata e grupo não nefropata, com valores de média, desvio padrão (Desv Pad) e coeficiente de variação (CV).....	47
TABELA 9	Valores de pH e densidade urinária do grupo nefropata e grupo não nefropata, com indicação da média, desvio padrão (Desv Pad) e coeficiente de variação (CV).....	49
TABELA 10	Parâmetros de temperatura e hemogasometria do grupo nefropata e grupo não nefropata, com valores de média, desvio padrão (Desv Pad) e coeficiente de variação (CV).....	51
TABELA 11	Eletrólitos sanguíneos avaliados por meio de hemogasometria do grupo nefropata e grupo não nefropata, com valores de média, desvio padrão (Desv Pad) e coeficiente de variação (CV).....	54

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AINEs -	Anti-inflamatórios não esteroidais
ALT -	Alanina aminotransferase
ATP	Trifosfato de adenosina
BE	Déficit de base
CAM	Concentração alveolar mínima
COX	Ciclooxigenases
CV	Coeficiente de variação
Da	Daltons
Desv PAd	Desvio padrão
DRC	Doença renal crônica
DU	Débito urinário
EDTA	Etilenodiaminotetracetato
EF	Excreção fracionada
FSR	Fluxo sanguíneo renal
GNN	Grupo não nefropata
GGT u	Gama glutamiltransferase urinária
GN	Grupo nefropata
HCO ₃	Bicarbonato
IM	Intramuscular
IRA	Injúria renal aguda
IRIS	<i>International Renal Interest Society</i>
IV	Intravenoso
MPA	Medicação pré-anestésica
PAS	Pressão arterial sistólica
pCO ₂ ,	Pressão parcial de gás carbônico
PFA	Proteínas de fase aguda
PGE ₂	Prostaglandinas E ₂
PGI ₂	Prostaciclina I ₂
pO ₂	Pressão parcial de oxigênio
PTH	Hormônio da paratireoide
Razão PU/CU	Razão proteína urinária e creatinina urinária
SaO ₂	Saturação de oxigênio
SRD	Sem raça definida
TCD	Túbulo contorcido distal
TCP	Túbulo contorcido proximal
TFG	Taxa de filtração glomerular
TPC	Tempo de preenchimento capilar
TRH	Hormônio liberador da tireotrofina
TSH	Hormônio estimulante da tireoide

RESUMO

Procedimentos anestésicos podem contribuir para a disfunção renal no paciente hígido ou mesmo agravar a injúria do nefropata. Na medicina veterinária, há um déficit de literatura sobre a temática relacionando lesão renal decorrente da anestesia e monitorização destes animais, uma vez que o acompanhamento no pós-operatório, na maioria das vezes, não é realizado. O estudo objetivou avaliar a morfofuncionalidade do rim em 23 cães submetidos a cirurgia atendidos no Hospital Veterinário da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás. Exames clínicos e laboratoriais foram feitos para determinação do perfil renal dos pacientes e, posteriormente, determinar se os mesmos seriam incluídos no grupo nefropata ou no grupo não nefropata. Exames de bioquímica sérica e urinária, exame de urina, razão PU/CU, hemogasometria, hemograma e excreção fracionada de sódio e potássio foram procedidos. Os pacientes foram monitorizados com mensurações dos parâmetros clínicos e laboratoriais anterior ao procedimento, ao final da cirurgia, com dois dias, sete, 28 e 90 dias. Constatou-se que cães sem evidência clínica e laboratorial de nefropatia e submetidos a condições adequadas de pré, trans e pós-operatório houve lesão tubular secundária a anestesia foi transitória e em poucos pacientes (23%). Cães nefropatas estabilizados e submetidos protocolos diferenciados no pré, trans e pós-operatório, não apresentaram indicativo de lesão tubular secundária a anestesia. Na cirurgia, os cães nefropatas (30%) submetidos a protocolos anestésicos sem acepromazina, apresentam menor ocorrência de hipotensão que os não nefropatas (54%), submetidos a protocolos anestésicos com acepromazina. Hipotensão anestésica afeta a integridade renal de forma transitória.

Palavras-chave: canino, doença renal aguda, doença renal crônica, função renal, hipotensão.

ABSTRACT

Morfofunctional kidney evaluation in nephropathic and non-nephropathic dogs submitted to anesthesia

Surgeries and anesthesia performed on dogs could cause kidney injury or worsen their renal functions if they are already sick. There is a literature gap in studies discussing post-surgery monitoring and its effects. This study aimed to evaluate dogs who undergone surgeries, in animals considered healthy and in those who had any renal alterations before surgery to evaluate if they developed any renal impairment due to surgery and anesthesia. Dogs were monitored and evaluated before and after surgeries in order to detect if they had any renal injury due to surgery or post-operative procedures. Evaluation took place right after the surgery and after certain time range from the surgery (Two, Seven, 28 and 90 days). Blood and Urine samples were drawn from the dogs to better classify them as healthy or having kidney injury. Consequently, hematological, urinary and blood gases profiles were proceeded. Few dogs with normal renal function that were submitted to surgery had transitory renal injury (23%). Nephropathic dogs that received specific therapy for renal protection did not presented tubular lesion due to surgery. Hypotension occurred in nephropathic dogs despite the use of non-hypotensive drug therapy but in a low frequency and had brief renal impairment. Anesthesia induced hypotension in non nephropathic dogs (54%) for the usage of hypotensive drug therapy.

Keywords: canine, acute kidney injury, chronic kidney injury, renal function, hypotension.

1 INTRODUÇÃO

Os rins desempenham várias funções como a filtração sanguínea, secreção hormonal e controle homeostático de fluidos e eletrólitos e a sua unidade funcional e estrutural é o néfron.

Os procedimentos cirúrgicos e a utilização de anestésicos podem afetar a integridade dos néfrons. Anestésicos e fármacos utilizados na cirurgia podem desencadear hipotensão e processos isquêmicos ou nefrotóxicos¹, que diminuem o fluxo sanguíneo renal (FSR), podendo reduzir a taxa de filtração glomerular (TFG)², ao ponto de produzir injúria renal aguda (IRA). Por definição, a IRA é a redução súbita e sustentada da filtração glomerular. Como principal consequência deste insulto ao parênquima, principalmente aos túbulos renais, há acúmulo de substâncias nitrogenadas, como ureia e creatinina, no plasma, ocasionando a azotemia³.

O paciente cirúrgico está exposto ao risco de desenvolver um processo agudo, quando hígido, ou agravar uma condição de nefropatia pré-existente, também chamada doença renal crônica (DRC). Conceitualmente, DRC caracteriza-se pela perda funcional de pelo menos 75% dos néfrons de forma irreversível. Há atrofia do parênquima, substituição por tecido fibroso e hipertrofia dos néfrons⁴. Neste caso, o doente renal crônico (DRC), quando submetido a uma cirurgia, pode ser exposto a uma nova injúria, que pode aumentar o número de néfrons afuncionais e agravar o quadro clínico.

Exames laboratoriais do sanguíneos e urinários são capazes de determinar a condição do paciente cirúrgico, identificando possíveis alterações renais. Em relação a DRC, há 95 anos a creatinina sérica é considerada a melhor ferramenta para diagnóstico da doença renal, sendo amplamente utilizada na rotina clínica. Entretanto, a creatinina apresenta limitada aplicação para a detecção de danos renais de caráter agudo^{5,6} ou de fases iniciais da doença renal crônica⁷. Novas ferramentas têm surgido com intuito de identificar injúrias de caráter agudo, entre elas, a quantificação da gama glutamiltransferase (GGT) urinária, indicativo de lesões na borda em escova dos túbulos contorcidos proximais, sendo considerada ferramenta diagnóstica para identificação de lesão ou disfunção tubular renal na IRA⁸.

A monitorização do paciente no trans e pós-cirúrgico para a determinação da relação entre injúria renal e os procedimentos cirúrgicos, tem sido pouco estudada no âmbito da veterinária. Esse tipo de acompanhamento é extremamente importante para a prevenção

do agravamento de uma DRC pré-existente, como também para garantir o tratamento daqueles animais que desenvolveram algum tipo de IRA. Para gerar informações que ajudem a preencher esta lacuna, cães saudáveis e nefropatas, que foram submetidos à cirurgia e, conseqüentemente a anestesia, foram monitorizados a longo prazo, de modo a avaliar a gravidade e a perpetuação de algum tipo de comprometimento renal decorrente ou agravado pelo procedimento cirúrgico e anestésico.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A unidade funcional do rim é o néfron, formado pelo glomérulo, que serve como a unidade de filtração e os túbulos, responsáveis pela excreção e secreção. A capacidade funcional do rim depende do fluxo sanguíneo através do órgão e da sua integridade morfológica⁹.

2.1 Morfofisiologia do néfron

Os rins dos mamíferos possuem dezenas de milhares de néfrons (Figura 1), cuja estrutura geral é semelhante em todas as espécies¹⁰. No entanto, o número de néfrons por rim varia com o tamanho e espécie animal. Felinos de tamanho médio podem ter 200.000 néfrons por rim; caninos de porte médio possuem, de 500.000¹¹ a 700.000¹²; ovelhas, suínos e humanos têm cerca de um milhão/rim e bovinos cerca de 4 milhões¹¹. Um néfron mede, em média, 32,5mm¹³, sendo constituído por glomérulo ou corpúsculo renal; túbulo contorcido proximal; alça de Henle e túbulo distal¹⁴.

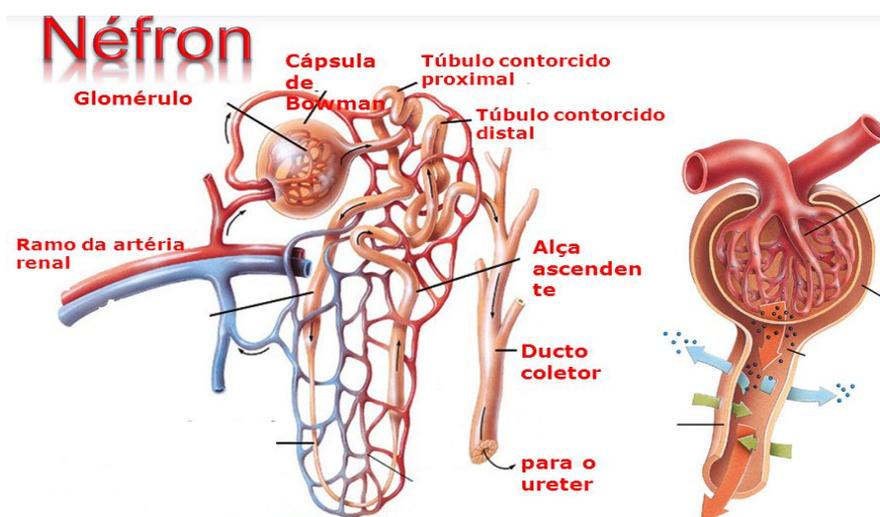


FIGURA 1 - Desenho esquemático do néfron com identificação de estruturas
Fonte: <http://slideplayer.com.br/slide/294400/>

2.1.1 Glomérulo

De aspecto globoso, o glomérulo possui um enovelado de capilares. O sangue entra em cada um dos rins por meio da artéria renal, que se ramifica em artérias interlobares, artérias arqueadas, artérias interlobulares e arteríolas aferentes que conduzem o sangue para os capilares glomerulares, nos quais se inicia o processo de filtração de líquido e solutos⁹.

O retorno à circulação inicia-se por meio da arteríola eferente que conduz o sangue já filtrado aos capilares peritubulares, que circundam os túbulos renais. Esta segunda rede de capilares conduz o sangue para os vasos do sistema venoso, saindo por meio da veia renal^{9,15}.

Microscopicamente, o glomérulo é composto pelo endotélio, membrana basal e células epiteliais especializadas, denominadas podócitos, que tem como principal função formar a barreira de filtração glomerular que seleciona macromoléculas por tipo, tamanho e carga¹⁶.

O processo de filtração glomerular é iniciado quando o ultrafiltrado passa entre o endotélio capilar glomerular, membrana basal e o epitélio visceral da cápsula de Bowman, até atingir o espaço urinário da cápsula de Bowman (epitélio parietal)¹⁷. Os capilares glomerulares filtram sob influência da perfusão dos capilares; pelo tamanho, configuração e carga das moléculas; pela arquitetura das paredes dos capilares glomerulares; pela carga negativa das sialoproteínas que revestem as células endoteliais e epiteliais viscerais, por permitirem a passagem das macromoléculas catiônicas e impedir a passagem das aniônicas. A membrana basal glomerular realiza a filtração ao impedir a passagem das macromoléculas sem carga e por meio de fendas nas membranas que impedem a passagem das moléculas menores¹⁸.

A composição do filtrado glomerular é semelhante ao plasma sanguíneo, contudo, proteínas são quase que totalmente ausentes, apenas 0,03% do filtrado⁹. O tamanho molecular das proteínas é considerado grande e, desta forma são excluídas do filtrado. Proteínas plasmáticas contendo 70.000 daltons (Da) de peso molecular, voltam imediatamente à circulação, por meio da permeabilidade seletiva. Proteínas menores, como a albumina (69.000 Da), são facilmente filtradas, porém, baseado em sua carga e configuração alostérica, estas também retornam à circulação¹⁹. Outro fator que também interfere na filtração glomerular é a repulsão eletrostática dos sítios aniônicos da membrana basal glomerular, que é carregada negativamente e promove repulsão em moléculas com carga similar controlando o fluxo dos diferentes eletrólitos²⁰.

Em condições fisiológicas, a taxa de filtração glomerular (TFG), que consiste da velocidade de filtração do plasma ao passar pelo glomérulo, é expressa em mililitros por minuto e, equivale a 20% do fluxo plasmático renal que se mantém constante⁹. Cães de porte médio com peso de 11 kg possuem 180 mL/minuto de TFG, o que significa dizer que é formado 45mL de filtrado glomerular por minuto e, ao final do dia, 64 L de filtrado glomerular é formado. Entretanto, os mecanismos de reabsorção atuam para a redução do

volume total do filtrado glomerular, resultando em, aproximadamente, 680 mL de urina em um período de 24 horas¹². O processo reabsortivo de solutos e água reduz progressivamente o volume do filtrado glomerular, assim que este deixa o glomérulo e passa para o túbulo contorcido proximal^{9,21}.

2.1.2 Túbulo contorcido proximal (TCP)

O TCP é a estrutura que se comunica com a porção final do espaço de Bowman e que dá passagem ao filtrado proveniente do glomérulo. O filtrado glomerular ao adentrar o TCP, transforma-se em filtrado tubular¹², visto que há a necessidade de reabsorver certas substâncias¹⁵. O filtrado glomerular possui em sua composição sódio, potássio, cálcio, magnésio, glicose, aminoácidos, cloreto, bicarbonato e água que devem ser reabsorvidos para manutenção da homeostasia. As substâncias a serem reabsorvidas no interior do lúmen tubular precisam passar através e entre as células tubulares, para chegarem no fluido intersticial e atravessar os capilares peritubulares. A passagem dessas moléculas pode ocorrer de modo passivo, por difusão ou por transporte ativo pelas membranas celulares¹². Nos túbulos renais, o filtrado flui pelos túbulos proximais, alças de Henle, túbulos distais, túbulos coletores até os ductos coletores, antes de ser excretado como urina⁹.

O túbulo proximal possui células que realizam transporte ativo e passivo de proteínas. Estas, distribuem-se em toda extensão tubular permitindo uma ampla área absorviva. Nas células do túbulo proximal existem compartimentos endocíticos e lisossomais proeminentes para a reabsorção e processamento de macromoléculas. As células tubulares contam ainda com mitocôndrias densas para o armazenamento de energia, necessária para a realização do transporte ativo¹⁵.

No interior do lúmen tubular, inicialmente o sódio é retirado do filtrado de forma ativa e retorna à corrente sanguínea, por meio da proteína transportadora Na-ATPase¹⁵, que o leva ao citoplasma da célula epitelial do TCP¹². Concomitantemente com o transporte do sódio, glicose e aminoácidos acoplam-se a esta mesma proteína transportadora, realizando transporte passivo ou cotransporte de sódio. Resumindo, a transferência de Na⁺ do lúmen tubular para o capilar peritubular é feita de forma ativa, enquanto que glicose e aminoácidos se difundem passivamente¹².

O potássio e o cálcio são reabsorvidos passando entre as células epiteliais até chegar aos capilares peritubulares. Entretanto, o transporte de cálcio é influenciado pela presença de vitamina D, hormônio da paratireoide (PTH) e calcitonina, sendo que esta

última, se em grandes quantidades também influencia a reabsorção de magnésio, aumentando-a¹².

O bombeamento de sódio causa um desequilíbrio elétrico no lúmen tubular que se torna carregado negativamente, enquanto que o espaço intersticial, positivamente. Desta forma, íons de cloreto são difundidos pelas membranas celulares movendo-se até atingir o espaço intersticial, a fim de restaurar a neutralidade elétrica¹².

Após o transporte ativo e passivo dos solutos, a água remanescente no filtrado é transferida por osmose para o espaço intersticial e capilares peritubulares. Consequentemente, as substâncias remanescentes do filtrado tornam-se concentradas e, são difundidas passivamente pelas membranas celulares das células epiteliais até os capilares peritubulares. A ureia é uma destas substâncias remanescentes, pois quando filtrada pelo glomérulo não é totalmente eliminada, sendo reabsorvida em pequenas parcelas. Dessa forma, parte dela retorna à circulação, mantendo-se dentro da normalidade fisiológica¹².

Cerca de 65% de toda reabsorção tubular é realizada no TCP, no qual 80% consiste na reabsorção de água, sódio, cloreto e bicarbonato. Toda glicose e aminoácidos do filtrado tubular são reabsorvidos e, reabsorção adicional é feita pela alça de Henle, túbulo contorcido distal (TCD) e ductos coletores¹².

2.1.3 Alça de Henle

A alça de Henle é a estrutura responsável por concentrar ou diluir a urina a ser excretada e apresenta quatro segmentos distintos entre si quanto a morfologia e a função, sendo eles: porção fina descendente, fina ascendente, espessa ascendente no segmento medular e espessa ascendente no segmento cortical²².

O primeiro segmento, a porção fina descendente é permeável a água e impermeável a solutos, reabsorvendo 20% a 25% de água, integrando o sistema contracorrente, visto que esta absorção é feita mediante a resposta ao gradiente osmótico do interstício medular renal²².

A porção fina ascendente é o segmento após a curvatura da alça de Henle e é impermeável a água, porém permeável ao sódio e ao cloro que se movimentam por transporte passivo por meio da membrana basal^{15,22}.

A porção espessa ascendente da alça de Henle inicia-se na região medular e termina no córtex junto à macula densa. É também denominada como segmento diluidor, devido a sua capacidade de concentrar ou diluir o filtrado, em função da concentração de NaCl que deve ser transportado ao interstício. Nesse contexto, havendo de altas

concentrações de NaCl na porção espessa ascendente para ser transportado ao interstício, este segmento tende a diluir o fluido¹⁵. Adicionalmente, cerca de 20% do bicarbonato de sódio são também reabsorvidos nesta porção. Além dos elementos já citados, por ação de agonistas como a bradicinina, prostaglandinas e endotelina, há a reabsorção passiva dos cátions sódio, potássio, cálcio e magnésio²².

2.1.4 Túbulo contorcido distal (TCD)

O TCD é segmento onde o transporte de solutos ocorre via transcelular pois, devido ao aumento da resistência dos complexos juncionais, não há espaço intercelular. É responsável pela reabsorção de 5% da carga filtrada de sódio. O transporte de potássio e cálcio para o interstício acontece de forma ativa via membrana basal enquanto que o cloreto ocorre por transporte passivo²².

2.2 Mecanismos de injúria renal

Existem dois tipos de injúrias ao rim, a injúria renal aguda (IRA) e doença renal crônica (DRC). A IRA caracteriza-se pela redução abrupta da função renal com alteração da taxa de filtração glomerular (TFG) e débito urinário (DU), entretanto quando diagnosticados precocemente e com terapia adequada, pode haver a remissão completa do quadro³. A DRC tem caráter permanente, cerca de 75% dos néfrons devem estar comprometidos e não existe possibilidade de reversibilidade⁴.

2.2.1 Injúria renal aguda (IRA)

A IRA caracteriza-se por alterações na TFG, no DU, na produção de urina e na função tubular²³. Há acúmulo no sangue de ureia e creatinina, compostos nitrogenados, resultando no quadro azotêmico²⁴, alterações no balanço hídrico, eletrolítico e ácido-base²⁵. O processo pode ser reversível quando diagnosticado e tratado precocemente, uma vez que o rim ainda é capaz de exercer suas funções, pois não está totalmente afuncional⁵. O termo insuficiência renal aguda tem sido substituído pelo termo Injúria Renal Aguda (IRA) visto que a antiga nomenclatura transmite uma ideia de perda completa de função, enquanto que esta última consegue transmitir adequadamente o conceito de que a lesão no parênquima ainda não culminou com perda funcional e excretória renal^{3,5}.

A etiologia da IRA é multifatorial e varia de acordo com a espécie. Para felinos, a causa inicial da IRA ainda é indeterminada, no entanto, as toxinas parecem estar relacionadas com 50% dos pacientes²⁶. A agressão está relacionada a ingestão de medicamentos nefrotóxicos, como anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), aminoglicosídeos, doxorubicina, vitamina D ou ingestão acidental de raticidas; contaminantes alimentares como o ácido-úrico; intoxicação por lírio; injúria isquêmica; infecção do trato urinário superior (pielonefrite); neoplasia, obstrução ureteral ou uretral e sepse^{3,27}.

Os agentes tóxicos também são importantes para caninos e, como fármacos indutores de IRA, podem ser citados anfotericina B, aminoglicosídeo, quimioterápicos e AINEs. Agentes infecciosos indutores de pielonefrite aguda, como a *Leptospira sp.* e microorganismos do tipo riquetsias, podem ativar a cascata da inflamação e vasculite produzindo IRA²³. A síndrome também pode estar relacionada a doenças imunomediadas neoplasias renais, hipercalcemia e traumatismo²⁸. Como causas iatrogênicas estão vasodilatadores¹, a anestesia prolongada ou não, que apresenta como fator desencadeante a hipotensão e a hipovolemia, que podem produzir vasoconstrição renal, isquemia renal e IRA^{2,29}.

Por sua alta complexidade³, até então, o mecanismo de desenvolvimento da IRA não está totalmente compreendido⁶. Conceitualmente divide-se em quatro estágios: iniciação, extensão, manutenção e recuperação³.

A IRA inicia-se imediatamente após o insulto ao tecido renal e cursa com o declínio na taxa de filtração glomerular (TFG) e lesão das células tubulares, com indução de isquemia. Nesta etapa inicial, o animal não apresenta nenhum sinal clínico, independente da causa³. A lesão culmina em um quadro hipoxêmico que se instala, após o esgotamento completo das reservas de ATP (trifosfato de adenosina). O efeito é mais expressivo nas células do segmento S3 dos túbulos contorcidos proximais e ramo ascendente da Alça de Henle, pela baixa tensão de oxigênio quando comparadas ao resto do rim. O aumento do cálcio intracelular juntamente a baixa concentração de ATP leva a ativação de proteases e fosfolipases e produção de espécies reativas de oxigênio e radicais livres, deflagrando dano celular. Em resposta, inicia-se uma reação inflamatória renal com produção de citocinas e quimiotáticos³.

Apesar da resposta inflamatória ser uma tentativa fisiológica de proteger o rim contra a injúria, esta desencadeia efeitos deletérios como a exposição do citoesqueleto das células tubulares. Como consequência, há a perda da função de absorção das células

tubulares pela lesão aos micróvilos apicais da borda em escova. Concomitantemente, há a perda de polaridade das bombas de Na^+/K^+ e migração das glicoproteínas da posição normal na membrana celular (basolateral) para o citoplasma e membrana apical devido à perda da capacidade de ancoramento do citoesqueleto. Como resultado, o sódio aumenta na mácula densa do túbulo distal. Ativa-se o *feedback* túbulo-glomerular e, conseqüentemente, vasoconstrição arteriolar aferente agrava ainda mais a isquemia renal. A mudança na posição das glicoproteínas nas células tubulares faz com que haja a perda de conexão intercelular e as células se desprendem para o interior luminal tubular³. A descamação intensa contribui para a obstrução do lúmen, conseqüentemente o filtrado vaza para o interstício peritubular e aumenta a pressão glomerular o que diminui a taxa de filtração glomerular³⁰.

Os mecanismos deflagradores da injúria persistem e, conseqüentemente, o dano ao parênquima renal amplia-se, mais mediadores inflamatórios são produzidos, exacerbando a inflamação e agravamento da isquemia. As células tubulares sofrem apoptose e necrose e começam a reduzir a TFG. Propõe-se intervenção terapêutica nesta etapa, entretanto faltam ferramentas diagnósticas para detecção deste estágio inicial. Desta forma, na maioria dos casos, a injúria progride³.

Como resultado da lesão renal, a TFG alcança sua taxa mais baixa de filtração e estabiliza-se. A apoptose no tecido renal continua, o fluxo sanguíneo renal (FSR) volta a normalidade e os mecanismos de reparo tecidual são ativados para a proliferação de células tubulares. Devido ao FSR voltar ao normal com baixa TFG, evidencia-se as primeiras alterações que é a instalação da azotemia, seguida dos sinais clínicos relacionados a uremia como êmese, anemia, anorexia, diarreia, apatia, sonolência, poliúria e polidipsia³.

Após o reparo tecidual, a TFG pode se reestabelecer ou continuar baixa, resultando em cronicidade e DRC. Para a remissão completa do dano agudo, é necessário a prevenção de novas injúrias por meio de exames laboratoriais, remoção da causa por meio de cirurgia e o tratamento suporte como a fluidoterapia e antibioticoterapia, isto quando o diagnóstico precoce é estabelecido³. Em casos em que não é possível intervir terapêuticamente a tempo, os néfrons vão sendo perdidos até que o animal se torna DRC.

2.2.2 Doença renal crônica (DRC)

A DRC é assim caracterizada quando 75% dos néfrons de cada rim se tornam afuncionais, uma vez que essa perda é irreversível. Morfologicamente, o parênquima renal atrofia-se, sendo substituído por tecido fibroso cicatricial até hipertrofiar. DRC progride em semanas, meses e anos e, geralmente, a determinação da causa é difícil de ser estabelecida,

porém sabe-se que glomerulopatias primárias estão relacionadas como uma das mais frequentes causas da IRC nos caninos⁴.

A origem da DRC é de difícil determinação, mas são citadas como causas, para os cães e gatos a glomerulonefrite imunomediada secundária a doenças como lúpus eritematoso sistêmico, vasculites, amiloidose, neoplasias primárias e/ou secundárias. Outras causas são os agentes nefrotóxicos desencadeadores de IRA e posteriormente da DRC, causas infecciosas como as pielonefrites e a leptospirose, os cálculos renais além das doenças congênitas e hereditárias como a hipoplasia ou displasia renal e rins policísticos; obstrução de fluxo urinário e causas idiopáticas⁴.

A etiopatogenia da DRC está relacionada ao quadro inflamatório que culmina com a deposição e/ou formação de imunocomplexos nas paredes dos capilares glomerulares³⁰. Como consequência destas alterações, os néfrons vão se tornando afuncionais de forma lenta, progressiva e irreversível³¹ e TFG estabiliza-se em taxas reduzidas desencadeando azotemia e uremia⁴. Na tentativa de aumentar a TFG, há a hipertrofia dos néfrons ainda funcionais desencadeando a hiperfiltração glomerular, anormalidades hemodinâmicas como a hipertensão intraglomerular e a proteinúria³².

Na DRC, ocorre desequilíbrio no metabolismo de sódio e água, anemia, distúrbios gastrointestinais, osteodistrofia, disfunção imunológica e acidose metabólica. Distúrbios hormonais são evidenciados visto que o rim também tem função endócrina, como a diminuição da eritropoetina e calcitriol, resultando em anemia não regenerativa e hiperparatireoidismo concomitante⁴.

Diferente da IRA, cujos sinais clínicos são difíceis de serem evidenciados, animais em DRC apresentam quadro de perda de peso, polidipsia, poliúria e má condição corporal. Histórico compatível aos sinais elencados, exame físico e exames laboratoriais podem facilmente confirmar a DRC⁴.

2.2.3 Fatores predisponentes e causais do insulto renal relacionados a anestesia

Na cirurgia o insulto ao néfron é decorrente de hipóxia secundária à hipotensão, hipocalemia e/ou desidratação. Adicionalmente, existem outros fatores predisponentes para o desenvolvimento de injúrias renais sob condições cirúrgicas, como a pré-existência de doenças¹ ou insuficiência renal antes do procedimento cirúrgico, idade avançada, presença de *diabetes mellitus*, tipo de procedimento cirúrgico e exposição à agentes nefrotóxicos como anti-inflamatórios e aminoglicosídeos³³. Em cães, a anestesia prolongada, hipovolemia, choque/vasodilatação, administração de AINEs e hipotermia têm sido as

etiologias mais frequentes de IRA, visto que os fatores anteriormente citados, diminuem a perfusão e produzem isquemia^{24,29}.

A maioria dos anestésicos, especialmente os voláteis, causam vasodilatação periférica e depressão miocárdial levando a diminuição da perfusão dos órgãos, principalmente do rim e, redução da TFG e do DU. Para manter a perfusão é necessário a utilização de vasoconstritores e fluidoterapia. Tanto a manutenção da perfusão renal como da vasoconstrição arteriolar eferente é essencial, uma vez que são necessárias para a garantir pressão e TFG adequadas³³.

Procedimentos anestésicos prolongados com fluidoterapia inadequada, em cães e gatos com idade avançada e com DRC preexistente e não diagnosticada, também se apresentam como causa frequente de quadros isquêmicos e IRA. Outro fator contributivo dá-se pela utilização de agentes nefrotóxicos no pré e pós-operatório que podem contribuir para a deflagrar a IRA ou mesmo agravar a DRC⁴.

O fluxo sanguíneo renal (FSR) e a taxa de filtração glomerular (TFG) também podem ser afetadas por anestésicos liberadores de catecolaminas como cetamina, tiletamina, óxido nítrico e dopamina. Em estudo realizado com humanos utilizando “doses renais” de dopamina, o fármaco esteve associado ao aumento da incidência de arritmias e piorou o funcionamento renal³³.

Os opióides, como a morfina, quando utilizados como anestésicos em pacientes com doenças renais podem resultar em depressão respiratória prolongada. A morfina é metabolizada no fígado, porém, excretada pelo rim. No paciente nefropata, o fármaco não agrava o insulto renal, mas seus metabólitos podem se acumular e contribuir para depressão respiratória³⁴. A eliminação da morfina em pacientes humanos nefropatas, não agravou o insulto renal, entretanto, depressão respiratória, náusea e vômito foram evidentes. A morfina não se acumula de forma crítica a ponto de causar dano renal³⁵. O fentanil, mostrou-se seguro para o uso em pacientes humanos com doença renal moderada³⁶, sendo metabolizado e eliminado quase que em sua totalidade pelo fígado, com mínima possibilidade de causar ou agravar insultos renais³⁵.

O FSR pode aumentar ou diminuir mediante o uso de anestésicos inalatórios, de maneira dose-dependente. O isofluorano e o sevofluorano parecem aumentar a incidência de injúrias por isquemia e reperfusão em roedores³⁷. O sevofluorano é biotransformado em dois produtos que são nefrotóxicos, o fluoreto inorgânico e fluorometil-2.2-difluoro-1, este último responsável por causar necrose tubular na junção cortico-medular de rins de ratos. Em pacientes humanos com função renal normal, o sevofluorano foi capaz de induzir

hipotensão, acompanhada de alterações tubulares renais, detectáveis duas horas após o término do procedimento³⁸. Contudo, mostrou-se seguro em ratos e humanos quando utilizado em baixas dosagens mesmo durante períodos anestésicos prolongados³⁷.

Disfunção tubular transitória decorrente de hipotensão por propofol e remifentanila em pacientes sem doença renal, também foram relatadas e minimizadas com administração de α -tocoferol, seis horas antes do procedimento³⁹. O propofol tem sido utilizado como um agente anestésico intravenoso por sua similaridade com o antioxidante endógeno α -tocoferol e por possuir propriedades anti-inflamatórias e imuno-modulatórias. Estudos em humanos submetidos a cirurgias cardíacas sugerem que o propofol teve maior efetividade em atenuar o desenvolvimento de injúrias renais agudas posterior a situações anóxicas quando comparadas com agentes anestésicos voláteis³⁷.

Em um estudo desenvolvido na Coreia em 112 pacientes humanos submetidos cirurgia valvular cardíaca, os pacientes que utilizaram de propofol tiveram redução significativa na incidência e gravidade da IRA quando comparados aos pacientes que foram anestesiados com sevoflurano. Este efeito benéfico pode estar associado ao fato de que o propofol pode atenuar a liberação de mediadores pró-inflamatórios durante o peri-operatório. O grupo que recebeu propofol neste estudo teve uma redução de 37,5% na ocorrência de IRA quando comparada ao grupo que recebeu sevoflurano que foi de 10,7%⁴⁰. Neste estudo, o propofol parece ter diminuído com maior eficiência a liberação de marcadores inflamatórios quando comparado ao sevoflurano³⁷.

Em relação aos fenotiazínicos, a acepromazina destaca-se como um fármaco importante na anestesiologia veterinária por sua capacidade de sedação. Entretanto, por seu caráter indutor de hipotensão^{41,42}, deve ser evitado em pacientes com doença renal pré-existente⁴¹. Em felinos, tanto a quetamina quanto a acepromazina tiveram mínimos efeitos sobre a TFG⁴¹.

2.2.4 Causas da injúria renal relacionada ao pós-operatório

Entre os fármacos relacionadas às alterações renais no pós-operatório estão os opioides, como a morfina e meperidina, visto que podem contribuir para a redução da TFG. Adicionalmente, efeitos cinéticos como o prolongamento da meia-vida de drogas e metabólitos; mudanças na viabilidade; mudanças na distribuição do fármaco e mudanças nas proteínas carreadoras do plasma podem resultar em insulto renal³³.

Assim como o fentanil e morfina, também membros da família de opioides, o tramadol mostra-se seguro visto que sua eliminação e dos demais opiáceos parece não

causar danos renais³⁵. A meia-vida do tramadol é de cinco horas em pacientes normais e pode durar até 10 horas em pacientes humanos com DRC. Sua metabolização é hepática, porém a eliminação é renal. De ação central não-narcótico, o tramadol tem sido utilizado como alternativa ao uso AINEs em pacientes humanos com DRC. Na medicina veterinária tem sido frequentemente prescrito para o controle da dor⁴³.

AINEs são efetivos para o controle da dor no pós-cirúrgico, entretanto a analgesia promovida pelo seu uso pode ter efeitos adversos sob o rim. Os AINEs alteram a fisiologia renal aumentando a excreção de sódio e inibindo sua reabsorção, além de alterar o transporte de cloreto. Adicionalmente, em cães altera o FSR por diminuir a resistência vascular renal, o que pode cursar com isquemia e hipotensão renal. O uso de AINEs inibe a síntese de prostaglandina E₂ que mantém a perfusão renal em situações hipovolêmicas. Casos reportados de AINEs induzindo nefropatias são associadas com altas dosagens e a fatores complicadores como desidratação, anestesia prolongada, choque e doença renal pré-existente. Em animais saudáveis, quando a volemia, pressão arterial e sódio apresentam-se dentro dos parâmetros de normalidade, a alteração renal é mínima⁴⁴.

As COX são produzidas nos rins sob condições de hipóxia e hipotensão. As prostaglandinas E₂ (PGE₂) e prostaciclina I₂ (PGI₂) alteram a fisiologia renal por aumentar a excreção e impedir a reabsorção de sódio. A PGE₂ e PGI₂ estimulam a liberação de renina e para manter o fluxo sanguíneo renal (FSR) e regional adequados nos caninos. Em situações hipovolêmicas, hipotensão ou hiponatremia, a PGE₂ produzida nos cães saudáveis, diminui a resistência vascular para manutenção da perfusão renal em situações hipovolêmicas, na tentativa de manutenção da TFG próxima da normalidade. A utilização de AINEs impede a síntese desta prostaglandina, alterando o FSR e perpetuando a injúria por hipóxia⁴⁴.

Poucos estudos avaliam o efeito de AINEs em animais com nefropatias, mas acredita-se, de forma hipotética, que cães nefropatas tratados com AINEs aumentam a expressão de COX-2 na vasculatura renal como um mecanismo compensatório e o medicamento pode levar a descompensação e exacerbar a doença renal⁴⁴. A descompensação promovida pelo uso de AINEs pode ser compensada pela utilização de renoprotetores como por exemplo o manitol, cuja ação consiste em tornar a progressão das doenças renais mais brandas possíveis⁴⁵.

Alguns antibióticos utilizados no pós-operatório podem causar injúria renal. Os beta-lactâmicos podem apresentar toxicidade quando usados em associação, porém são seguros como terapia única. Cefalotina e gentamicina são associações nefrotóxicas pois induzem isquemia renal moderada e endotoxemia, em pacientes humanos³⁴. Os antibióticos

das classes das anfotericinas, polimixinas, aminoglicosídeos, sulfonamidas, rifampicinas, penicilinas e cefalosporinas raramente são associados a efeitos nefrotóxicos renais⁴⁶.

2.3 Caracterização da injúria renal no paciente cirúrgico

O paciente cirúrgico deve ser submetido a exames pré-operatórios para identificar doenças e disfunções que auxiliem na escolha de adequado plano anestésico e para evitar complicações durante o transoperatório⁴⁷. Os exames pré-operatórios verificam o estado clínico do paciente determinando recomendações sobre riscos do transoperatório, planejamento da anestesia e auxiliam na tomada de decisão de manobras visando o bem-estar do animal⁴⁸.

2.3.1 Ferramentas diagnósticas para detecção da IRA

As ferramentas de diagnóstico laboratorial mais utilizadas na Medicina Veterinária para a detecção das injúrias renais agudas incluem o hemograma, a bioquímica sérica e urinária, o exame de urina e a gasometria.

O perfil hematológico do paciente com IRA é inespecífico. Leucocitose com ou sem desvio à esquerda e monocitose podem ser detectadas ou não. Hematócrito e proteína total com valores aumentados podem ser evidenciados e, estão relacionados ao quadro de desidratação⁴⁹.

O rim faz a regulação de eletrólitos, excretando excessos ou mantendo-os mediante deficiências. O fósforo e o potássio são eletrólitos filtrados pelo glomérulo e reabsorvidos por mecanismos específicos localizados no túbulo contorcido proximal, alça de Henle e túbulo contorcido distal. A avaliação da capacidade da função tubular renal é feita por meio da excreção fracionada desses eletrólitos⁸. Faz-se o cálculo entre o percentual do que é excretado em relação à concentração eletrolítica sérica do mesmo, e é feita a sua correção baseada na taxa de filtração e na excreção constante de creatinina⁵⁰. Na medicina, a melhor forma de avaliar eletrólitos é feita pela determinação na urina, ao longo de 24 horas, contudo, este teste na veterinária é considerado inviável. Estabeleceu-se um valor como regra geral, mediante a ausência de referência definida para cães e gatos, em que a excreção fracionada de sódio deve ser menor que 1%⁸ e potássio menor que 25%⁵¹.

Fósforo e potássio podem estar aumentados na IRA relacionados à redução da TFG⁵². No entanto, estes dois eletrólitos podem se apresentar também dentro dos valores de referência, mesmo com IRA. Apesar da injúria ao rim neste ponto inicial, apenas alguns

néfrons foram lesionados e parcialmente afetados, portanto, a excreção e a reabsorção continuam de modo compensativo⁵¹.

A proteinúria caracteriza a presença de qualquer tipo de proteína na urina, podendo ser albumina, globulinas, mucoproteínas e proteínas de Bence-Jones⁵³. Vários fatores fisiológicos e patológicos podem levar a detecção de proteína na urina, mas proteinúria persistente associada a sedimento urinário inativo, relaciona-se fortemente com a doença renal crônica³¹.

Proteinúria fisiológica ou benigna é uma condição transitória e que retorna à normalidade quando a etiologia é corrigida⁵³. Os exercícios com grande gasto energético, convulsões, febre e estresse térmico por calor ou frio excessivo estão relacionados à proteinúria fisiológica. O mecanismo da proteinúria fisiológica não é totalmente compreendido, mas sabe-se do envolvimento da vasoconstrição, isquemia e congestão renal. Proteinúria transitória e fisiológica geralmente não causam uma injúria ao parênquima e, por isso, não necessita de tratamentos³¹.

Proteína de origem patológica podem estar relacionadas a causas urinárias ou não. A disfunção de origem não urinária associa-se a produção exacerbada de proteínas de baixo peso molecular que são filtradas pelo glomérulo e o excedente proteico, o túbulo não consegue promover a reabsorção total destas além do limiar tubular reabsortivo, ocasionando a eliminação do excesso pela urina⁵³. Estas proteínas de baixo peso molecular são decorrentes de causas pré-renais relacionadas as cadeias leves de imunoglobulinas que são produzidas mediante neoplasias, inflamações do trato urinário e hemorragias. Piúria, hematúria, bacteriúria e células epiteliais transicionais são as alterações vistas no exame de urina relacionadas a este tipo patológico de proteinúria em animais apresentando histórico de disúria, poliaciúrica, estrangúria e hematúria³¹.

Causas renais de proteinúria são decorrentes da lesão glomerular⁵⁴ em que se evidencia o aumento da filtração glomerular de proteínas plasmáticas devido a hipertensão intraglomerular, pela presença de imunocomplexos, decorrente da inflamação nos capilares glomerulares e por lesões na membrana basal do glomérulo. O decréscimo na reabsorção do plasma por doença túbulo-intersticial também pode ser causa de proteinúria renal. As lesões glomerulares têm maior gravidade e, por isso, apresentam maior liberação proteica na urina. A pielonefrite, leptospirose e neoplasias podem ser causas inflamatórias relacionadas a lesão glomerular que resultam em proteinúria de maior magnitude³¹.

Para a confirmação da origem da proteína na urina, a razão PU/CU e a monitorização do paciente devem ser feitas. Este importante marcador, pode evidenciar a

progressão da doença renal em cães e gatos. A razão PU/CU implica em estabelecer uma relação entre a creatinina e a outra variável, neste caso a proteína. Sob concentrações elevadas da proteína, o valor da razão eleva-se, indicando proteinúria patológica, cuja origem e peso molecular devem ser investigados. Entretanto este parâmetro somente pode ser considerado quando o sedimento urinário está inativo⁵⁵. Em pacientes hípidos, são considerados achados normais de até 150 mg de proteína por dia⁵⁶. Considera-se que para cães e gatos, a razão de proteína na urina seja menor que 0,2 (não-proteinúricos) e os valores limites para cão entre 0,2 a 0,5 e para gatos entre 0,2 a 0,4; valores acima destes citados confirmam a proteinúria, de acordo com a International Renal Interest Society (IRIS)⁵⁷.

A proteinúria persistente com sedimento urinário inativo sugere a presença de DRC⁵⁷ quando resultados positivos são encontrados em mais de três exames de urina ao longo de duas semanas de avaliação. A monitorização do paciente apresentando proteinúria deve ser feita visto que esta pode ser constante, diminuir ou aumentar ao longo do tempo. O acompanhamento detecta a eficácia do tratamento, onde a melhora no quadro ocasiona redução da proteinúria com estabilização da creatinina sérica^{31,58}.

No exame bioquímico urinário, a detecção de glicosúria moderada pode estar relacionado com lesão tubular⁵. O sedimento urinário deve ser analisado para verificar a presença de hemácias, leucócitos e cilindros, e quantificá-los⁵². O pH urinário é normalmente ácido para carnívoros, mas pode se apresentar alcalino caso haja crescimento bacteriano em infecções do trato urinário⁵². Apesar destes parâmetros carecerem de sensibilidade e especificidade, a avaliação do sedimento urinário especialmente com presença de cilindros, e a determinação da gravidade específica (densidade) urinária, podem auxiliar no diagnóstico de IRA¹⁹.

A gama glutamiltransferase (GGT) urinária tem sido utilizada no diagnóstico de lesão ou disfunção tubular renal e detecção da IRA. Esta enzima localiza-se na borda em escova dos túbulos proximais e tem sido relatada em humanos como marcador para detecção de IRA, visto que enzimúria indica disfunção tubular aguda⁵⁹. Fisiologicamente, a GGT urinária pode ser detectada em pequenas quantidades na urina, entretanto, mediante disfunção tubular, há o aumento significativo desta enzima na urina⁵⁹. Na medicina veterinária, ótimos resultados com a utilização da GGT urinária tem sido relatados e sua determinação é feita por meio de métodos enzimáticos colorimétricos com leitura em espectrofotometria⁶⁰. A GGT urinária elevou-se significativamente em cães apresentando IRA quando comparados a animais saudáveis, porém sem aumento significativo quando comparou-se animais com DRC e animais saudáveis⁵⁹.

A hemogasometria permite a avaliação do perfil de gases e eletrólitos sanguíneos, bem como a determinação dos desequilíbrios ácido-base. Na IRA, o método detecta a acidose metabólica e quantifica as perdas de bicarbonato em decorrência de acidose tubular renal e das alterações eletrolíticas, permitindo sua correção, de modo a restabelecer a homeostase corporal⁶¹.

2.3.2 Ferramentas diagnósticas para detecção da DRC

O conjunto diagnóstico mais comumente utilizados para DRC em cães, inclui os indicadores bioquímicos ureia e creatinina, a avaliação do equilíbrio ácido-base, dos índices eritrocitários e o quadro clínico do animal⁶². As alterações laboratoriais encontradas em cães com DRC incluem azotemia, acidose metabólica, anemia não regenerativa, isostenúria e proteinúria⁶³.

O sistema de classificação da DRC proposto pela IRIS por estadiamento, visa facilitar o tratamento e acompanhamento do paciente. A classificação inclui quatro estádios e baseia-se na concentração plasmática de creatinina. Posteriormente, os animais são distribuídos em subcategorias, considerando a intensidade da proteinúria e a presença de hipertensão⁵⁷:

Estádio I: animal não-azotêmico, geralmente sem sinais clínicos, creatinina < 1,4 mg/dL; presença de proteinúria e/ou hipertensão;

Estádio II: animal apresenta azotemia renal discreta, geralmente sem sinais clínicos; creatinina entre 1,4 a 2,0 mg/dL, presença de proteinúria e/ou hipertensão;

Estádio III: animal apresenta azotemia renal moderada devido ao declínio da taxa de filtração glomerular, apresenta sinais clínicos de uremia, creatinina entre 2,1 a 5,0 mg/dL, presença de proteinúria e/ou hipertensão;

Estádio IV: animal apresenta azotemia renal grave, sinais clínicos de uremia, creatinina > 5,0, presença de proteinúria e/ou hipertensão.

Quanto ao perfil hematológico, o animal com DRC tende a apresentar anemia normocítica normocrômica não regenerativa, atribuída a produção diminuída de eritropoetina, hemácias com menor sobrevivência, perdas sanguíneas pelo trato gastrointestinal e efeitos toxêmicos da uremia sobre a eritropoese⁴.

Finalizando, o tratamento ideal da nefropatia deve obrigatoriamente contemplar três medidas: o diagnóstico precoce da doença, o encaminhamento imediato para o tratamento nefrológico e a implementação de medidas para preservar ao máximo a função e integridade renal⁶⁴, reforçando a premissa de que a utilização de ferramentas laboratoriais

é indispensável para a identificação, tratamento e retardo na taxa de progressão das enfermidades renais.

3 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

3.1 Justificativa

Na veterinária pouco se sabe sobre o desenvolvimento de injúrias renais decorrentes de procedimentos cirúrgicos, visto que a monitorização no pós-operatório para avaliação da função renal quase não é realizada. São escassas as informações quanto a possibilidade de animais hígidos desenvolverem nefropatias após procedimentos cirúrgicos, como também poucas informações foram disponibilizadas quanto a possibilidade dos DRC agravarem a nefropatia após a cirurgia. Com este estudo foi possível avaliar, a longo prazo, se os animais livres de doença renal desenvolveram alterações renais posterior ao procedimento, se os portadores de doenças renais tiveram algum tipo de agravamento no seu estado e se os protocolos adotados foram eficientes em preservar a integridade renal. Além disso, algumas ferramentas diagnósticas deste estudo não são empregadas rotineiramente na veterinária, como a hemogasometria e a excreção fracionada de eletrólitos. Desta forma, a utilização destas ferramentas possibilitou a detecção precoce das alterações da integridade e função renal em seus estágios iniciais e mostrou a necessidade de sua incorporação na rotina clínica.

3.2 Objetivos

Com este estudo objetivou-se realizar a avaliação morfofuncional renal de cães com e sem nefropatia submetidos a protocolos anestésicos, atendidos na rotina do Hospital Veterinário da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás. Foram objetivos específicos:

- investigar, por meio de avaliações laboratoriais, a presença e a gravidade da lesão renal em pacientes submetidos a protocolos anestésicos;
- investigar as consequências da anestesia sobre a função renal dos animais com e sem alteração renal;
- avaliar os efeitos sobre os gases sanguíneos, eletrólitos e na pressão arterial de animais com e sem alteração renal submetidos à anestesia.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Animais e grupos experimentais

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás (CEUA/UFG) sob o número de protocolo 044/14 (Anexo I) e, conduzido no Hospital Veterinário da Escola de Veterinária e Zootecnia da UFG (HV/EVZ/UFG), na cidade de Goiânia, Goiás.

Compuseram o estudo cães atendidos na rotina do HV/EVZ/UFG, no período de 18 meses (agosto 2014 a dezembro de 2015), que necessitavam de algum procedimento cirúrgico. Todos os pacientes pertenciam a proprietários/tutores (domiciliados) que, consentiram com a participação do cão no estudo. Os animais, machos e fêmeas de variadas idades e raças foram distribuídos em grupo não nefropata (GNN), ou seja, sem quaisquer alterações renais (clínica e laboratorial) e grupo nefropata (GN), com alteração renal aguda ou crônica.

Foi utilizada uma amostra de conveniência e, ao término do período de acompanhamento clínico, foram incluídos no estudo 23 cães, sendo 13 no grupo não nefropata e 10 no grupo nefropata.

4.2 Procedimentos clínicos e momentos de avaliação

Os animais do estudo foram inicialmente avaliados pelos médicos veterinários e Residentes do HV/EVZ/UFG e, após os exames de triagem e avaliação clínica, foram encaminhados para procedimento cirúrgico. Os animais foram encaminhados para a cirurgias de caráter eletivo, como a orquiectomia e ovariosalpingohisterectomia; para a exérese de tumores, como a nodulectomia de carcinomas hepatoides peri-anais e mastectomia unilateral, além de tratamentos ortopédicos, como a colofalectomia e amputação de dígito. Adicionalmente, cirurgias de caráter contaminado, como a ovariosalpingohisterectomia em decorrência de piometra, tratamentos periodontais por periodontites, a remoção de cálculos urinários por meio da cistotomia e da amputação da glândula da terceira pálpebra foram procedidos visando a melhoria da qualidade de vida do animal.

Após o agendamento da cirurgia a equipe de pesquisadores era comunicada e o tutor era consultado sobre a possibilidade de participação do animal no estudo. Frente a resposta positiva do tutor, os pacientes passavam por nova avaliação clínica e por exames laboratoriais, tanto para atender as necessidades dos procedimentos pré-operatórios rotineiros do HV, quanto para diagnosticar alguma nefropatia. Os pacientes acima de seis anos foram submetidos a eco e eletrocardiograma.

Os animais foram submetidos a exame clínico (temperatura retal, frequência cardíaca e respiratória, pulso e tempo de preenchimento capilar) e laboratorial (hemograma, exame de urina, quantificação sérica de creatinina, ureia, proteína total e albumina, determinação da atividade sérica da alanina aminotransferase (ALT), determinação da relação proteína/creatinina na urina, determinação da atividade urinária da gama glutamiltransferase (GGT), hemogasometria sérica e urinária e determinação da excreção fracionada de sódio e de potássio). Essa primeira avaliação caracterizou o M0 do estudo que aconteceu entre 12h a 24h antes do estudo. Foi solicitado aos tutores que, antes da colheita de sangue, os animais mantivessem jejum hídrico de duas horas e alimentar de oito horas.

Foram considerados animais aptos a integrar o grupo não nefropata (GNN) aqueles cães sem alterações nos exames clínicos, laboratoriais e na avaliação cardíaca. Foram considerados nefropatas os cães que apresentaram creatinina acima de 1,4 mg/dL ou razão proteína creatinina urinária maior que 0,05 (em urinas com sedimento inativo), ou GGT urinária maior que 100 U/L.

Para a avaliação seriada dos pacientes a avaliação clínica e os exames laboratoriais foram repetidos ao término da cirurgia (Mpós) e após a cirurgia, no dia dois (M2d), no dia sete (M7d), no dia 28 (M28d) e no dia 90 (M90d); totalizando seis momentos de avaliação. O último momento avaliativo de 90 dias foi assim estabelecido visto que a função renal poderia ser reestabelecida dentro deste período e que as alterações renais apresentadas poderiam ainda relacionar-se a cirurgia e, em tempo superior a este período, a alteração funcional torna-se persistente e a cirurgia/anestesia não mais se relacionaria as alterações evidenciadas.

4.3 Protocolos anestésicos

Para os cães do grupo não nefropata foi utilizado o protocolo padrão de anestesia do HV/EVZ/UFG, que consistiu em medicação pré-anestésica (MPA) com 0,05 mg/kg de

acepromazina a 0,2% por via IM e com 0,3mg/kg de morfina a 1% por via IM. Realizou-se a pré-oxigenação do animal por 10 minutos, seguida da indução com 5mg/kg de propofol a 1% por IV e manutenção com isoflurano em oxigênio a 100% (1%-3%V). A utilização de adjuvante anestésico variou de acordo com o tipo de cirurgia, entretanto, a lidocaína, morfina, bupivacaína e fentanil foram os fármacos mais frequentes cuja dose variou de acordo com o tipo de bloqueio utilizado para cada cirurgia).

Quanto aos parâmetros fisiológicos relacionados a anestesia, avaliou-se a pressão arterial sistólica (PAS) por meio do uso do Doppler antes da MPA, 10 minutos após a aplicação da mesma e de 10 em 10 minutos durante o transoperatório. Posteriormente, durante a recuperação até a alta, a monitoração continuou sendo feita a cada 10 minutos, até que o animal atingisse a PAS normal ou próxima do valor aferido antes da MPA. Frequência cardíaca, respiratória e temperatura também foram monitoradas nos mesmos momentos de avaliação da PAS. No transcorrer do procedimento cirúrgico, os pacientes também foram monitorados com eletrocardiógrafo (Monitor Dixtal DX 2022 - Dixtal Biomédica Ind. Com. Ltda, Manaus, Brasil).

Para os cães com nefropatia foi utilizado o mesmo protocolo anestésico, mas houve a exclusão da acepromazina na MPA, sendo aplicado apenas a morfina (0,3 mg/kg IM).

Os pacientes com creatinina elevada foram estabilizados com fluidoterapia em até 24 horas antes do procedimento cirúrgico. Em decorrência da piometra, a primeira dose de antibiótico foi administrada antes da entrada no bloco cirúrgico.

Ainda segundo o protocolo padrão do HV/EVZ/UFG, no pós-operatório imediato os animais são medicados com AINEs (carprofeno, meloxicam ou cetoprofeno), analgésicos (cloridrato de tramadol e dipirona) e antibióticos. Para o grupo dos nefropatas a tomada de decisão quanto ao protocolo medicamentoso, objetivou também evitar o agravamento da lesão renal pré-existente, sendo excluído o uso dos AINEs no pós-operatório. Houve predileção pelo uso da cefalotina (30mg/kg IV), fármaco de primeira geração e pela ceftriaxona (20mg/kg/h IV), fármaco de terceira geração.

4.4 Avaliações laboratoriais

As análises foram realizadas no Laboratório Clínico (LabClin) do HV/EVZ/UFG. Para o hemograma foram obtidos 0,5 mL de sangue por venopunção da

jugular em tubo com etilenodiaminotetracetato (EDTA). As células sanguíneas foram contadas pelo método automático utilizando-se o aparelho BC – 2800 Vet (Auto Hematology Analyzer, Mindray® Bio-Medical Electronics Co. Ltda, Shenzhen - Guangdong), adaptado com o cartão próprio de leitura para a espécie canina.

Para a gasometria venosa foram obtidos 2,0 mL de sangue por venopunção da jugular em seringas heparinizadas (Blood Gas Monovette® - Sarstedt, Alemanha). As amostras foram processadas imediatamente após a colheita, em tempo inferior a 10 minutos. A temperatura das amostras foi levada em consideração para a programação e calibração do hemogasômetro Cobas 221 (Roche®, Estados Unidos) e foram avaliados os seguintes parâmetros: pH, pO₂, pCO₂, HCO₃⁻, SaO₂, anion gap, déficit ou excesso de base, cálcio, sódio, potássio e cloreto.

Para a avaliação da bioquímica sérica foram colhidos 5,0 mL de sangue por venopunção jugular em tubo sem anticoagulante. A amostra foi centrifugada e o soro foi dividido em alíquotas, sendo processadas imediatamente. Foram utilizados reagentes comerciais padronizados da marca Labtest® (Labtest Diagnóstica S.A., Lagoa Santa-MG). Para cada metabólito, a metodologia específica foi seguida de acordo com as recomendações do fabricante, em temperatura de 37°C. Para a leitura utilizou-se de espectrofotômetro semi-automático Analisador Automático Wiener Lab CM250. A creatinina sérica e urinária foram determinadas por método colorimétrico, por reação com o picrato alcalino. A ureia foi determinada por meio de método enzimático colorimétrico, por reação com a urease. A proteína total foi determinada por método colorimétrico, por reação com o biureto e a albumina por meio de método colorimétrico, por reação com o verde de bromocresol. A diferença entre o valor de proteína total e da albumina foi utilizada para determinar a globulina. A ALT foi determinada por ensaio cinético com método UV.

A urina foi colhida por meio de cistocentese para fêmeas e cateterismo para machos. Imediatamente após colheita foram determinados a creatinina, proteína e atividade da GGT (Labtest®) com leitura em espectrofotômetro Wiener Lab CM 250 (Wiener Lab Group, Rosario, Argentina). A concentração de proteína urinária foi determinada por método colorimétrico por reação com o vermelho de pirogalol. Para a creatinina urinária diluiu-se a urina nas proporções de 1:25 sendo os resultados da leitura multiplicados por 25.

A mensuração da PU/CU foi realizada somente nas amostras de urina que continham sedimento urinário inativo. Os valores obtidos nas mensurações de proteína e creatinina na urina foram aplicados na seguinte fórmula:

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

A determinação da concentração urinária da GGT foi realizada em ensaio cinético contínuo pelo método de Szasz modificado e o resultado final corrigido de acordo com a densidade⁶⁵. Utilizou-se a densidade urinária de 1.025 como fator de correção para o fluxo urinário de uma única amostra colhida de cada animal, por meio da seguinte fórmula:

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

Onde:

X – atividade de GGT urinária calculada

Y – atividade da GGT urinária da amostra

Z – dois últimos dígitos da densidade urinária da amostra

Alíquotas da amostra de urina de 0,5mL foram imediatamente analisados pelo hemogasômetro Cobas 221, que foi programada para receber os 20 µL necessários para a leitura da amostra da urina. Para a determinação de sódio a amostra foi lida pura e, em seguida, realizou-se a diluição de uma parte de amostra para dez partes de água destilada, para a determinação do potássio.

Exames físicos, químicos e microscópicos da urina foram realizados logo após a colheita. O exame físico avaliou volume, cor, aspecto e densidade. A avaliação química consistiu em pH, proteína, glicose, cetonas, bilirrubina, hemácias, hemoglobina, urobilinogênio, nitrito e leucócitos por meio da utilização de tiras reagentes (Uriquest R500, Labtest®). Para a densidade urinária utilizou-se refratômetro portátil (Brix, Impac, São Paulo, Brasil). O exame microscópico avaliou o sedimento quanto aos componentes: hemácias, leucócitos, cilindros, bactérias, leveduras, parasitos, cristais, filamentos de muco e artefatos.

Para a avaliação da função tubular, a excreção fracionada (EF) de sódio e potássio foi calculada, a partir dos resultados obtidos no hemogasometro no sangue e na urina. A EF, fração de depuração urinária dos eletrólitos em relação à creatinina, foi calculada a partir da fórmula proposta por Flemming et al.⁶⁶, representada a seguir:

$$\text{EF (\%)} = \frac{E_U}{E_S} \times \frac{Cr_S}{Cr_U} \times 100$$

Onde:

EF – excreção fracionada (%)

E – eletrólito

Cr – creatinina

u – urinário

s – sérico

4.5 Estabilização e acompanhamento dos nefropatas

Após a identificação das nefropatias, os animais receberam protocolos padrões de tratamento instituídos pelo HV/EVZ/UFG. Os animais com síndrome urêmica foram submetidos a fluidoterapia com correção dos desequilíbrios eletrolíticos e ácido-base, o vômito foi controlado com anti-emético e a gastrite, quando confirmada, foi tratada com inibidor de H₂. Após a estabilização do paciente, os tutores foram informados da necessidade de substituir a alimentação rotineira dos animais por ração específica para nefropatas, além de estimular o aumento do consumo de água pelos animais. Os tutores que alimentavam seus animais com dieta caseira também receberam instruções quanto ao tipo de ingrediente e maneira de preparo. Como orientação final, solicitou-se aos tutores reportar ao grupo de pesquisadores qualquer alteração no comportamento geral do animal para que novas medidas pudessem ser tomadas.

4.6 Análise estatística

Inicialmente a análise dos dados foi realizada pela estatística descritiva, sendo calculados média, desvio padrão e coeficiente de variação dos parâmetros estudados. Posteriormente, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk e de Bartlett para verificação da normalidade e da homogeneidade das variáveis. Como nenhuma das variáveis seguiram a distribuição normal ou foram homogêneas, optou-se pela aplicação de testes não paramétricos. Foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis, para a avaliação entre os momentos dentro de cada grupo, e o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney para a avaliação entre grupos dentro de cada momento. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa Action Stat e o Excel, adotando um grau de significância de 5%. As diferenças significativas encontradas foram representadas por letras apenas quando foram encontradas. Letras minúsculas na mesma linha representaram diferença significativa ($p < 0,05$) entre os momentos dentro de cada grupo, pelo teste de Kruskal Wallis e letras maiúsculas na mesma coluna representaram diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos, pelo teste de Wilcoxon-Mann-Whitney.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os 23 animais do estudo foram submetidos a diversos procedimentos cirúrgicos descritos na tabela 1. Vale ressaltar que alguns animais tiveram mais de um tipo de procedimento em um mesmo momento cirúrgico, como por exemplo, foram castrados e tiveram um tratamento periodontal ou procedeu-se mastectomia acompanhada de nodulectomia.

TABELA 1 - Tipo e quantidade de procedimentos cirúrgicos realizados nos cães do estudo

Procedimento Cirúrgico Principal	Frequência Absoluta		Frequência Relativa (%)
	Não nefropata	Nefropata	
Mastectomia unilateral	4	-	17,4
Ovariosalpingohisterectomia (piometra)	-	4	17,4
Orquiectomia	2	2	17,4
Cistotomia	1	2	13,1
Tratamento periodontal	3		13,1
Amputação de dígito	1		4,3
Nodulectomia (adenoma hepatóide perianal)		1	4,3
Ovariosalpingohisterectomia (eletiva)	1		4,3
Sepultamento da glândula da terceira pálpebra	1		4,3
Cirurgia ortopédica (colocefalectomia)		1	4,3
Total		23	100

Em relação ao sexo dos 23 cães acompanhados, 56,5% eram fêmeas e 43,5% machos. Considerando os grupos, o GNN (n=13) contou com 61,5% de fêmeas e 38,4% de machos enquanto que o GN (n=10) contou com 50% de fêmeas e 50% machos.

Quanto a distribuição racial, no GNN predominou da raça Shih-Tzu (30,8%), Pug e Cocker Spaniel vieram em segundo lugar (15,4% cada) e as demais raças Lhasa Apso, Labrador, Golden Retriever, Poodle e Boxer representaram individualmente 7,7%. O GN contou com a predominância de animais sem raça definida (SRD) (50%), Poodles e Dachshund (20% cada) e 10% da raça Buldogue Francês.

A faixa etária dos cães variou de 8 meses a 17 anos (Tabela 2). Apesar da doença renal ser mais frequente entre os cães idosos⁶⁷, neste estudo 50% dos pacientes nefropatas apresentavam menos de sete anos.

TABELA 2 - Distribuição dos cães do grupo nefropata e grupo não nefropata de acordo com a faixa etária

	Faixa Etária	Frequência Absoluta	Frequência Relativa (%)
Grupo Não Nefropata (n=13)	8 meses a 2 anos	2	15,4
	3 a 6 anos	3	23,1
	7 a 10 anos	4	30,8
	11 a 17 anos	4	30,8
	Total	13	100
Grupo Nefropata (n=10)	8 meses a 2 anos	1	10,0
	3 a 6 anos	4	40,0
	7 a 10 anos	2	20,0
	11 a 17 anos	3	30,0
	Total	10	100

A avaliação clínica e laboratorial dos cães incluídos no grupo nefropata, possibilitou o estabelecimento do diagnóstico, bem com a determinação do tempo de instalação da doença, aguda ou crônica. Nos crônicos, procedeu-se o estadiamento da DRC de acordo com as diretrizes da IRIS. A caracterização do tipo de lesão renal apresentada por estes animais, está detalhada no quadro 1.

QUADRO 1 - Caracterização do grupo nefropata quanto ao tipo de doença renal baseado nos critérios do estudo, IRIS, o tipo de lesão encontrada e o diagnóstico clínico

Grupo Nefropata	Creatinina (md/dL)	GGT urinária (U/L)	PU/ CU	Tempo	Classificação IRIS	Diagnóstico laboratorial	Diagnóstico clínico
GN1	3,3*	296,6*	1,0	Agudo	-	Tubular (tóxica)	Piometra
GN2	4,1*	-	-	Agudo	-	Tubular (tóxica)	Piometra
GN3	1,0	31,3	1,5*	Agudo	-	Pielonefrite/ Cistite	Piometra
GN4	0,7	305,2*	0,6*	Agudo	-	Tubular (tóxica)	Piometra
GN5	7,9*	20	0,01	Agudo	-	Pielonefrite/ Cistite	Cálculo vesical
GN6	3,7*	131,8*	1,2*	Agudo	-	Pielonefrite/ Cistite	Cálculo vesical
GN7	1,5*	17	-	Agudo	-	Glomérulo-tubular	Neoplasia/DRC/ uremia
GN8	2,0*	24,1	0,3	Crônico	Fase 2	Glomérulo-tubular	Doença articular/DRC assintomático
GN9	6,1*	-	-	Crônico	Fase 4	Tubular (tóxica)	Piometra
GN10	1,8*	38,9	0,1	Crônico	Fase 2	Glomérulo-tubular	Hiperplasia prostática/ periodontite/ DRC assintomático

*Critério de inclusão no grupo nefropata: creatinina acima de 1,4 mg/dL ou razão proteína creatinina urinária maior que 0,5 (em urinas com sedimento inativo), ou GGT urinária maior que 100 U/L

Dentre os membros do grupo nefropata, a condição clínica mais frequentemente associada a lesão renal foi a piometra (50%), seguida pelo cálculo vesical (20%), doenças articulares, hiperplasia prostática/periodontite e neoplasias (10% cada). As glomerulonefrites em cães e gatos têm sido consideradas secundárias a doenças inflamatórias crônicas, como as neoplasias e tipos específicos de infecções⁶⁸.

Nos cães deste estudo a piometra esteve relacionada com lesão tubular e glomerular. Trata-se de inflamação uterina crônica que desencadeia disfunção glomerular, tubular ou ambas em que evidencia lesões como a glomeruloesclerose, atrofia tubular e nefrite intersticial pela formação de complexos antígeno-anticorpo⁶⁹. A presença de cálculos vesicais promove lesões renais associadas a a pielonefrite⁷⁰. O paciente que apresentou DRC e neoplasia, apresentava um adenoma hepatóide perianal.

Um dos pacientes do grupo nefropata, cão da raça Poodle de 17 anos, com DRC, ao longo do período de acompanhamento apresentou várias crises urêmicas e emagrecimento progressivo, a despeito do tratamento. Após 30 dias da nodulectomia, as crises urêmicas se intensificaram, fazendo com que o paciente permanecesse internado por longos períodos e, após uma semana da última colheita, a eutanásia foi autorizada.

5.1 Avaliação hematológica

Os resultados da série vermelha e do plaquetograma, estão apresentados na tabela 3. No grupo não nefropata, no Mpós, houve redução da média do número de hemácias ($p < 0,05$) e do hematócrito ($p > 0,05$). As médias obtidas ao longo do estudo, exceto no Mpós, estiveram dentro dos limites de referência para a espécie e, na última colheita os valores eram semelhantes ao momento inicial. Esta alteração em Mpós relacionou-se ao sequestro de células vermelhas em sítios não-esplênicos como no interior do vasos e esplênicos⁷¹.

Quanto ao plaquetograma, não houveram diferenças significativas ($p > 0,05$) entre os grupos nem entre os momentos de avaliação em cada grupo. Em relação aos nefropatas, desde o momento inicial (M0), 70% dos cães apresentaram valores eritrocitários e de hematócrito abaixo dos valores de referência, indicando presença de anemia⁷². Todos os pacientes com DRC apresentaram anemia normocítica normocrômica, que persistiu em todos os momentos avaliados. A anemia se intensificou no Mpós, pela perda aguda sanguínea, e continuou presente em 40% dos cães ao término do estudo (M90d). A presença de anemia nos nefropatas era um resultado esperado uma vez que esta complicação contribui

para a progressão e piora do paciente renal. A anemia é multifatorial e é determinada por diversos fatores nos nefropatas como a deficiência relativa de eritropoietina, carência de ferro, inflamação, possível hiperparatireoidismo, perdas sanguíneas, diminuição da meia vida das hemácias e deficiência de ácido fólico e vitamina B12⁷⁴. O estudo iniciou com 70% dos animais nefropatas apresentando anemia e, ao final do estudo, houve redução desta porcentagem em 30%. Este resultado denota que os tratamentos utilizados neste estudo foram eficientes no tratamento da condição e que tornaram os animais mais saudáveis que no momento inicial, visto que apenas 40% ainda apresentavam anemia em relação aos 70% que estavam anêmicos no início do estudo.

TABELA 3 - Eritrograma e plaquetograma dos cães do grupo nefropata e grupo não nefropata, com valores de média, desvio padrão (Desv Pad) e coeficiente de variação (CV), nos diferentes momentos de avaliação

Parâmetro	Grupo	Estatística	Momentos					
			M0	Mpós	M2d	M7d	M28d	M90d
Hemácias 10 ⁶ /μL	Grupo Não Nefropata	Média	6,38^{ab}	4,97^c	5,60^{bc}	5,94^{ab}	6,49^{ab}	6,88^a
		Desv Pad	1,00	0,74	0,87	0,87	1,18	0,97
		CV	15,63	14,95	15,53	14,70	18,16	14,16
	Grupo Nefropata	Média	5,12	4,44	4,69	5,08	4,98	5,35
		Desv Pad	1,06	1,30	1,06	1,37	0,96	1,02
		CV	20,67	29,19	22,66	26,96	19,17	19,08
Hemoglobina g/dL	Grupo Não Nefropata	Média	15,01	13,46	15,11	13,54	15,21	16,13
		Desv Pad	2,72	6,40	8,22	2,42	2,82	2,46
		CV	18,14	47,59	54,40	17,86	18,56	15,24
	Grupo Nefropata	Média	9,37	8,00	9,12	9,46	8,63	10,23
		Desv Pad	4,69	4,43	4,06	5,13	3,68	4,32
		CV	50,02	55,43	44,50	54,15	42,64	42,24
Hematócrito %	Grupo Não Nefropata	Média	44,76^{ab}	32,6^d	37,3^{cd}	40,30^{bc}	45,09^{bc}	48,90^a
		Desv Pad	7,54	9,01	10,01	6,54	8,29	6,69
		CV	16,84	27,63	26,83	16,22	18,38	13,68
	Grupo Nefropata	Média	36,00	29,90	33,00	34,40	37,00	36,17
		Desv Pad	5,70	9,06	7,12	9,00	5,66	4,45
		CV	15,82	30,30	21,59	26,15	15,29	12,29
Plaquetas 10 ³ /μL	Grupo Não Nefropata	Média	302,38	270,67	309,08	382,31	347,09	327,75
		Desv Pad	132,96	85,25	58,49	88,54	95,97	76,09
		CV	43,97	31,50	18,92	23,16	27,65	23,21
	Grupo Nefropata	Média	276,80	196,70	203,56	287,50	285,50	250,14
		Desv Pad	153,20	96,18	88,46	201,57	113,96	105,99
		CV	55,35	48,89	43,46	70,11	39,92	42,37

Letras minúsculas na mesma linha representam diferença significativa ($p < 0,05$) entre os momentos dentro de cada grupo, pelo teste de Kruskal Wallis.

Valor de referência de hemácia para a espécie canina: 5,5 a 8,5 10⁶/μL, fonte: Jain, 1993.

Valor de referência de hemoglobina para a espécie canina: 12 a 18 mg/dL, fonte: Jain, 1993.

Valor de referência de hematócrito para a espécie canina: 37 a 55%, fonte: Jain, 1993.

Valor de referência de plaquetas para a espécie canina: 170 a 500 10³/μL, fonte: Jain, 1993.

Os valores do leucograma estão representados na Tabela 4. Houve diferença significativa entre os grupos e entre os momentos dentro de cada grupo ($p>0,05$), mas essas diferenças não caracterizaram padrões específicos de comportamento da resposta leucocitária.

TABELA 4 - Leucograma dos cães do grupo nefropata e grupo não nefropata com valores de média, desvio padrão (Desv Pad) e coeficiente de variação (CV)

Parâmetro	Grupo	Estatística	Momentos					
			M0	Mpós	M2d	M7d	M28d	M90d
Leucócitos $10^3/\mu\text{L}$	Grupo Não Nefropata	Média	10,48^{Aa}	10,83^{ab}	14,51^{abc}	12,94^{ab}	8,00^c	7,84^c
		Desv Pad	4638,9	7971,3	9123,5	6478,5	3246,9	2175,5
		CV	44,2	73,6	62,9	50,0	40,6	27,7
	Grupo Nefropata	Média	18,33^{Ba}	12,00^a	18,6^a	14,59^{ab}	11,05^b	9,9^b
		Desv Pad	12184,8	8290,1	6216,9	2808,9	4847,2	3839,3
		CV	66,5	69,0	33,3	19,3	43,8	38,8
Bastonetes $10^3/\text{dL}$	Grupo Não Nefropata	Média	10,7	17,2	0,0	9,7	0,0	0,0
		Desv Pad	38,6	621,3	0,0	34,9	0,0	0,0
		CV	360,6	360,6	0,0	360,6	0,0	0,0
	Grupo Nefropata	Média	43,5	268,4	79,2	32,6	0,0	0,2
		Desv Pad	1021,0	523,4	202,8	103,1	0,0	0,6
		CV	234,4	195,0	256,0	316,2	0,0	316,2
Neutrófilos $10^3/\text{dL}$	Grupo Não Nefropata	Média	7,14^a	8,07^a	11,35^{ab}	9,72^{bc}	5,34^c	5,16^c
		Desv Pad	2933,4	6765,3	8591,4	5364,8	1910,4	2408,3
		CV	41,1	83,8	75,7	55,1	35,8	46,6
	Grupo Nefropata	Média	12,99^a	8,41^{ab}	15,80^{abc}	12,10^{bcd}	8,1^{cd}	7,36^d
		Desv Pad	9220,6	6382,0	6799,2	5705,7	4100,5	2969,6
		CV	70,9	75,9	43,0	47,1	50,5	40,3
Eosinófilos /dL	Grupo Não Nefropata	Média	342,0	360,7	507,7	521,5	367,8	224,3
		Desv Pad	282,3	352,6	521,6	412,7	285,0	171,7
		CV	82,5	97,8	102,7	79,1	77,5	76,5
	Grupo Nefropata	Média	564,2	445,6	405,9	541,8	618,8	526,7
		Desv Pad	669,4	664,2	517,1	488,8	619,0	656,8
		CV	118,6	149,1	127,4	90,2	100,0	124,7
Linfócitos /dL	Grupo Não Nefropata	Média	2854,4	1974,6	2374,8	2991,2	2250,0	2332,9
		Desv Pad	1993,0	2062,3	1714,7	1853,8	1669,0	2103,1
		CV	69,8	104,4	72,2	62,0	74,2	90,1
	Grupo Nefropata	Média	2570,7	2173,8	1633,6	2059,4	2094,5	1891,0
		Desv Pad	2100,1	2242,2	1006,8	1464,4	1961,4	2047,3
		CV	81,7	103,1	61,6	71,1	93,6	108,3
Monócitos /dL	Grupo Não Nefropata	Média	574,38^{Aabc}	529,83^{Abc}	884,61^a	616^{ab}	386,63^{Ac}	474^{abc}
		Desv Pad	296,2	544,6	740,4	362,4	228,5	301,8
		CV	51,6	102,8	83,7	58,8	59,1	63,7
	Grupo Nefropata	Média	2027^B	953,3^B	1386,8	963,4	956,875^B	468,2
		Desv Pad	2587,6	1076,2	949,6	899,0	607,5	221,9
		CV	127,7	112,9	68,5	93,3	63,5	47,4

Letras minúsculas na mesma linha representam diferença significativa ($p<0,05$) entre os momentos dentro de cada grupo, pelo teste de Kruskal Wallis e letras maiúsculas na mesma coluna representam diferença significativa ($p<0,05$) entre os grupos, pelo teste de Wilcoxon-Mann-Whitney

Valor de referência de leucócitos para a espécie canina: 6 a 17 $10^3/\mu\text{L}$ (Jain, 1993)

Valor de referência de bastonetes para a espécie canina: 0 - 300 $/\mu\text{L}$ (Jain, 1993)

Valor de referência de neutrófilos para a espécie canina: 3000 a 11500 $/\mu\text{L}$ (Jain, 1993)

Valor de referência de eosinófilos para a espécie canina: 100 a 250 $/\mu\text{L}$ (Jain, 1993)

Valor de referência de linfócitos para a espécie canina: 1000 a 4800 $/\mu\text{L}$ (Jain, 1993)

Valor de referência de monócitos para a espécie canina: 150 a 1350 $10^3/\mu\text{L}$ (Jain, 1993)

No grupo não nefropata somente um cão (cistite) apresentou leucocitose e a média do grupo estava dentro da normalidade no início do estudo (M0). Esse resultado tem relação com o fato da maioria das cirurgias serem eletivas e os animais não apresentarem processos infecciosos. No M2d (dois dias após a cirurgia), o aumento leucocitário provavelmente compôs a resposta inflamatória do organismo à injúria cirúrgica^{75,76}. A partir deste momento, a redução dos valores leucocitários associa-se aos protocolos terapêuticos pós-operatórios e a diminuição da inflamação tecidual⁷⁷.

No grupo nefropata a leucocitose foi observada em 50% dos cães e o valor médio estava acima da referência para a espécie⁷⁸. A presença de leucocitose no M0 está relacionada ao caráter infeccioso da doença de base (piometra ou cistite/pielonefrite). Antes do procedimento, todos os pacientes foram estabilizados e, naqueles com infecção, iniciou-se antibioticoterapia sem o uso de AINEs. Após o tratamento cirúrgico e medicamentoso, houve redução da leucocitose. Como nos cães do grupo não nefropata, a média dos leucócitos aumentou no M2d em resposta ao processo inflamatório. Nos momentos subsequentes a leucocitose reduziu-se, até que, no último momento de avaliação, nenhum paciente apresentou leucocitose e as médias foram significativamente inferiores ($p < 0,05$) que o momento inicial, além de estarem dentro dos valores de referência para a espécie canina.

5.2 Bioquímica sérica

Os resultados das concentrações séricas de creatinina e ureia e a atividade sérica da ALT dos cães, nos diferentes momentos estão apresentados na tabela 5. Houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre o grupo não nefropata e o nefropata no momento inicial (M0). Não foram encontradas diferenças entre os momentos ($p > 0,05$) dentro dos grupos. No grupo não nefropata, a creatinina sérica variou de 0,5 a 1,7mg/dL enquanto que para os nefropatas, esteve entre 0,7 e 7,8 mg/dL.

No grupo nefropata, as médias creatinina foram mais elevadas no M0 e Mpós. Os protocolos de estabilização dos pacientes buscaram reduzir a azotemia e evitar o agravamento do quadro. Para os cães com síndrome urêmica, a terapêutica para a estabilização foi mantida por mais dois ou três dias após Mpós. A redução dos valores médios de creatinina no M90d, mostrou a eficiência dos protocolos na melhora da função renal. No M90d o valor médio da creatinina foi de 1,55mg/dL aproximou do limite inferior

de normalidade (abaixo de 1,4mg/dL)⁵⁷. Os valores das concentrações séricas de creatinina e ureia e a atividade sérica da ALT na Tabela 5.

TABELA 5 - Concentrações séricas de creatinina e ureia e a atividade sérica da ALT do grupo nefropata e grupo não nefropata, com valores de média, desvio padrão (Desv Pad) e coeficiente de variação (CV)

Parâmetro	Grupo	Estatística	Momentos					
			M0	Mpós	M2d	M7d	M28d	M90d
Creatinina sérica mg/dL	Grupo Não Nefropata	Média	0,84^A	0,84	0,76	0,92	0,87	0,90
		Desv Pad	0,14	0,22	0,19	0,17	0,29	0,26
		CV	16,29	25,74	24,81	18,88	32,87	29,09
	Grupo Nefropata	Média	3,19^B	2,96	2,00	1,80	1,47	1,55
		Desv Pad	2,33	2,29	1,27	1,31	0,48	0,53
		CV	73,01	77,36	63,18	72,74	33,10	34,33
Ureia sérica mg/dL	Grupo Não Nefropata	Média	35,53^A	32,54	31,92	32,15	39,92	44,31
		Desv Pad	12,11	11,38	8,03	13,91	8,45	12,30
		CV	34,07	34,96	25,15	43,26	21,17	27,77
	Grupo Nefropata	Média	194,5^{Ba}	159,4^{ab}	97,66^{bcd}	91,6^{bc}	81,37^{cd}	51,16^d
		Desv Pad	145,98	127,10	73,39	55,04	42,82	14,05
		CV	75,05	79,73	75,14	60,08	52,62	27,46
ALT mg/dL	Grupo Não Nefropata	Média	47,58	33,54	43,62	51,85	42,00	48,25
		Desv Pad	21,83	17,38	17,20	58,73	20,52	25,87
		CV	45,87	51,82	39,44	113,28	48,86	53,61
	Grupo Nefropata	Média	45,20	37,90	52,22	39,70	47,13	55,75
		Desv Pad	42,44	29,45	27,07	29,53	42,15	43,48
		CV	93,89	77,71	51,84	74,37	89,44	77,99

Letras minúsculas na mesma linha representam diferença significativa ($p < 0,05$) entre os momentos dentro de cada grupo, pelo teste de Kruskal Wallis e letras maiúsculas na mesma coluna representam diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos, pelo teste de Wilcoxon-Mann-Whitney

Valor de referência de creatinina sérica para a espécie canina: 0,5 a 1,4 mg/dL (IRIS, 2013)

Valor de referência de ureia sérica para a espécie canina: 20 a 40 mg/dL (Kaneko, 1997)

Valor de referência de ALT para a espécie canina: 21 a 102 mg/dL (Kaneko, 1997)

Para a uréia também houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre o grupo não nefropata e o nefropata no momento inicial (M0). No grupo não nefropata, não foram encontradas diferenças entre os momentos ($p > 0,05$) e a ureia sérica variou de 10 a 62mg/dL. Para os nefropatas houve diferenças entre os momentos, a média em M90d foi significativamente menor ($p < 0,05$) e a ureia sérica variou de 20 a 560mg/dL. O comportamento da ureia foi semelhante ao da creatinina, mas é importante lembrar que a creatinina é mais eficiente em avaliar a função renal que a concentração plasmática de ureia⁷⁹.

A média da atividade sérica de ALT não apresentou diferença significativa entre os momentos dentro dos grupos nem entre os grupos estudados ($p > 0,05$). A ALT, uma enzima hepática^{80,81}, foi incluída no estudo para avaliar a integridade hepática de modo a excluir animais apresentando doença hepática concomitante a doença renal.

Os valores médios de proteína total, albumina e globulina dos cães do estudo estão dispostos na tabela 6. A proteína total, não apresentou diferença significativa entre os grupos. Nos nefropatas os valores foram significativamente menores ($p < 0,05$) no Mpós, provavelmente devido à perda sanguínea do momento cirúrgico. Esta redução também foi observada no Mpós do grupo não nefropata, visto que com sangramento ocorre perda de proteínas.

TABELA 6 - Proteína total, albumina e globulina do grupo nefropata e grupo não nefropata, com valores de média, desvio padrão (Desv Pad) e coeficiente de variação (CV)

Parâmet	Grupo	Estatística	Momentos					
			M0	Mpós	M2d	M7d	M28d	M90d
Proteína total g/dL	Grupo Não Nefropata	Média	6,90	5,33	6,19	6,05	7,02	7,11
		Desv Pad	0,83	1,05	0,85	0,85	0,60	0,47
		CV	11,99	19,64	13,80	14,03	8,59	6,68
	Grupo Nefropata	Média	6,74^{ab}	5,00^c	6,14^b	6,7^{ab}	6,78^a	6,78^a
		Desv Pad	0,91	0,88	0,66	0,74	0,52	0,48
		CV	13,48	17,69	10,73	11,04	7,67	7,15
Albumina g/dL	Grupo Não Nefropata	Média	3,17^{ab}	2,82^c	2,97^b	3,05^{ab}	3,20^a	3,38^a
		Desv Pad	0,39	0,43	0,40	0,31	0,30	0,35
		CV	12,30	15,20	13,59	10,29	9,38	10,40
	Grupo Nefropata	Média	2,68	2,54	2,38	2,68	2,84	2,99
		Desv Pad	0,62	0,55	0,49	0,63	0,72	0,26
		CV	23,14	21,55	20,47	23,66	25,41	8,55
Globulina mg/dL	Grupo Não Nefropata	Média	3,37^{ab}	2,22^c	2,91^b	2,87^{Abc}	3,25^{ab}	3,66^a
		Desv Pad	0,92	0,92	0,83	0,87	1,19	0,66
		CV	27,20	41,42	28,33	30,09	36,75	17,98
	Grupo Nefropata	Média	4,30	3,58	4,53	3,52^B	4,10	3,91
		Desv Pad	1,28	1,48	1,16	0,70	0,60	1,52
		CV	29,75	41,29	25,57	19,97	14,67	38,90

Letras minúsculas na mesma linha representam diferença significativa ($p < 0,05$) entre os momentos dentro de cada grupo, pelo teste de Kruskal Wallis e letras maiúsculas na mesma coluna representam diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos, pelo teste de Wilcoxon-Mann-Whitney

Valor de referência de proteína total para a espécie canina: 5,8 a 7,1 g/dL (Kaneko, 1997)

Valor de referência de albumina para a espécie canina: 2,6 a 3,3 g/dL (Kaneko, 1997)

Valor de referência de globulina para a espécie canina: 2,7 a 4,4 g/dL (Kaneko, 1997)

Os valores médios de albumina dos cães nefropatas foram inferiores aos do grupo não nefropata em todos os momentos de avaliação, apesar de não ter ocorrido diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos. Os valores médios de albumina foram menores que a referência para a espécie⁸² em quatro dos cinco momentos. Segundo Kraut e Madias⁸³. e Mak e Cheung⁸⁴, cães nefropatas com DRC podem apresentar hipoalbuminemia em decorrência da perda urinária e da progressiva redução de peso corporal.

Nos cães do grupo não nefropata houve redução significativa da albumina ($p < 0,05$) no Mpós, mais uma vez, provavelmente relacionada ao sangramento cirúrgico, pois nos momentos subsequentes, a média retornou à normalidade.

Os valores médios de globulina dos cães nefropatas foram superiores aos do grupo não nefropata em todos os momentos de avaliação, apesar da diferença significativa ($p > 0,05$) ter ocorrido somente no M7d. Várias proteínas de fase aguda estão englobadas na fração globulina⁸⁵. As proteínas de fase aguda (PFA) são proteínas séricas cuja concentração altera-se mediante processos inflamatórios ou estimulação do sistema imune independente da causa⁸⁶. Desse modo, as maiores médias de globulina nos nefropatas devem estar relacionadas com a inflamação promovida pela doença renal. A proteína C reativa é uma das PFAs mais utilizadas no diagnóstico em caninos e existem relatos de que seu aumento tem relação com quadros de glomerulonefrite^{87,88}. Em humanos cerca de 50% dos pacientes com DRC apresentam aumento de PFAs⁸⁹.

5.3 Bioquímica urinária

As médias da razão PU/CU estão indicadas na tabela 7. Não houve diferença significativa ($p < 0,05$) para as médias dentro de ambos os grupos para os diferentes momentos. Os cães do grupo não nefropata apresentaram média dentro do considerado normal ao longo dos momentos avaliados, enquanto que a razão PU/CU nos nefropatas manteve-se acima do limite de normalidade em todos os momentos avaliados. Neste grupo as médias variaram de 0,65 a 2,33, sendo que o maior valor esteve associado ao Mpós, momento ao final da cirurgia.

TABELA 7 - Razão da PU/CU e GGT urinária do grupo nefropata e grupo não nefropata, com valores de média, desvio padrão (Desv Pad) e coeficiente de variação (CV)

Parâmetro	Grupo	Estatística	Momentos					
			M0	Mpós	M2d	M7d	M28d	M90d
Razão PU/CU	Grupo Não Nefropata	Média	0,22	0,30	0,19	0,24^A	0,16	0,19
		Desv Pad	0,21	0,34	0,20	0,26	0,10	0,15
		CV	94,46	109,97	102,35	109,15	65,09	74,89
	Grupo Nefropata	Média	0,65	2,33	2,19	1,12^B	0,70	1,16
		Desv Pad	0,56	2,65	2,73	1,54	1,11	1,32
		CV	85,50	113,62	124,37	136,47	159,53	113,72
GGT urinária mg/dL	Grupo Não Nefropata	Média	50,98	110,87	48,80	33,25	37,00	23,16
		Desv Pad	35,03	173,38	39,79	16,15	33,14	10,31
		CV	68,70	156,39	81,53	48,58	89,59	44,50
	Grupo Nefropata	Média	120,95	86,28	70,15	53,99	60,58	26,75
		Desv Pad	128,68	12,50	12,50	12,50	12,50	12,50
		CV	106,39	14,49	17,82	23,15	20,63	46,72

Letras minúsculas na mesma linha representam diferença significativa ($p < 0,05$) entre os momentos dentro de cada grupo, pelo teste de Kruskal Wallis e letras maiúsculas na mesma coluna representam diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos, pelo teste de Wilcoxon-Mann-Whitney.

Valor de referência de razão PU/CU para a espécie canina: 0,5; fonte: Grauer, 2005.

Valor de referência de GGT urinária para a espécie canina: saudáveis 43,84 U/L e DRC 80,49 U/L fonte: Saura, 2011.

É possível inferir que a cirurgia e a utilização de anestésicos agravaram a proteinúria nos cães nefropatas, tornando-a persistente após a intervenção cirúrgica, mesmo com a adoção de protocolos para minimizar o risco de agravamento da injúria renal. A razão PU/CU é uma forma de quantificar a proteinúria, mediante sedimento inativo⁹⁰, apontando a gravidade das lesões renais, a resposta aos tratamentos e a progressão de doença⁹¹. Adicionalmente, a razão PU/CU é um dos componentes do diagnóstico da doença glomerular e/ou da tubular intersticial crônica nos cães⁹².

Em relação a atividade urinária da GGT (Tabela 7), as médias observadas nos nefropatas foram superiores à dos cães do grupo não nefropata, exceto no momento final da cirurgia (Mpós), no entanto não houve diferença significativa, tanto entre os grupos como entre os momentos ($p>0,05$). A média elevada no Mpós do grupo não nefropata foi resultado de alteração em três cães, ou seja, nestes animais a anestesia/cirurgia ocasionou o aumento da atividade enzimática, indicando lesão tubular renal. No M7d, sete dias após o procedimento, os valores já haviam retornado à normalidade. Resultados semelhantes foram observados por Menezes et al⁹³, ao avaliar a função renal de cães submetidos à isquemia e reperfusão com ou sem aplicação de clorpromazina, e relatar aumento da atividade de GGT urinária após 1 h de isquemia e 2 h de reperfusão, com retorno a normalidade em sete dias. Osarogiagbon et. al⁹⁴ descreveram que alterações tubulares renais foram observadas após duas horas de hipotensão relacionadas à anestesia com halogenados em pacientes com função renal normal. Segundo Chien et. al.³⁹ o uso de propofol e remifentanila em pacientes sem doença renal cursou com disfunção tubular transitória.

Mesmo considerando a variabilidade nos resultados obtidos, no grupo não nefropata, a atividade urinária da GGT variou de 8,1 a 587,5 U/L e nos nefropatas variou de 5,9 a 305,1 U/L, trata-se de uma ferramenta de diagnóstico importante para confirmar lesão e disfunção tubular renal, achados comuns em injúrias agudas^{95,96}. Esta enzima avalia a morfologia celular visto que a presença na urina é indicativo de que houve agressão a borda em escova dos túbulos contorcidos proximais renais^{95,96}.

Nos nefropatas os valores médios da atividade urinária da GGT reduziram ao longo do período experimental, indicando que a estabilização dos pacientes e a retirada da doença de base, diminuíram a agressão ao túbulo renal. Na última avaliação nenhum nefropata apresentou valores elevados, a média foi de 26,75 U/L. Souza⁹⁷ observou em cães adultos saudáveis médias de 43,84 U/L e em DRC média de 80,49 U/L. Segundo Cobrin et.

al.⁵⁹, cães com IRA, quando comparados à cães hígidos, apresentam atividade urinária de GGT aumentada, entretanto, em animais com DRC a elevação é pouco significativa.

As médias referentes a excreção fracional de sódio e potássio estão apresentadas na tabela 8. Tradicionalmente, os valores de sódio e potássio do sangue e da urina, necessários para o cálculo da excreção fracionada são obtidos por meio da fotometria de chama, entretanto, neste estudo, os eletrólitos foram quantificados na máquina de hemogasômetro programado para amostra urinária. Um estudo em humanos comparou analisadores laboratoriais hemogasométricos (ABL555 blood gas analyzer, Radiometer®, Dinamarca) e analisadores eletrolíticos laboratoriais (Dade Dimension RxL Max, Siemens Healthcare GmbH®, Alemanha) para obtenção dos eletrólitos sódio e potássio mostrou que não houve diferença entre os resultados obtidos para potássio e houve diferença significativa para sódio⁹⁸. Em outro estudo realizado na Finlândia com humanos, utilizou os hemogasômetros ABL 825 (Radiometer®, Dinamarca) e Rapidlab 865 (Siemens Healthcare GmbH®, Alemanha) confrontando o analisador bioquímico laboratorial tradicional Modular 8000 (Diamond Diagnostic, Roche/Hitachi), concluindo que potássio, sódio e cálcio iônico, glicose e lactato medidos em ambos os aparelhos não apresentaram significância estatística ($p < 0,02$) mas que pequenas variações no sódio não puderam ser detectadas, sugerindo que a utilização de mais de uma técnica sejam adotada para evitar diferenças analíticas⁹⁹.

TABELA 8 - Excreção fracionada de sódio e potássio (%) do grupo nefropata e grupo não nefropata, com valores de média, desvio padrão (Desv Pad) e coeficiente de variação (CV)

Parâmetro	Grupo	Estatística	Momentos					
			M0	Mpós	M2d	M7d	M28d	M90d
Excreção Fracionada de Sódio (%)	Grupo Não Nefropata	Média	0,42	0,73^A	0,17	0,43	0,39^A	0,58
		Desv Pad	0,22	0,49	0,08	0,27	0,24	0,69
		CV	52,33	67,27	49,35	62,80	60,33	120,04
	Grupo Nefropata	Média	1,75	1,30^B	1,52	1,33	0,86^B	1,54
		Desv Pad	1,92	1,46	2,41	1,73	0,33	1,76
		CV	109,38	112,25	158,63	130,13	38,71	114,49
Excreção Fracionada de Potássio (%)	Grupo Não Nefropata	Média	19,05^{ab}	32,94^a	6,07^{Ab}	14,12^{ab}	11,78^{Ab}	20,95^{ab}
		Desv Pad	4,13	17,06	2,29	7,33	8,75	26,26
		CV	21,66	51,80	37,68	51,90	74,25	125,32
	Grupo Nefropata	Média	31,40	48,23	15,24^B	44,63	28,63^B	24,88
		Desv Pad	22,27	52,33	5,78	84,76	10,31	19,52
		CV	70,91	108,51	37,96	189,89	36,02	78,48

Letras minúsculas na mesma linha representam diferença significativa ($p < 0,05$) entre os momentos dentro de cada grupo, pelo teste de Kruskal Wallis e letras maiúsculas na mesma coluna representam diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos, pelo teste de Wilcoxon-Mann-Whitney.

Valor de referência de excreção fracionada de sódio para a espécie canina: $>1\%$; fonte: Rivers, 1996.

Valor de referência de excreção fracionada de potássio para a espécie canina: $>25\%$ fonte: Pressler, 2013.

No grupo não nefropata a média da excreção fracionada de sódio esteve abaixo de 1 em todos os momentos, sendo considerada normal⁸. Não houve diferença significativa

($p < 0,05$) entre os momentos. Entre os grupos a diferença observada foi entre Mpós e M28d ($p < 0,05$). No momento imediatamente após o término da cirurgia (Mpós) houve elevação da média, mesmo comportamento observado para a GGT urinária, indicando leve disfunção tubular, provavelmente em resposta a agressão tubular.

No grupo nefropata, em todos os momentos as médias da excreção fracionada do sódio foram maiores que as do grupo não nefropata e, exceto no M28d, foram superiores a 1%, indicando disfunção tubular. Souza⁹⁷ relata média de 0,89% para cães adultos saudáveis e 8,4% para cães com DRC, reforçando que na DRC é esperado o aumento da excreção fracionada do sódio em resposta a disfunção tubular. É importante destacar que na última avaliação (M90d) um dos pacientes estava em síndrome urêmica e apresentava 4,47% de excreção fracionada de sódio, o que elevou a média do grupo, pois a média sem esse animal foi de 0,80%. Também para este parâmetro considerou-se que a estabilização dos pacientes e a retirada da doença de base, diminuíram a disfunção tubular renal.

Nos dois grupos, a média da exceção fracionada do potássio elevou-se no Mpós, indicando que a anestesia/cirurgia afetou a função tubular de forma transitória. A literatura corrobora o achado deste estudo visto que, cães compensados com DRC moderada, quando submetidos a estresse fisiológico ou patológico, podem entrar em crise urêmica¹⁰⁰. Houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre grupos, entre M2d e M28d. E, entre os momentos no grupo não nefropata, a diferença significativa foi entre os momentos Mpós e M2d e estes, entre os demais.

A média da exceção fracionada do potássio nos nefropatas foi maior que no grupo não nefropata e estiveram acima da normalidade (25%)⁵¹ em quatro dos seis momentos avaliados. Souza⁹⁷ também relata elevação da exceção fracionada do potássio em cães com DRC (103,34%) quando comparados a cães saudáveis (11,39%).

O fato de que, tanto para o grupo não nefropata quanto para os nefropatas, ao término do período de avaliação, a excreção fracionada dos eletrólitos sódio e potássio estava dentro ou próximo da normalidade, indica que rim manteve a capacidade de homeostasia, reforçando a idéia que os eletrólitos são regulados até os estágios finais de DRC¹⁰⁰.

5.4 Exame de urina

As médias do pH e densidade urinária estão indicadas na tabela 9. Em relação ao pH, não houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre os momentos do grupo não nefropata.

Porém, entre os grupos a diferença observada foi entre M0 e Mpós. Referente à densidade houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos no M0 e M2d.

TABELA 9 – Valores de pH e densidade urinária do grupo nefropata e grupo não nefropata, com indicação da média, desvio padrão (Desv Pad) e coeficiente de variação (CV)

Parâmetro	Grupo	Estatística	Momentos					
			M0	Mpós	M2d	M7d	M28d	M90d
pH urinário	Grupo Não Nefropata	Média	7,15^A	6,67^A	6,11	6,41	6,00	6,75
		Desv Pad	0,97	0,61	0,99	1,09	0,85	1,16
		CV	13,61	9,19	16,25	17,03	14,21	17,16
	Grupo Nefropata	Média	6,00^B	5,67^B	5,76	5,33	5,92	6,33
		Desv Pad	1,41	0,75	1,21	0,61	1,56	1,37
		CV	23,57	13,24	21,01	11,35	26,41	21,57
Densidade urinária	Grupo Não Nefropata	Média	1041,64^A	1037,60	1049,89^A	1036,91	1037,50	1037,64
		Desv Pad	21,12	19,18	22,60	18,05	17,27	13,65
		CV	2,03	1,85	2,15	1,74	1,66	1,32
	Grupo Nefropata	Média	1020,50^B	1021,20	1021,33^B	1024,00	1021,60	1025,43
		Desv Pad	7,23	8,07	12,92	13,45	9,42	17,23
		CV	0,71	0,79	1,27	1,31	0,92	1,68

Letras minúsculas na mesma linha representam diferença significativa ($p < 0,05$) entre os momentos dentro de cada grupo, pelo teste de Kruskal Wallis

Valor de referência de pH urinário para a espécie canina: 5,5 a 7,5 (DiBartola, 2004)

Valor de referência de densidade urinária para a espécie canina: 1015 – 1045 (Finco, 1995)

Os valores médios do pH para o grupo não nefropata estiveram dentro da normalidade para os carnívoros que é de 5,5 a 7,5¹⁰¹. No grupo nefropata, em todos os momentos de avaliação o pH da urina foi inferior à dos cães do grupo não nefropata, sendo que em quatro momentos a média foi inferior a 6,00. A urina mais ácida dos nefropatas é um achado frequente neste tipo de paciente e tem relação com a acidose metabólica¹⁰².

A densidade urinária dos cães nefropatas foi menor que a dos animais do grupo não nefropata em todos os momentos avaliados. Porém somente nos momentos M0 e M2d a diferença foi significativa ($p < 0,05$). São considerados valores dentro da normalidade, os situados entre 1015 a 1045, podendo chegar até 1080, em situações de ajuste homeostático¹⁷. Para considerar a redução de densidade urinária como patológica é necessário que o achado tenha caráter persistente¹⁰². Redução na densidade urinária é uma das primeiras manifestações clínicas de DRC¹⁰³, sendo que a isostenúria, representa a fase final da DRC, indicando a incapacidade do rim em concentrar urina^{55,104}. Três cães com piometra, que apresentaram inicialmente baixa densidade urinária, após a estabilização e tratamento cirúrgico, voltaram a normalidade. Somente o cão com crises urêmicas apresentou isostenúria até a última avaliação. Nos animais em DRC, o alto fluxo do fluido tubular nos néfrons remanescentes prejudica a manutenção da hipertonicidade do interstício medular além disso, o fluxo sanguíneo medular aumentado na vasa recta em decorrência da ação do

hormônio natriurético atrial e o comprometimento da resposta dos receptores ao hormônio antidiurético presente nos ductos coletores desencadeiam a isostenúria¹⁰⁵.

A cilindrúria foi um achado frequente nos cães de ambos os grupos, e intensificou-se na avaliação subsequente a cirurgia. Os cilindros observados foram principalmente hialinos e granulados. Mesmo na urina de cães saudáveis pode ser observado de um a dois cilindros. O aumento no número de cilindros indica doença renal, mas não necessariamente disfunção renal, e também não significa que o rim é o órgão primariamente envolvido na doença⁵⁰.

5.5 Temperatura e hemogasometria

Os parâmetros de temperatura, pH, pCO₂, HCO₃ e déficit de base (BE) com suas respectivas médias, desvio padrão e CV estão descritos na tabela 10. A avaliação hemogasométrica venosa deve ser analisada em conjunto para a determinação das alterações ácido-básicas apresentadas por ele.

A média da temperatura dos cães do grupo não nefropatas e dos nefropatas apresentou redução no Mpós, sendo estatisticamente significativa ($p < 0,05$) no grupo não nefropata. Essa redução foi atribuída ao procedimento anestésico¹⁰⁶. Trata-se de uma alteração que deve ser evitada, uma vez que a redução de temperatura corporal no momento cirúrgico, altera a hemodinâmica renal e excreção de água e eletrólitos e pode cursar com diminuição da TFG¹⁰⁷.

No grupo nefropata observou-se que a queda da temperatura no Mpós foi mais acentuada, com média 35,96°C durante a cirurgia e anestesia, caracterizando hipotermia. De modo geral, em todos os momentos avaliados a média de temperatura dos nefropatas foi inferior à dos cães do grupo não nefropata. A doença renal pode reduzir a secreção do hormônio TSH e diminuir a sensibilidade da estimulação do hormônio TRH. Como consequência desta alteração no eixo hipotalâmico-pituitário-tireoideo¹⁰⁸, há o comprometimento da conversão dos alimentos em energia e dos mecanismos de manutenção da temperatura corpórea, que se tornam lentos e inadequados¹⁰⁹.

Em ambos os grupos, nos diversos momentos, vários cães apresentaram temperatura superior a 38,5°C. Essa elevação não foi relacionada a febre, mas sim a hipertermia em decorrência do estresse de contenção dentro do ambiente hospitalar, visto que estes animais, durante o exame físico, foram manipulados para a aferição da temperatura e colheita de sangue e urina.

TABELA 10 – Parâmetros de temperatura e hemogasometria do grupo nefropata e grupo não nefropata, com valores de média, desvio padrão (Desv Pad) e coeficiente de variação (CV)

Parâmetro	Grupo	Estatística	Momentos					
			M0	Mpós	M2d	M7d	M28d	M90d
Temperatura °Celsius	Grupo Não Nefropata	Média	38,56	36,91	38,17	38,55	38,80	38,57
		Desv Pad	0,93	0,69	0,71	0,98	0,85	0,80
		CV	2,42	1,87	1,86	2,55	2,20	2,08
	Grupo Nefropata	Média	37,26	35,96	37,31	38,41	38,18	38,01
		Desv Pad	1,15	1,09	1,18	0,46	0,95	0,61
		CV	3,08	3,04	3,15	1,20	2,49	1,61
pH	Grupo Não Nefropata	Média	7,40	7,27	7,38	7,42	7,40	7,41
		Desv Pad	0,09	0,06	0,04	0,02	0,04	0,07
		CV	1,22	0,86	0,61	0,30	0,52	0,96
	Grupo Nefropata	Média	7,33	7,26	7,36	7,39	7,37	7,39
		Desv Pad	0,08	0,08	0,06	0,05	0,05	0,05
		CV	1,04	1,15	0,81	0,62	0,63	0,74
pCO ₂	Grupo Não Nefropata	Média	34,41	48,81^A	36,01	34,71	35,59	38,14
		Desv Pad	4,94	6,97	6,02	3,78	4,28	11,15
		CV	14,36	14,29	16,72	10,88	12,01	29,24
	Grupo Nefropata	Média	36,24	50,22^B	42,08	34,95	33,30	32,81
		Desv Pad	5,08	13,15	14,58	6,61	6,37	9,29
		CV	14,01	26,17	34,64	18,91	19,14	28,32
BE	Grupo Não Nefropata	Média	-2,81^a	-4,46^{ab}	-2,97^{abc}	-2,34^{Abc}	-1,68^c	-1,03^c
		Desv Pad	1,24	2,48	1,26	2,28	1,83	1,53
		CV	-44,26	-55,58	-42,42	-97,80	-108,82	-148,29
	Grupo Nefropata	Média	-5,49	-6,34	-2,86	-2,61^B	-3,47	-3,00
		Desv Pad	5,41	3,14	5,82	2,90	2,22	4,66
		CV	-98,69	-49,49	-203,41	-111,12	-64,11	-155,40

Letras minúsculas na mesma linha representam diferença significativa ($p < 0,05$) entre os momentos dentro de cada grupo, pelo teste de Kruskal Wallis e letras maiúsculas na mesma coluna representam diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos, pelo teste de Wilcoxon-Mann-Whitney

Valor de referência de temperatura para a espécie canina: 37,9 a 39,9°C (Guyton, 2016)

Valor de referência de pH sanguíneo para a espécie canina: 7,36 a 7,42 (Guyton, 2016)

Valor de referência de pCO₂ urinário para a espécie canina: 30,8 a 42,8 mmHg (Bateman, 2008)

Valor de referência de BE para a espécie canina: -4 a +4 (Rieser, 2013)

A média do pH sanguíneo dos cães do grupo não nefropata e dos nefropatas apresentou redução no Mpós, sendo estatisticamente significativa ($p < 0,05$) no grupo não nefropata. Essa alteração transitória de pH confirma que a anestesia induziu a acidose e apenas um cão de cada grupo não apresentou pH inferior a 7,4¹¹⁰. A avaliação isolada do pH indica a presença da acidose, mas não permite a tipificação em metabólica ou respiratória. Para tanto, avaliação do HCO₃ e pCO₂ são necessárias e as alterações no HCO₃ indicam caráter metabólico e no pCO₂ caráter respiratório¹¹¹.

Os cães nefropatas, em todos os momentos de avaliação apresentaram média de pH menores que os do grupo não nefropata. Alguns cães nefropatas apresentaram acidose até o M7d (sete dias após a cirurgia) e a partir desse momento apenas um paciente, que

apresentou crises frequentes de uremia manteve-se acidótico com pH na última avaliação de 7,28. A acidose caracteriza-se por uma complicação comum da DRC pela falha na excreção dos íons hidrogênio e reabsorção de bicarbonatos¹¹².

As médias no grupo não nefropata variaram entre 34,42mmHg a 48,81mmHg e no grupo nefropata variaram entre 32,81mmHg a 50,22 mmHg, para valores de referência 30.8mmHg a 42.8 mmHg¹¹⁰. A média do pCO₂ dos cães do grupo não nefropata e dos nefropatas apresentou elevação transitória no Mpós, sendo significativamente maior ($p < 0,05$) nos cães nefropatas. A hipercapnia do Mpós para ambos os grupos se relacionou ao fato dos cães estarem entubados e com ventilação espontânea e em decúbito dorsal. A ventilação diminuída do animal na anestesia, cursa com acidose respiratória visto que, mediante quadros hipercapnéticos, há a queda de pH para valores inferiores a 7,4¹¹⁰.

Os valores médios do bicarbonato de sódio não apresentaram diferença significativa ($p > 0,05$) entre os grupos nem entre os momentos. Analisando as médias, ambos os grupos estiveram dentro da normalidade (18,8 mEq/L a 25,6 mEq/L)¹¹¹. As médias do grupo não nefropata variaram de 21,32 mEq/L a 23,05 MEq/L e as do grupo nefropata variaram entre 18,86 mEq/L e 22,86 mEq/L. A concentração média de bicarbonato do grupo nefropata no M0 era menor que no grupo não nefropata. Três cães nefropatas, neste momento apresentavam bicarbonato abaixo dos valores de referência, caracterizando acidose metabólica. Como todos os pacientes foram estabilizados e os acidóticos tratados, no Mpós a média de bicarbonato do grupo nefropata terminou por ficar ligeiramente superior a do grupo não nefropata. O paciente urêmico apresentou no último momento de avaliação 12,7 mEq/L de bicarbonato, indicando acidose grave.

O BE avalia a concentração do íon bicarbonato e a gravidade do distúrbio ácido-base¹¹⁰. Os maiores BE foram observados no Mpós para os dois grupos, sendo que mais de 50% dos cães de cada grupo apresentaram BE inferior a -4,0 (normalidade varia entre -4 a +4)¹¹¹ neste momento, indicando acidose metabólica.

Metade dos cães nefropatas apresentavam alterações clínicas de êmese no início do estudo. O BE médio do grupo nefropata (-5,48) foi bem maior que o do grupo não nefropata (-2,81). A acidose metabólica agravou em Mpós e, após a remoção da doença de base, a alteração ácido-básica foi corrigida, de modo que nos momentos subsequentes a média de BE voltou a normalidade. O grupo não nefropata no M0 apresentou diferença significativa ($p < 0,05$) entre M7d, M28d e M90d e também entre M2d com M28d e M90d. Entretanto, sob o ponto de vista fisiológico, este índice estava dentro da normalidade.

Mais uma vez, o paciente urêmico apresentou no ultimo momento de avaliação BE de -12,7, reforçando a gravidade do distúrbio. Acidoses metabólicas estão relacionadas a acidose láctica, doenças renais, diabetes cetoacidótica e por perda de bicarbonato pelo TGI por diarreia ou vômito¹¹¹. No nefropata, a acidose metabólica desenvolve-se pela incapacidade do rim em regular a excreção e absorção de eletrólitos, levando a diminuição na excreção de radicais ácidos, fosfatos e sulfatos e a redução na reabsorção de bicarbonato¹¹³.

Os valores de sódio, potássio e cálcio iônico não apresentaram diferença significativa ($p>0,05$) entre os grupos, nem entre os diferentes momentos avaliados.

No grupo não nefropata foram observadas concentrações de sódio que variaram de 141,0mEq/L a 152,8mEq/L e nos nefropatas de 133,9mEq/L a 160,6mEq/L (normalidade de 140 a 155mEq/L)¹¹⁴. Os valores médios para ambos os grupos em todas as avaliações mantiveram-se dentro da normalidade.

No grupo não nefropata foram observadas concentrações de potássio que variaram de 3,1 mEq/L a 5,3 mEq/L e nos nefropatas de 1,9 mEq/L a 6,3 mEq/L (normalidade de 3,5 a 5,5mEq/L)¹¹⁴. Os valores médios para ambos os grupos em todas as avaliações mantiveram-se dentro da normalidade

No grupo não nefropata foram observadas concentrações de cálcio iônico que variaram de 1,0 mEq/L a 1,5 mEq/L e nos nefropatas de 1,1 mEq/L a 1,5 mEq/L (normalidade de 1,2 a 1,5mEq/L)¹¹⁴. Os valores médios para ambos os grupos em todas as avaliações mantiveram-se dentro da normalidade. Embora não tenha ocorrido diminuição importante, a anestesia e a cirurgia já foram relacionadas com hipocalcemia¹¹⁵.

O cloro mostrou diferença significativa ($p<0,05$) dentro dos momentos para o grupo não nefropata e, na ultima avaliação a média foi ligeiramente inferior a inicial. No grupo não nefropata foram observadas concentrações de cloro que variaram de 105,9 mEq/L a 117,6 mEq/L e nos nefropatas de 91,8 mEq/L a 129,2 mEq/L (normalidade de 107,0 a 113,0mEq/L)¹¹⁴. Os valores médios para ambos os grupos em todas as avaliações mantiveram-se dentro da normalidade.

As concentrações plasmáticas do sódio, potássio, cloro e cálcio iônico com suas respectivas médias, desvio padrão e coeficiente de variação estão apresentados na tabela 11.

TABELA 11 - Eletrólitos sanguíneos avaliados por meio de hemogasometria do grupo nefropata e grupo não nefropata, com valores de média, desvio padrão (Desv Pad) e coeficiente de variação (CV)

Parâmetro	Grupo	Estatística	Momentos					
			M0	Mpós	M2d	M7d	M28d	M90d
Na mEq/L	Grupo Não Nefropata	Média	146,2	145,20	146,35	146,05	144,41	144,86
		Desv Pad	2,57	2,93	2,28	3,62	1,18	2,73
		CV	1,75	2,02	1,56	2,48	0,81	1,88
	Grupo Nefropata	Média	144,17	143,47	144,45	145,80	145,87	147,52
		Desv Pad	4,69	5,26	6,07	2,89	3,61	5,72
		CV	3,25	3,66	4,20	1,982	2,47	3,88
K mEq/L	Grupo Não Nefropata	Média	4,04	4,14	3,96	4,17	4,26	4,25
		Desv Pad	0,43	0,53	0,47	0,68	0,37	0,44
		CV	10,81	12,85	11,94	16,33	8,82	10,46
	Grupo Nefropata	Média	4,33	3,93	4,24	4,16	4,04	4,05
		Desv Pad	0,80	0,75	0,95	1,14	0,90	0,29
		CV	18,59	19,28	22,51	27,57	22,34	7,31
Cl ⁻ mEq/L	Grupo Não Nefropata	Média	111,55^a	110,87^{abc}	112,40^a	110,88^a	109,2^{ab}	108,04^c
		Desv Pad	3,17	2,79	1,79	2,52	1,17	2,51
		CV	2,84	2,51	1,59	2,27	1,07	2,32
	Grupo Nefropata	Média	110,2	108,25	108,9	110,91	110,81	111,35
		Desv Pad	3,98	7,53	8,45	2,03	2,21	8,13
		CV	3,61	6,95	7,76	1,83	2,00	7,30
iCa mmol/L	Grupo Não Nefropata	Média	1,34	1,37	1,33	1,32	1,35	1,30
		Desv Pad	0,05	0,05	0,05	0,03	0,05	0,10
		CV	4,02	4,07	4,38	2,81	4,00	8,22
	Grupo Nefropata	Média	1,26	1,33	1,27	1,31	1,34	1,35
		Desv Pad	0,14	0,12	0,10	0,07	0,05	0,03
		CV	11,12	9,46	7,96	6,06	4,18	2,66

Letras minúsculas na mesma linha representam diferença significativa ($p < 0,05$) entre os momentos dentro de cada grupo, pelo teste de Kruskal Wallis.

Valor de referência Na⁺ para a espécie canina: 140 a 155mEq/L (DiBartola, 2011)

Valor de referência de K⁺ para a espécie canina: 3,5 a 5,5mEq/L (DiBartola, 2011)

Valor de referência de Cl⁻ urinário para a espécie canina: 107,0 a 113,0mEq/L (DiBartola, 2011)

Valor de referência de iCa²⁺ para a espécie canina: 1,2 a 1,5 mEq/L (DiBartola, 2011)

5.6 Anestesia e hipotensão

O tempo de anestesia nos dois grupos variou entre 30 a 210 minutos. Dos 23 animais do estudo, 10 apresentaram hipotensão, sendo sete do grupo não nefropata e três do grupo nefropata.

A pressão aferida pelo doppler é a pressão arterial sistólica (PAS) e a normalidade em cães varia entre 110 a 190mmHg¹¹⁶. Para caracterização do quadro hipotensivo é necessário PAS < 80mmHg ou redução de 30mmHg nos valores da pressão arterial basal. A hipotensão pode cursar com isquemia renal, cerebral e miocardial¹¹⁷.

No grupo não nefropata, a hipotensão aconteceu em sete cães. O GNN3 manteve-se hipotenso ao longo de todo momento cirúrgico. Os cães que apresentaram hipotensão, foram imediatamente tratados com desafio hídrico (ringer com lactato 20ml/kg/h por 15minutos) e/ou bolus de efedrina (0,07mg/kg IV). Com excessão do animal GNN3 que

manteve-se hipotenso ao longo de todo o procedimento, a efetividade do tratamento foi comprovada pelo retorno a normalidade da pressão nos demais animais do grupo no último momento de avaliação do momento cirurgia. Os animais que apresentaram hipotensão dentro de cada grupo e os valores aferidos da pressão ao longo do procedimento cirúrgico estão apresentados no quadro 2.

QUADRO 2 - Valores da pressão arterial sistólica (PAS) obtidos durante a anestesia para os cães do grupo nefropata e grupo não nefropata com os momentos de hipotensão marcados em vermelho

Tempos do momento cirúrgico (minutos) - Grupo Não Nefropata (GNN)															
	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140
GNN3	60	60	60	60	60	60	60	60	60	*	*	*	*	*	*
GNN4	60	60	60	58	80	95	98	98	100	100	108	*	*	*	*
GNN7	108	98	92	82	78	92	88	92	90	*	*	*	*	*	*
GNN9	90	98	100	70	80	82	86	90	86	74	84	*	*	*	*
GNN10	102	92	68	71	65	61	88	94	*	*	*	*	*	*	*
GNN11	52	64	78	90	92	100	104	96	*	*	*	*	*	*	*
GNN12	78	86	110	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Tempos do momento cirúrgico (minutos) - Grupo Nefropata (GN)															
	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140
GN3	72	110	121	100	89	88	82	122	88	88	52	62	58	122	98
GN5	45	45	74	74	70	72	83	92	84	84	90	*	*	*	*
GN7	60	60	65	65	75	70	65	*	*	*	*	*	*	*	*

No grupo nefropata, a hipotensão aconteceu em três cães. O GN7 apresentou hipotensão ao longo de todo o momento cirúrgico. O GN5 também apresentou hipotensão durante 70 minutos do procedimento e a normotensão foi estabelecida e mantida nos 40 minutos finais da anestesia. O animal GN3 apresentou hipotensão nos dez minutos iniciais e posteriormente aos cem minutos de cirurgia. O mesmo tratamento com desafio hídrico e/ou efedrina foi instituído para os nefropatas e todos finalizaram o procedimento com normotensão.

A hipotensão pode cursar com isquemia renal¹¹⁶. Os animais GNN7 e GNN11 apresentaram hipotensão e o aumento na atividade enzimática da GGT urinária no momento após o término da cirurgia (Mpós), havendo retorno à normalidade no momento seguinte de avaliação. Baseado neste aumento enzimático, é possível inferir que houve disfunção transitória tubular e que pode relacionar-se ao quadro hipotensivo visto que, tanto GNN7 quanto GNN11 apresentaram 20 minutos de hipotensão ao longo do momento cirúrgico. Entretanto, o animal GNN13, mesmo apresentando elevação da atividade desta enzima, não

apresentou hipotensão, denotando que outro fator pode ter causado a disfunção tubular para este animal.

Os quadros hipotensivos foram tratados e revertidos, exceto nos cães GNN3 e GN7, onde a hipotensão foi persistente e pode ter contribuído para o agravamento da lesão previamente apresentada por GN7 e ter provocado lesão tubular no GNN3. O paciente GN7 passou a apresentar com mais frequência crises urêmicas e, analisando a bioquímica urinária do GNN3 observou-se aumento transitório da excreção fracionada de sódio (de 0,66% para 1,08%) e potássio (20,32% para 43,32%) e elevação da creatinina sérica (0,9mg/dL para 1,2mg/dL), retornando aos valores basais dois dias após a cirurgia. A lesão renal preexistente pode acarretar sobrecarga renal durante o uso de agentes anestésicos relacionada a queda no débito cardíaco, redução do FSR em mais de 40% e estabelecimento de hipotensão⁴¹.

Finalizando, a avaliação conjunta dos resultados deste estudo, permite inferir que a estabilização e utilização de protocolos voltados ao paciente nefropata antes da cirurgia são cruciais para garantir a melhoria da TFG e corrigir possíveis desequilíbrios ácido-base antes da cirurgia. O pré-operatório deve constar de exames que sejam capazes de determinar a funcionalidade e integridade renal e, para tanto, a avaliação da atividade enzimática da GGT urinária, a razão PU/CU, creatinina sérica e exame de urina devem ser solicitados. Do mesmo modo, a monitoria da pressão durante o momento cirúrgico do paciente nefropata evita quadros hipotensivos que poderiam acentuar a disfunção renal. Tais procedimentos somados as condutas terapêuticas específicas no pós-operatório também são essenciais para a manutenção da qualidade de vida do paciente nefropata submetido a cirurgia.

6 CONCLUSÕES

Cães sem evidência clínica e laboratorial de nefropatia, submetidos a condições adequadas de pré, trans e pós-operatório podem apresentar lesão tubular transitória (23%), secundária a anestesia/cirurgia. Cães nefropatas, devidamente estabilizados, submetidos protocolos diferenciados (renoprotetores) no pré, trans e pós-operatório, não apresentam indícios de lesão tubular secundária a anestesia e/ou cirurgia.

No decorrer do procedimento cirúrgico, cães nefropatas (30%) submetidos a protocolos anestésicos sem acepromazina, apresentam menor ocorrência de hipotensão que os não nefropatas (54%), submetidos a protocolos anestésicos com acepromazina. A hipotensão anestésica afeta a integridade renal de forma transitória.

A anestesia/cirurgia induz acidose respiratória mais grave no paciente nefropata.

REFERÊNCIAS

1. Greene SA, Grauer GF. Renal Disease. In: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA. Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia. 4a ed. Iowa: Blackwell publishing, 2013; 915-919
2. Hara T, Fukusaki M, Nakamura T, Sumikawa K. Renal function in patients during and after hypotensive anesthesia with sevoflurane. *J Clin Anesth. Stoneham.* 1998; 10:539-545.
3. Monaghan K, Nolan B, Labato M. Feline Acute Injury: 1 Pathophysiology, etiology and etiology-specific management considerations. *J Feline Med Surg.* 2012;14:775-784.
4. Nelson RW, Couto CG. Small animal internal medicine 5^a ed. Saint Louis: Mosby Elsevier, 2014. 1468p.
5. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute Kidney Injury. *Lancet [Online]* 2012; 380:756766. [citado em 19 jan 2016] Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S01406736\(11\)61454-2](http://dx.doi.org/10.1016/S01406736(11)61454-2).
6. Belcher JM, Edelstein CL, Parikh CR. Clinical Applications of Biomarkers for Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis.* 2011; 57(6):930-940.
7. Braun JP, Lefebvre HP, Watson ADJ. *Vet Clin Pathol.* Creatinine in the dog: a review. 2003; 32(4):162-179.
8. Rivers BJ, Walter PA, O'Brien TD, King VL, Polzin DJ. Evaluation of urine gammaglutamyl transpeptidase-to-creatinine ratio as a diagnostic tool in an experimental model of aminoglycoside-induced acute renal failure in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1996; 32:323-336.
9. Guyton AC, Hall JE. *Medical physiology.* 13ed. Saint Louis: Elsevier Saunders.2016. 1264p.
10. Ettinger SJ, Feldman EC. *Veterinary internal medicine.* 7ed. Saint Louis: Saunders Elsevier, 2010. 2213p
11. Evans HE. De Lahunta EA. *Miller's anatomy of the dog.* 4a ed. Saint Louis: Elsevier. 2013:849p.
12. Colville T, Bassert JM. *Anatomy and physiology for veterinary technicians.* Sait Louis: Mosby Elsevier. 2ed. 2010, 543p.
13. Oliver J, Bloom F, MacDowell. Structural and functional transformations in the tubular epithelium of the dog's kidney in chronic bright's disease and their relation ti mechanisms of renal compensation and failure. *J Exp Med.* 1941;73:141-160.
14. Reece WO, Erickson HH, Goff J, Uemura EE. *Duke's physiology of domestic animals.* 13a.ed. Iowa: Wiley-Blackwell.2015;748p.
15. Veerlander JW. Normal ultrastructure of the kidney and lower uinary tract. *Toxicol Pathol* 1998; 26(1):1-17.

16. Jones TC, Hunt RD, King NW. The urinary system. In: Veterinary pathology. 6ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. p.1131–1147.
17. Finco DR. Applied physiology of the kidney. In: Osborne CA, Finco DR. Canine and feline nephrology and urology. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1995. p. 29-46.
18. Osborne CA., Fletcher TF. Applied anatomy of the urinary system with clinicopathologic correlation. In: Osborne CA, Finco DR. Canine and feline nephrology and urology. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1995. p. 3-28.
19. De Loor J, Daminet S, Smets P, Maddens B, Meyer E. Urinary Biomarkers for Acute Kidney Injury in Dogs. *J Vet Intern Med.* 2013; 27:998-1010.
20. Grauer GF. Measurement, interpretation, and implications of proteinuria and albuminuria. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2007; 37: 283–295.
21. Junqueira LC, J Carneiro. *Histologia básica.* 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. 426p.
22. Barros E, Manfro RC, Thomé FS, Gonçalves LF. *Nefrologia: Rotinas, diagnóstico e tratamento.* Porto Alegre: Artmed editora. 3ed. 2007. 626p.
23. Xavier A, Puzzi MB, Polizer K, Litfalla F, Pena SB, Insuficiência Renal Aguda. *Rev Cient Eletron Med Vet [online].* 2008; 10 [citado 02 fev 2016]. Disponível em: http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/bvodrf56aaf9g_20135-29-10-12-24.pdf ISSN: 1679-7353.
24. Rufatto FHF, Rezende-Lago NCM, Marchi PGF. Insuficiência Renal em Cães e Gatos. *Res Eletron Univar [online].* 2011; 6:17-173.
25. Birchard SJ, Sherding RG. *Clínica De Pequenos Animais,* 3^a ed. São Paulo: Roca; 2008. 2072p.
26. Worwag S and Langston CE. Acute intrinsic renal failure in cats: 32 cases (1997– 2004). *J Am Vet Med Assoc* 2008; 232:728–732.
27. Hsu WL, Lin YS, Hu YY, Wong ML, Lin FY, Lee YJ. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in dogs with naturally occurring renal diseases. *J Vet Inter Med.* 2014; 28:437-442.
28. Wingfield WE. *Segredos em medicina veterinária de emergência,* 2 ed., Porto Alegre: Artmed, 2004, p.488-497.
29. Sladen RN. Perioperative renal protection. *ASA Annual Meeting Refresher Course Lectures,* 1993; 242:1-7.
30. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1503–1520.
31. Grauer GF. Proteinuria: Measurement and Interpretation *Top companion anim med.* 2011;26(3):120-127.

32. Grauer GF. Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. *Vet Clin North Ame Small Anim Pract.* 2005;35 (3):581-596.
33. Sear JW. Kidney dysfunction on the postoperative period. *Br J Anaesth.* 2005;95(1):20-32.
34. De Broe ME, Porter GA, Bennett WM, Verpooten GA. *Clinical Nephrotoxins.* 2a ed Kluwer academic publishers: Boston. 2013.
35. Smith HS. Opioid Metabolism. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(7):613-624.
36. Johnson SJ, Kral LA, Leavitt SB, Hegeman R, Patel JH, Mueller BA. Opioid safety in patients with renal or hepatic dysfunction. *Pain Treatment Topics* [online]. 2007:1-9 [acesso 02 jan 2016]. Disponível em: <http://paincommunity.org/blog/wp-content/uploads/Opioids-Renal-Hepatic-Dysfunction.pdf>
37. Huddleston LL, Liu KD. Propofol as a panacea for acute kidney injury. *Kidney Int.* 2014; 86, 240–243.
38. Lubrano R, Marandola M, Antonucci A, Tellan G, Santulli M, Lauria D, Giuliana G. Hypotensive anesthesia with propofol and remifentanyl: protective effect of alphatocopherol on renal function. *J Clin Anesth.* 2008; 20:164-169.
39. Chien KR, Abrams J, Pfau RG, Farber JL. Prevention by chlorpromazine of ischemic liver cell death. *AM J Pathol.*1977;88(3): 539-553.
40. Yoo Y-C, Shim J-K, Song Y, Yang S-Y, Kwak Y-L. Anesthetics influence the incidence of acute kidney injury following valvular heart surgery. *Kidney Int.* 2014; 86, 414–422.
41. Snyder LBC, Johnson RA. *Canine and Feline Anesthesia and Co-existing disease.* 1a ed. Londres: Wiley-Blackwell: 2015.
42. Chew DJ, DiBartola SP, Schenck P. *Canine and Feline Nephrology and urology.* 2a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2011. 528p.
43. Rifkin BS, Perazella MA. Analgesic therapy in patients with chronic kidney disease: a case-based approach. *Hosp Phy.*2005;43:13-22.
44. KuKanich B, Bidgood T, Knesl O. Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Vet Anaesth Analg,* 2012, 39, 69–90.
45. Praxedes JN. Renoproteção. *J Bras Nefrol.* 2005; 27(1):36-37.
- 46 Seale TW, Rennert OM. Mechanisms of antibiotic-induced nephrotoxicity. *Annals of clinical and laboratory science,* Institute for clinical science, Universidade da Philadelphia, Estados Unidos.1982; 12(1): 1-10.

47. Lacerda MS Sampaio RL, Nunes TC. Estudo hematológico e cardiorrespiratório em cadelas anestésicas com cetamina-s/xilazina e tiletamina/zolazepam e submetidas a ovariectomia. *Biosci. J.* 2010;26(6):913-918.
48. Silva MCS, Zanchin AJ, Lima CI, Duarte WC, Batti DF, Raulino MACS. Exames Complementares na avaliação Pré-Anestésica. *Revista Brasileira de anestesiologia*, 1990; 40(5): 303-309.
49. Meak D. Distúrbios do sistema urogenital. In: Birchard SJ, Sherding RG. *Manual Saunders: Clínica de Pequenos Animais*. 3ª ed. São Paulo: Roca; 2008;1001-1029.
50. Reine NJ, Langston CE. Urinalysis interpretation: how to squeeze out the maximum information from a small sample. *Clin Tech Small Animal Practice*. 2005;20: 2-10.
51. Pressler BM. Clinical Approach to advanced renal function testing in dogs and cats. *Vet Clin Small Anim*. 2013; 43:1193-1208.
52. Ross L. Acute Kidney Injury in Dogs and Cats. *Vet Clin Small Anim*[online]. 2011; 41:1-14 [acesso em 28 jan2016]. Disponível em: <http://10.1016/j.cvsm.2010.09.003>.
53. Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis: a comprehensive review. *Am Fam Physician*. 2005;71:1153-62.
54. Littman MP. Protein-losing nephropathy in small animals. *Vet Clin Small Anim*. 2011;31-62.
55. Rego ABAS. Microalbuminúria em cães com insuficiência renal crônica: relação com pressão sanguínea sistêmica. 2006. 108 f. Tese (Doutorado em Clínica Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo
56. Sodré FL, Costa JCB, Lima JC. Avalia o da fun o e da lesão renal: um desafio laboratorial. *J Bras Patol Med Lab*. 2007; 43(5):329-337.
57. Brown S. Introduction from the international renal interest society. *J Vet Intern Med*. 2013; 27:1939-1676.
58. Vaden SL, Levine J, Breitschwerdt EB. A Retrospective Case-Control of Acute Renal Failure in 99 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, Vol 11, No 2 (March-April), 1997: pp 58-64
59. Cobrin AR, Blois SL, Kruth SA, Abrams-Ogg ACG, Dewey C. Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. *J Small Anim Pract*. 2013;54:647-655.
60. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: A systematic review. *Int Soc Nephrol*. 2008; 73:1008-1016.
61.  vora PRB, Garcia LV. Equilíbrio  cido-base. In: Simpósio fundamentos em clínica cirúrgica. *Revista Medicina* [online], Ribeirão Preto, Brasil. 2008; 41 (3): 301-11 [acesso em

21 de janeiro 2016].Disponível em:

http://revista.fmrp.usp.br/2008/VOL41N3/SIMP_6Equilibrio_acido_base.pdf

62. Kronfeld DS. Dietary management of chronic renal disease in dogs: a critical appraisal. *Journal of Small Animal Practice*, Oxford, v. 34, n. 5, p. 211-219, 1993.

63. Polzin DJ, Osborne CA, Jacob F, Ross S. Chronic renal failure. In: Ettinger SJ, Feldman EC. *Textbook of veterinary internal medicine*. 6.ed. Philadelphia: Saunders, 2005. p.1767.

64. Bastos MG, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *J Bras Nefrol* 2011; 33(1):93-108.

65. DeSchepper J, De Cock I, Capiou E. Urinary gamma glutamil transferase and the degree of renal dysfunction in 75 bitches with pyometra. *Research in Veterinary Science*, London, v. 46, p. 396-400, 1989.

66. Flemming AS, Hunt EL, Riviere JE, Anderson KL. Renal “clearance” and fractional excretion of electrolytes over four 6-hour periods in cattle. *American Journal of Veterinary Research*, Chicago, v. 52, n. 1, p. 5-8, 1991.

67. O’Neill DG, Elliott J, Church DB, McGreevy PD, Thomsin PC, Brodbelt DC. Chronic Kidney Disease in Dogs in UK Veterinary Practices: prevalence, risk factors and survival. *J Vet Intern Med*. 2013; 27:814-821.

68. LeVine DN, Zhang D, Harris T, Vaden S. The use of pooled vs serial urine samples to measure urin protein:creatinine ratios. *Vet Clin Pathol*. 2010;53-56.

69. Maddens B., Heiene R, Smets P, Svensson M, Aresu L, van der Lugt J, Daminet S, Meyer E. Evaluation of Kidney Injury in Dogs with Pyometra Based on Proteinuria, Renal Histomorphology, and Urinary Biomarkers *J Vet Intern Med* 2011;25:1075–1083.

70. Fossum TW. *Small animal surgery*. 4ed.Saint Louis: Saunders Elvsevier;2013. 1640p.

71. PF Costa; N. Nunes, EA Belmonte; JV Moro, PCF Lopes. Hematologic changes in propofol-anesthetized dogs with or without tramadol administration. *Arq Bras Med Vet Zootec* 2013;65(5).

72. Jain NC. *Essentials of veterinary hematology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. 417p.

73. Guedes Silveira LMG, Brunner CHM, Fernando Cunha FM. Eletroquimioterapia em adenocarcinoma perianal canino. *J Health Sci Inst*. 2011;29(2):136-138.

74. Abensur H, Bastos MG, Canziani MEF. Aspectos atuais da anemia na doença renal crônica. *J Bras Nefrol*. 2006;28:104-107.

75.Abla LEF, Ishizuka MMA. Fisiopatologia das Feridas. In: Ferreira LM. *Manual de cirurgia plástica*. São Paulo: Atheneu; 1995; 3: 5-11.

76. Santos VLCC. Avanços tecnológicos no tratamento de feridas e algumas aplicações em domicílio. In: Duarte YAO, Diogo MJD. Atendimento domiciliar: um enfoque gerontológico. São Paulo: Atheneu; 2000: 265-306
77. Ferraz AAB, Ferraz EM. Uso de antibióticos em cirurgia. Rio de Janeiro: Diagraphic. 2002;1(2):17p.
78. Jain NC. Essentials of veterinary hematology. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. 417p.
79. Ghys L, Paepe D, Smets P, Lefebvre H, Delanghe J, Daminet S. Cystatin C: a new renal marker and its potential use in small animal medicine. *J Vet Intern Med.* 2014;28:1152-1164
80. Tennant BC. Hepatic function. In: Kaneko JJ.; Harvey JW, Bruss ML. *Clinical biochemistry of domestic animals.* 5.ed. San Diego: Academic Press. 1997: 327-352.
81. Chapman SE, Hostutler RA. A laboratory diagnostic approach to hepatobiliary disease in small animals. *Vet Clin Small Anim.* 2013; 43:1209-1225
82. Kaneko JJ, Harvey JW, BRUSS ML. *Clinical biochemistry of domestic animals.* 5a ed. San Diego: Academic Press, 1997. 932 p.
83. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis of CKD: an update. *Am J Kidney Disease.* 2016;67(2):307-317
84. Mak RH, Cheung W. Energy homeostasis and cachexia in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:1807-1814.
85. O'Connell TX, Horita TJ, Kasravi B, Understanding and interpreting serum protein electrophoresis. *Am Fam Phy* 2005;71:105-112.
86. Ceron JJ, Martinez-Subiela S, Tecles F, Caldin M. Acute phase proteins in diagnostics: more than expected. *J Hellenic Vet Med Soc.* 2014,65(3):197-204.
87. Nakamura M, Takahashi KO, Koshino, Nakashima AS, Fujino, Tsujimoto H. C-reactive protein concentration in dogs with various diseases. *ClinPathol:*70(2):127-133.
88. Cray C, Zaias J, Altman NH. Acute phase response in animals: A review. *Comp Med.* 2009;59(6):517-526.
89. Romão JR JE, Haiashi AR, Elias RM, Luders C, Ferraboli R, Castro MCM, Abensur H. Positive acute-phase inflammatory markers in different stages of chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2006;26:59-66.
90. Barsanti JA, Lees, G.E, Willard MD, Green RA. Urinary Disorders. In: Willard MD, Tvedten H. *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods.* 4a ed., Philadelphia: W.B. Saunders, 2004: 135 – 164.
91. Gregory CR. Urinary system. In: Latimer SR, Mahaffey EA, Prasse K.W. *Veterinary laboratory medicine: clinical pathology.* Philadelphia: Blackwell Publishing Company, 2003: 231-257.

92. Lees EG, Brown SA, Elloitt J, Grauer GE, Vaden SL. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal). *J Vet Intern Med.* 2005;19(3):377-385.
93. Menezes, LB, Fioravanti MCS, Brito e Silva MS, Franco LG, Sales TP, Andrascko MM, Veado JCC, Araújo EG. Avaliação do efeito da clorpromazina sobre a função renal de cães submetidos à isquemia e reperfusão. *Pesq Vet Bras*, 2010;30(2):108-114.
94. Osarogiagbon UR, Choong, S, Belcher JD, Vercellotti, GM, Paller MS, Hebblerl RP. Reperfusion injury pathophysiology in sickle transgenic mice. *Blood: Hematol J, New York.* 2000;96:314-320.
95. Remuzzi G, Ruggenenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int.* 1997;51: 2-15.
96. Hayes MA, Goldenberg IS. Renal effects of anesthesia and operation mediated by endocrines. *Anesthesiology.* 1963; 24:487-499.
97. Souza NS. Aplicação dos exames complementares no diagnóstico da insuficiência renal crônica em cães [dissertação]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás, Escola de veterinária e zootecnia;2011.
98. Jain A, Subhan I, Joshi M. Comparison of the point-of-care blood gas analyzer versus the laboratory auto-analyzer for the measurement of electrolytes. *Int J Emerg Med.* 2009;(2)117-120.
99. Leino A, Kurvinen K. Interchangeability of blood gas, electrolytes and metabolite results measured with point-of-care, blood gas and core laboratory analyzers. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(7):1187-1191.
100. Martínez, Pedro P; Carvalho, Marileida B. Participação da excreção renal de cálcio, fósforo, sódio e potássio na homeostase em cães saudáveis e cães com doença renal crônica. *Pesq Vet Brasil.* 2010; 30(10): 868-876.
101. DiBartola SP, Chew DJ. Interpretation of canine and feline urinalysis. Wilmington: Gloyd Group. 2004:75p.
102. Watson DJ. Urine specific gravity in practice. *Aust Vet J.* 1998;76(6):392-398
103. McGrotty, Y. Diagnosis and management of chronic kidney disease in dogs and cats. *Companion Animal Practice, Santa Barbara*, v. 30, p. 502-507, 2008.
104. Kerr, M. G. Exames laboratoriais em medicina veterinária – bioquímica clínica e hematologia. 2.ed., São Paulo: Rocca, 2003, 421p.
105. Nichols R. Polyuria and polydipsia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2011;31(5): 833p.

106. Berber E. Intraoperative thermal regulation in patients undergoing laparoscopic vs open surgical procedures. *Surg Endoscopy* 2001;15(3):281-285.
107. Moyer JH, Morris G, DeBakey E. Hypothermia I: effect on renal hemodynamics and on excretion of water and electrolytes in dog and man. 1957; 145(1): 26-40.
108. Mullur R, Liu, Y-Y, Brent G. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev.* 2014;94:355-382
109. Oliveira AB, Oliveira AO, Miguel MD, Zanin MD, Kerber VA. O hipotireoidismo aob a otica farmacêutica generalista. *Visão Acadêmica, Curitiba.* 2002;3(2):109-118.
110. Bateman SW. Making sense of blood gas results. *Vet Clin Small Anim.* 2008;38:543-547.
111. Rieser TM. Arterial and venous blood gas analyses. *Topics in Companion Anim Med.* 2013; 28: 86-90.
112. Polzin DJ, Osborne CA, James K. Acid-base, electrolytes and renal failure. Supplement to compendium on continuing education for the practicing veterinarian. *Proceedings, Purina Nutrition Forum* 1999,21(11):1-4
113. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis of CKD: an update. *Am J Kidney Disease.* 2016;67(2):307-317.
114. DiBartola SP. Fluid, electrolyte and acid-base disorders in small animal practice. 2011. 4a ed. Saint Louis:Elsevier. 1520p.
115. Lepage P, Légaré G, Racicot C, Brossard JH, Lapointe R, Dagenais M, D'Amour P.J Hypocalcemia induced during major and minor abdominal surgery in humans. *Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2654-8.
116. Waddell LS. Direct blood pressure monitoring. *Clin Tech Small Anim Pract.* 2000;15(3):111-118.
117. Mazzafero E, Wagner. Hypotension during anesthesia in dogs and cats: recognition, causes and treatment. *Compendium: Colorado State University.* 2001;23(8):728-735.

ANEXO I



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS/CEUA



Goiânia, 13 de Outubro de 2014.

**PARECER CONSUBSTANCIADO REFERENTE AO ATENDIMENTO DE
PENDÊNCIA DO PROTOCOLO Nº044/14.**

I. IDENTIFICAÇÃO:

1. **Título do projeto:** Avaliação morfofuncional do rim de cães e gatos em estado crítico e de cães submetidos a diferentes protocolos anestésicos
2. **Pesquisador Responsável:** Luma Tatiana Silva Castro – EVZ/UFG
3. **Unidade/Órgão do pesquisador:** EVZ/UFG
4. **Pesquisadores Participantes:** Celina Tie Nishimori Duque, Maria Clorinda Soares Fioravanti, Juan Carlos Duque Moreno, Louise Pereira Mortate, Rauane Sousa de Moura, Mário Henrique Theodoro de Souza, Jaqueline Andrade Ribeiro da Silva, Helton Freitas Oliveira – EVZ/UFG
5. **Data de apresentação do protocolo a CEUA:** 20/06/2014
6. **Data de Atendimento das Pendências:** 01/09/2014

II - Parecer da CEUA:

Foram apontadas as seguintes pendências no protocolo de pesquisa, as quais foram respondidas pelos pesquisadores da forma a seguir:

- ✓ *Esclarecer o título do projeto em relação às atividades propostas a serem desenvolvidas. Identificamos no presente protocolo que será executada somente a avaliação da função renal de cães submetidos a protocolos anestésicos de rotina do HV. Onde está a primeira parte do título do projeto no que se refere à avaliação morfofuncional do rim de cães e gatos em estado crítico? Não consta no projeto como será a avaliação morfológica nem sequer menciona a utilização de gatos na metodologia.*
- O título do projeto se alterou após avaliação feita pelo programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da EVZ, quando o foco de estudo se direcionou apenas para cães, considerando a baixa casuística no atendimento a gatos no HV/EVZ. Deste modo, o título do referido projeto passou a ser "AVALIAÇÃO MORFOFUNCIONAL DO RIM DE CÃES EM ESTADO CRÍTICO E SUBMETIDOS A DIFERENTES PROTOCOLOS ANESTÉSICOS". Os exames laboratoriais propostos, como avaliação da proteinúria e a GGT (gama glutamiltransferase) urinária, permitem localizar e identificar lesões morfológicas renais precoces antes do desenvolvimento do estágio inicial da doença.

Informamos que a *Comissão de Ética no Uso de Animais/CEUA* da Universidade Federal de Goiás, após análise das adequações solicitadas, **APROVOU** o projeto acima referido e o mesmo foi considerado em acordo com os princípios éticos vigentes.

Reiteramos a importância deste Parecer Consubstanciado, e lembramos que o(a) pesquisador(a) responsável deverá encaminhar à CEUA-PRPI-UFG o Relatório Final basendo na conclusão do estado e na incidência de publicações decorrentes deste, de acordo com o disposto na Lei nº. 11.794 de 08/10/2008, e

Comissão de Ética no Uso de Animais/CEUA
Pró-Reitoria de Pesquisa e Inovação/PRPI-UFG, Caixa Postal: 131, Prédio da Reitoria, Piso 1, Campus Samambaia (Campus II) -
CEP:74001-970, Goiânia – Goiás, Fone: (55-62) 3521-1876.
Email: ceua.ufg@gmail.com



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS/CEUA



Resolução Normativa nº. 01, de 09/07/2010 do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal- CONCEA. O prazo para entrega do Relatório é de até 30 dias após o encerramento da pesquisa.

III - Data da reunião: 13/10/14

Assinado de forma digital por
RENATA MAZARO:12343522812
Dados: 2014.11.03 13:30:50

-02'00'
Dra. Renata Mazaro e Costa
Coordenadora da CEUA/PRPI/UFV

ANEXO II



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS – UFG
PRO-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL –PPGCA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado tutor/proprietário(a),

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), de uma pesquisa sobre o funcionamento do rim dos animais submetidos a protocolos emergenciais e/ou cirúrgicos. Os pesquisadores da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás estão oferecendo ao senhor (a), a oportunidade de acompanhamento e monitoramento do rim do seu animal durante 3 meses por meio de exames laboratoriais que serão realizados sem custo adicional.

Este documento irá lhe fornecer informações importantes sobre o estudo. Por favor, leia abaixo atentamente a fim de esclarecer suas dúvidas com o pesquisador para decidir se você deseja, ou não, participar. Ao aceitar participar, assine ao final deste documento, que possui em duas vias. A primeira via será sua e a outra cópia pertence ao pesquisador responsável. Caso deseje recusar a sua participação, nem você nem o animal de sua propriedade serão penalizados.

Esta pesquisa passou pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFG (protocolos n. 044/14). Em caso de dúvidas sobre esta pesquisa tendo em vista aspectos éticos, por favor, entre em contato com o CEUA no seguinte endereço:

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação/ PRPPG-UFG
Caixa Postal: 131
Prédio da Reitoria – Piso 1, Campus Samambaia (Campus II)
CEP: 74001-970 – Goiânia – Goiás – Brasil

Telefone 3521-1075 ou 3521-1076.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

Título: Avaliação morfofuncional do rim de cães em estado crítico e submetidos a diferentes protocolos anestésicos

Pesquisadores: Mestranda Luma Tatiana Silva Castro e Prof. Dra. Maria Clorinda Soares Fioravanti.

Telefones para contato: (62) 8332-2223 / (62) 9975-0095

Objetivo: registrar e avaliar a morfologia do rim em pacientes críticos e a diferentes protocolos anestésicos em cães.

Todos os procedimentos realizados no paciente seguem os procedimentos de rotina comumente realizados pelos residentes do Hospital Veterinário da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás (EVZ-UFG). O paciente não sofrerá nenhuma intervenção diferente do que é utilizado em outros pacientes que não fazem parte do projeto. **Em outras palavras, o animal não será submetido a nenhum procedimento experimental.** O intuito deste projeto de pesquisa é acompanhar e

registrar as possíveis alterações na função renal dos pacientes após os procedimentos de emergência e/ou cirúrgicos.

Pesquisa: após concordar em participar do projeto e assinatura deste termo, será feito a colheita de amostra de sangue e urina do paciente para realização de exames e classificação do animal como saudável ou como paciente renal (Caso o animal apresente alguma alteração nos exames que indiquem desvio no funcionamento normal do rim.

- Para pacientes submetidos a cirurgia: serão coletados **amostras de sangue e urina** antes do procedimento cirúrgico, imediatamente após o término da cirurgia, 2 horas, com 7 dias, 28 e 90 dias.
- Para pacientes em estado crítico: serão coletados amostras de sangue e urina de 12 em 12 horas até a estabilização do paciente e posteriormente a cada 48 horas até a alta do paciente. Após alta, com 7 dias, 28 e 90 dias.

Riscos: Os riscos referentes ao estudo são mínimos, visto que haverá apenas a coleta de amostras sanguíneas e de urina. Estes procedimentos de coleta são minimamente invasivos e não oferecem riscos a vida do animal. Os riscos estão mais ligados ao tipo de cirurgia e estado do animal mediante cirurgia e intervenção emergencial. Caso o animal venha a correr algum risco de vida, o proprietário será devidamente informado pela equipe de residentes do hospital. **É importante deixar claro que, este estudo e as amostras coletadas para realização dos exames, não são capazes de oferecer risco de vida ao animal.**

O proprietário terá acesso às informações obtidas, bem como o direito de retirar o consentimento a qualquer tempo.

Benefícios: Sob o ponto de vista do animal, o estudo fornecerá informações importantes referentes a recuperação do paciente, monitoramento da função renal, atuando de forma a prevenir possíveis doenças de caráter renal. Além disso, este estudo fornecerá informações importantes sobre a casuística referente aos procedimentos feitos e função renal dos pacientes.

Confidencialidade e privacidade: Os seus dados pessoais, as informações obtidas serão guardadas e registradas em fichas próprias e serão mantidas em sigilo o tempo todo. Portanto, o seu nome e demais dados estarão protegidos sob a lei do anonimato.

Ressarcimento de despesas: ao participar desta pesquisa, você não terá custos adicionais, apenas aqueles já previamente determinados pelo procedimento de rotina do hospital. Haverá a isenção dos exames de sangue e urina no pré-operatório, uma vez que, ao participar desta pesquisa, eles serão custeados pelo pesquisador. Desta forma, não será necessário o ressarcimento de despesas, visto que não haverá custo adicional por participar da pesquisa.

Pesquisadores: Mestranda Luma Tatiana Silva Castro – CRMV- GO 6576
Profa. Dra. Maria Clorinda Soares Fioravanti – CRMV-GO

Luma Tatiana Silva Castro – CRMV GO 6576

Eu, _____,
RG _____ CPF _____, abaixo assinado e
proprietário do animal de nome _____,
espécie, _____, sexo _____ raça _____, e idade
_____, concordo com que este participe do estudo **“Avaliação morfofuncional
do rim de cães em estado crítico e submetidos a diferentes protocolos anestésicos”**.
Estou ciente e fui devidamente informado (a) e esclarecido (a), pela pesquisadora Luma
Tatiana Silva Castro, sobre a pesquisa, os procedimentos envolvidos, assim como os
possíveis riscos e benefícios decorrentes da participação de meu animal. Também me
foi garantida a retirada de meu consentimento a qualquer momento, sem que isso resulte
em qualquer penalidade ou interrupção do acompanhamento de meu animal.