

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

**ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA DE CÃES COM
DOENÇA RENAL CRÔNICA COM ÊNFASE NA HIPERFOSFATEMIA**

Layla Livia de Queiroz

Orientadora: Profa. Dra. Maria Clorinda Soares Fioravanti

GOIÂNIA

2015

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):	Layla Livia de Queiroz		
E-mail:	laylalivia@hotmail.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:	O Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico	Sigla:	CNPq
País:	Brasil	UF:	GO
CNPJ:			
Título:	ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA DE CÃES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA COM ÊNFASE NA HIPERFOSFATEMIA		
Palavras-chave:	azotemia, caninos, estadiamento IRIS, nefropatia, tratamento.		
Título em outra língua:	DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH IN DOGS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE FOCUSED ON HYPERPHOSPHATEMIA		
Palavras-chave em outra língua:	azotemia, canine, IRIS staging, nephropathy, treatment.		
Área de concentração:	Patologia, Clínica e Cirurgia Animal		
Data defesa:	(25/02/2015)		
Programa de Pós-Graduação:	Ciência Animal		
Orientador (a):	Maria Clorinda Soares Fioravanti		
E-mail:	mariaclorinda@gmail.com		
Co-orientador (a):*	Adilson Donizeti Damasceno		
E-mail:	addamasceno@gmail.com		

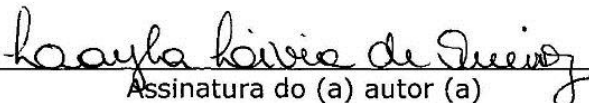
*Necessita do CPF quando não constar no SisPG

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.


Assinatura do (a) autor (a)

Data: 07 / 05 / 15

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.

LAYLA LIVIA DE QUEIROZ

**ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA DE CÃES COM
DOENÇA RENAL CRÔNICA COM ÊNFASE NA HIPERFOSFATEMIA**

Dissertação apresentada para 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

Orientadora:

Profa. Dra. Maria Clorinda Soares Fioravanti

Comitê de Orientação

Prof. Dr. Adilson Donizeti Damasceno

Pesq. Dra. Celine Tie Nishimori Duque

GOIÂNIA

2015

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

Queiroz, Layla Livia
ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA DE CÃES COM
DOENÇA RENAL CRÔNICA COM ÊNFASE NA HIPERFOSFATEMIA
[manuscrito] / Layla Livia Queiroz. - 2015.
XII, 85 f.: il.

Orientador: Profa. Dra. Maria Clorinda Soares Fioravanti; co
orientador Dr. Adilson Donizeti Damasceno; co-orientador Dr. Celine
TieNishimori Duque.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Escola de
Veterinária e Zootecnia (EVZ) , Programa de Pós-Graduação em
Ciência Animal, Goiânia, 2015.

Bibliografia. Anexos.

Inclui tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. azotemia. 2. caninos. 3. estadiamento IRIS. 4. nefropatia. 5.
tratamento. I. Fioravanti, Maria Clorinda Soares, orient. II.
Damasceno, Adilson Donizeti, co-orient. III. Título.

Dedico este trabalho a Deus, pelas bênçãos diariamente concedidas.

À minha mãe e minha irmã, pelo apoio incondicional oferecido.

Aos meus sobrinhos Júlia e Heitor, para os quais desejo ser exemplo.

Ao meu namorado, por estar sempre ao meu lado.

Aos pacientes, motivo de todo o trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pelo milagre da vida, pelas bênçãos imensuráveis que recebo dia após dia. Pela proteção e pelo amor incondicional.

Agradeço à minha família. Minha mãe Lucelânia Pires F. de Queiroz e irmã Cintia Carla de Queiroz, as pessoas mais importantes da minha vida, sem as quais não poderia ter chegado aqui. Essa vitória e todas as outras da minha vida nunca teriam acontecido sem vocês. Agradeço a todos os familiares, que torceram por mim e sempre me incentivaram a seguir adiante.

Ao meu namorado Thalisson Oliveira Dias, que me apoiou em todos os momentos desta caminhada. Aos amigos, os antigos e os novos, todos que de algum modo contribuíram para meu sucesso.

À minha orientadora Prof^ª. Dra. Maria Clorinda Soares Fioravanti, pelo acolhimento como uma de suas orientadas, pelos conselhos, pelo conforto quando me senti desesperada, pelas ideias e principalmente pelo desprendimento e amor em ensinar.

Aos colegas que trabalharam muito em prol desse projeto, à doutoranda Saura Nayane Souza, à mestranda Nathália Bragato, o técnico do laboratório e médico veterinário Helton Freires Oliveira, aos alunos da graduação Mariana Dall'Agnol, Marinys Santos, Paula Damasceno Gomes, Rayanne Henrique Santana, Manoella Sena Araújo, Suelen Lorena da Silva e Sandes Oliveira Espíndola.

Aos colegas médicos veterinários da Clínica Pegasus e residentes do HV-UFG que desprendidamente me encaminharam inúmeros pacientes para este trabalho.

Ao Hospital Veterinário da UFG e sua diretoria, que permitiram a realização de parte do trabalho nas instalações do hospital.

À Escola de Veterinária e Zootecnia da UFG e ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, por me proporcionarem uma formação de qualidade, tanto como profissional, quanto como ser humano. Ao CNPq pela bolsa concedida.

À Banca Examinadora, por gentil mente aceitarem o convite de avaliação deste trabalho.

A todos que contribuíram e acreditaram neste projeto, meus sinceros agradecimentos.

“Os cães são o nosso elo com o paraíso. Eles não conhecem a maldade, a inveja ou o descontentamento. Sentar-se com um cão ao pé de uma colina numa linda tarde, é voltar ao Éden onde ficar sem fazer nada não era tédio, era paz.”

Milan Kundera

“No semblante de um animal que não fala, há um discurso que somente um espírito sábio é capaz de entender.”

Mahatma Ghandi

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	01
2. REVISÃO DE LITERATURA	03
2.1. Os rins.....	03
2.1.1. Anatomia renal	03
2.1.2. Fisiologia renal	04
2.2. Doença renal crônica	04
2.3. Etiopatogenia da DRC	05
2.4. Diagnóstico da DRC	06
2.5. Estadiamento IRIS da DRC	07
2.6. Consequências da DRC	10
2.6.1. Síndrome urêmica.....	10
2.6.2. Acidose metabólica.....	10
2.6.3. Hiperfosfatemia	11
2.6.4. Hipertensão arterial sistêmica.....	13
2.6.5. Síndrome nefrótica	13
2.7. Tratamento da DRC.....	14
2.7.1. Terapia nutricional.....	15
2.7.2. Correção de distúrbios hídrico e ácido-base.....	16
2.7.3. Terapia anti-hipertensiva e antiproteinúrica	17
2.7.4. Terapia da hiperfosfatemia	18
2.7.5. Terapia da hipovitaminose D.....	19
2.7.6. Terapia das anormalidades gastrintestinais	20
2.7.7. Terapia da anemia.....	20
2.8. Prognóstico	21
2.9. Justificativa e objetivo	21
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	23
3.1. Planejamento do estudo.....	23
3.2. Anamnese e exame clínico	23
3.3. Critérios de inclusão	24
3.4. Avaliações laboratoriais	24
3.5. Ultrassonografia	26
3.6. Aferição da pressão arterial sistólica	26
3.7. Divisão em grupos	27
3.8. Protocolos de tratamento	27
3.9. Análise estatística	28
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
4.1. Estadiamento IRIS.....	31
4.1.1. Manifestações clínicas	31
4.1.2. Perfil hematológico	35
4.1.3. Perfil bioquímico sérico	37
4.1.4. Parâmetros urinários	42
4.1.5. Matriz de distâncias euclidianas	45
4.2. Ultrassonografia	46
4.3. Hiperfosfatemia	49
4.4. Retornos mensais e tratamento	53
5. CONCLUSÃO.....	57
REFERÊNCIAS	58
ANEXOS	66

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Procedimento de aferição da pressão arterial (A), colheita de sangue por venopunção cefálica (B) e colheita de urina por cistocentese (C).....	24
FIGURA 2	Distribuição de idades dos cães com DRC em anos (frequência absoluta).....	29
FIGURA 3	Divisão dos grupos conforme estadiamento IRIS da DRC.....	32
FIGURA 4	Dendograma UPGMA de similaridade entre grupos, utilizando a distância euclidiana padronizada. I2 (grupo IRIS 2), I3 (grupo IRIS 3), I4 (grupo IRIS 4).....	45
FIGURA 5	Imagens ultrassonográficas dos rins e bexiga dos cães com DRC: (A): rim com contorno regular, tamanho normal, ecogenicidade cortical aumentada, relação córtico-medular alterada com espessamento cortical, presença de cisto na cortical (seta);(B): Rim apresentando contorno regular, ecogenicidade cortical aumentada, relação córtico-medular alterada com espessamento cortical, dilatação da pelve renal; (C): Rim com contorno regular, volume aumentado, destruição do parênquima renal e presença de conteúdo anecoico envolto por uma cápsula hiperecoica; D: bexiga com contorno regular, distendida pela urina, parede espessada, mucosa irregular, conteúdo anecoico homogêneo.....	48

LISTA DE QUADROS

QUADRO1	Causas potenciais de DRC em cães e gatos.....	06
QUADRO2	Subestadiamento IRIS em relação à proteinúria.....	09
QUADRO3	Subestadiamento IRIS em relação à pressão arterial.....	09
QUADRO4	Recomendações terapêuticas realizadas pela IRIS para cães com DRC de acordo com o estágio da doença.....	14

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Frequência absoluta e relativa das manifestações clínicas observados nos cães com doença renal crônica (n=65).....	30
TABELA 2	Frequência de manifestações clínicas de cada grupo IRIS, considerando o total de pacientes de cada grupo.....	33
TABELA 3	Parâmetros de pressão arterial sistólica dos cães dos grupos IRIS 1, 2, 3 e 4, com valores de média, desvio-padrão (DP), mediana e coeficiente de variação (CV)	34
TABELA 4	Subestadiamento pela classificação IRIS de acordo com a pressão arterial sistólica e risco de lesão em órgãos-alvo.....	35
TABELA 5	Perfil do eritrograma dos cães dos grupos IRIS 1, 2, 3 e 4, com valores de média, desvio-padrão (DP), mediana e coeficiente de variação (CV).....	36
TABELA 6	Perfil bioquímico sérico dos cães dos grupos IRIS 1, 2, 3 e 4, com valores de média, desvio-padrão (DP), mediana, coeficiente de variação (CV).....	38
TABELA 7	Parâmetros urinários dos cães dos grupos IRIS 1, 2, 3 e 4, com valores de média, desvio-padrão (DP), mediana e coeficiente de variação (CV)	43
TABELA 8	Característica ultrassonográfica observada no parênquima renal dos cães com DRC	46
TABELA 9	Característica ultrassonográfica da parede bexiga dos cães com DRC	49
TABELA 10	Número de cães classificados quanto à presença de hiperfosfatemia nos diferentes estádios da DRC	49
TABELA 11	Manifestações clínicas dos grupos com e sem hiperfosfatemia.....	50
TABELA 12	Valores de média e mediana do eritrograma dos grupos com e sem hiperfosfatemia.....	51
TABELA 13	Perfil bioquímico sérico dos cães dos grupos sem hiperfosfatemia e com hiperfosfatemia, com valores de média, mediana e p.....	51
TABELA 14	Pacientes (PA) que compareceram aos retornos mensais (av), com dieta renal (CDR) e sem dieta renal (SDR) e seus respectivos parâmetros séricos de fósforo, uréia e creatinina e razão proteína urinária/creatinina urinária (PU/CU)	514

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é uma alteração degenerativa que acomete principalmente cães idosos. De caráter progressivo, não tem cura e seu diagnóstico, na maioria das vezes, é realizado tardiamente, quando o tratamento é ineficaz e o tempo de sobrevida curto. Com o objetivo de padronização, a Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS), propôs um sistema de classificação, baseado nas concentrações séricas de creatinina. Uma das principais complicações da DRC é a hiperfosfatemia, a qual está comprovadamente ligada à mortalidade de pacientes humanos portadores da doença. O presente estudo acompanhou 65 cães com DRC, com os retornos realizados mensalmente. A taxa de mortalidade foi de 55% e a idade média superior a sete anos. O tempo de acompanhamento dos animais que não vieram a óbito variou entre 46 e 225 dias. Quanto ao estadiamento IRIS, 6,2% dos cães encontravam-se no estágio 1, 13,8% no estágio 2, 38,5% no estágio 3 e 41,5% no estágio 4. Com o agravamento do quadro a proteinúria e a pressão arterial aumentaram, enquanto a densidade urinária reduziu. No exame ultrassonográfico a maior parte dos cães apresentou aumento da ecogenicidade renal e alteração na definição do limite córtico-medular. A hiperfosfatemia ocorreu principalmente nos estágios 3 e 4 e esteve relacionada ao agravamento da doença, alta mortalidade, hipoalbuminemia, hipertensão arterial e proteinúria. O uso continuado da dieta renal foi eficiente no controle da hiperfosfatemia e no aumento da sobrevida dos cães com DRC.

Palavras-chave: azotemia, caninos, estadiamento IRIS, nefropatia, tratamento.

ABSTRACT

DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH IN DOGS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE FOCUSED ON HYPERPHOSPHATEMIA

Chronic kidney disease (CKD) is a degenerative condition that mainly affects older dogs. It has a progressive character, no cure, and in most cases is diagnosed late, when treatment becomes ineffective and survival time shorter. With the objective of diagnosis' standardization, the International Renal Interest Society (IRIS) proposed a staging system based on serum creatinine. One of the major complications of CKD is hyperphosphatemia, which is demonstrably linked to mortality in human patients. The present study used 65 dogs with CKD, followed up monthly. The mortality rate was 55% and the average age was seven years. The follow-up time ranged from 46 to 225 days. As for the IRIS staging, 6.2% of dogs were in stage 1, 13.8% in stage 2, 38.5% in stage 3 and 41.5% in stage 4. With the progression of disease, proteinuria and arterial blood pressure increased while urine specific gravity reduced. Most of the dogs showed increased renal echogenicity and changes in cortico-medullary definition, in ultrasonographic examinations. Hyperphosphatemia occurred mainly in stages 3 and 4 and was related to progression of the disease, hypoalbuminemia, proteinuria, hypertension and increased mortality. Renal diet given continuously was effective in controlling hyperphosphatemia and increased survival time of dogs with CKD.

Key words: azotemia, canine, IRIS staging, nephropathy, treatment.

1. INTRODUÇÃO

Os rins são órgãos complexos e multifuncionais e suas inúmeras funções interferem diretamente com a homeostase do organismo e alterações no seu funcionamento podem acarretar consequências graves.

As principais funções dos rins são: excretora, regulatória, catabólica e endócrina. A função excretora encarrega-se do controle de inúmeros solutos por meio da taxa de filtração glomerular (ureia e creatinina, por exemplo); a função regulatória é responsável pelo balanço hídrico, eletrolítico e ácido base; a função catabólica pela degradação de pequenos peptídeos (muitos hormônios, por exemplo, a gastrina) e a função endócrina pela produção dos hormônios como a eritropoietina e o calcitriol¹.

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada por deficiência estrutural ou funcional irreversível dos rins que perdura por tempo prolongado, sendo de natureza progressiva²⁻⁴. A causa da DRC geralmente é difícil de determinar, mas as mais comuns no cão são as doenças glomerulares primárias⁵.

O início da DRC é assintomático, dificultando o diagnóstico precoce desses pacientes. Nas fases mais avançadas da doença, os sinais clínicos mais comuns são poliúria e polidipsia, vômito, hiporexia ou anorexia, apatia e emagrecimento progressivo⁶.

Nas fases iniciais da DRC ocorre redução na taxa de filtração glomerular (TFG), que ainda não ocasiona falha detectável na excreção de produtos nitrogenados⁷. Quando a doença avança e mais de 75% dos néfrons se tornam afuncionais, ocorre retenção de solutos (ureia, creatinina, fósforo), com presença da azotemia e de sinais clínicos, caracterizando a uremia⁸.

A DRC é a doença degenerativa mais comum em cães⁸, e a terceira causa de morte nesses animais com doenças crônicas¹, portanto o estudo aprofundado dessa doença e dos seus desdobramentos para a saúde dos animais é de extrema importância.

A incidência da DRC aumenta com a idade dos animais, mas apesar de ser uma doença comum em cães idosos, a DRC também pode ocorrer em adultos jovens, em decorrência de causas congênitas, hereditárias ou adquiridas¹⁰.

Após a conclusão do diagnóstico, é possível realizar o estadiamento da DRC, conforme proposto pela Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS)¹¹. O estadiamento da doença é imprescindível para instituição do protocolo de tratamento mais adequado, bem como para o estabelecimento do prognóstico¹².

A hiperfosfatemia é uma importante complicação da DRC, a qual pode causar hiperparatireoidismo secundário renal e, no ser humano, está estreitamente relacionada com a alta taxa de mortalidade da doença¹³.

Com este estudo objetivou-se avaliar as características clínicas e laboratoriais dos cães com DRC nos diferentes estádios da doença, sendo importante para avaliação da evolução da enfermidade, protocolo de tratamento e prognóstico do paciente. Também foi avaliada a relação entre a hiperfosfatemia secundária à DRC e a gravidade da doença, bem como sua relação com outros indicadores laboratoriais e a evolução do quadro dos animais. De modo a contribuir com a medicina veterinária baseada em evidências e possibilitar uma melhor compreensão da doença, na tentativa de melhorar a condição do paciente possibilitando um maior tempo de sobrevida com qualidade.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Os rins

2.1.1. Anatomia renal

Os rins são órgãos pares que nos cães possuem formato de feijão e coloração vermelho-acastanhada. Estão localizados no espaço retroperitoneal, junto à parede dorsal da cavidade abdominal, lateralmente à coluna vertebral¹⁴. O rim direito possui uma localização mais cranial, ventralmente aos processos transversos das quatro primeiras vértebras lombares, quanto o rim esquerdo, mais caudal está ventral aos processos transversos da segunda à quinta vértebras lombares¹⁵.

O tamanho renal pode ser estimado por meio de avaliação radiográfica lateral e seu comprimento varia de 2,5 a 3,2 vezes o comprimento da segunda vértebra lombar e sua largura de 1,4 a 1,8 o comprimento da mesma vértebra para o cão¹⁶.

O rim é revestido por uma cápsula fibrosa, denominada cápsula renal, cuja rigidez restringe a capacidade de expansão do tecido renal. Sob a cápsula renal externamente está o córtex e, mais internamente, a medula¹⁶.

O suprimento sanguíneo é realizado pela artéria renal, que emerge diretamente da aorta, e a drenagem é feita pela veia renal para a veia cava. Estes vasos sanguíneos, juntamente com nervos, vasos linfáticos e ureter estão localizados no hilo renal, o qual se encontra no bordo medial renal. Os rins recebem inervação a partir da divisão simpática (adrenérgica) do sistema nervoso central¹⁷.

O néfron, unidade funcional do rim, é composto pelo glomérulo, cápsula glomerular, espaço glomerular, túbulo contorcido proximal, alça de Henle (ramo descendente delgado, ramo ascendente delgado, ramo ascendente espesso), túbulo contorcido distal, túbulo coletor e ducto coletor, que desemboca na pelve renal. Os cães possuem cerca de 500.000 néfrons por rim¹⁷.

O glomérulo é formado por uma rede de capilares onde ocorre a filtração do plasma e início da formação da urina. Apresenta uma arteríola aferente e uma arteríola eferente. A cápsula glomerular é uma camada de células epiteliais ao redor do glomérulo e recebe o filtrado glomerular conduzindo-o do espaço glomerular para o túbulo contorcido proximal¹⁸.

2.1.2. Fisiologia renal

O adequado funcionamento renal é de extrema importância para manutenção da homeostasia do organismo. As principais funções exercidas pelos rins são a excreção de subprodutos do metabolismo, balanço hídrico e eletrolítico, manutenção do equilíbrio ácido-base e da pressão sanguínea, além da síntese dos hormônios renina, eritropoietina e 1,25 dihidrocolecalciferol¹⁹.

A produção da urina envolve basicamente três processos: filtração glomerular, reabsorção tubular e secreção tubular. No glomérulo forma-se o ultrafiltrado do plasma sanguíneo, chamado filtrado glomerular, que é recolhido pela cápsula glomerular e fica retido no espaço glomerular. O ultrafiltrado tem composição muito semelhante ao plasma, apenas não contendo elementos celulares e proteínas de médio e alto peso molecular²⁰.

As forças envolvidas na filtração glomerular são a pressão hidrostática capilar glomerular a favor da filtração, pressão hidrostática do espaço glomerular e a pressão coloidosmótica capilar glomerular, as duas últimas opondo-se à filtração. A regulação da filtração glomerular ocorre pela variação da pressão arterial sistêmica, sistema renina-angiotensina-aldosterona, aparelho justaglomerular, reflexo miogênico e fatores extra-renais¹⁷.

A reabsorção tubular compreende mecanismos de transporte de água e solutos do fluido tubular para os capilares peritubulares. Aproximadamente 99% das substâncias filtradas são reabsorvidas pelos epitélios tubulares, sendo 75% nos túbulos proximais, 5% na alça de Henle, 15% no túbulo distal e 4% no ducto coletor²¹. O controle da reabsorção tubular é determinado pela combinação de fatores como: dieta, limiar renal de absorção e presença dos hormônios antidiurético e aldosterona²². A secreção tubular compreende o transporte de substâncias dos capilares peritubulares para o lúmen tubular²².

2.2. Doença renal crônica

Antigamente denominada de insuficiência renal crônica (IRC), a doença renal crônica (DRC) é o termo atualmente utilizado para a deficiência estrutural ou funcional dos rins que perdura por um tempo prolongado³. O termo IRC está em desuso, pois abrange apenas os animais azotêmicos, com mais de 75% dos néfrons funcionais. Já o termo DRC, utilizado atualmente, considera também os animais em fases iniciais da doença, nos quais

ainda não há falha na excreção dos produtos nitrogenados⁷.

O início da DRC geralmente é lento, de modo que a função renal diminui gradativamente em períodos que variam de meses a anos²³. As alterações estruturais do rim geralmente acompanham as alterações funcionais, mas nem sempre na mesma proporção³.

As manifestações clínicas incluem: poliúria e polidipsia, perda de peso, desidratação, disorexia, letargia, fraqueza, anemia, êmese e outros sinais gastrintestinais^{24,25}, os quais podem ser agravados pela existência concomitante de alterações pré ou pós-renais³.

2.3. Etiopatogenia da DRC

A causa da DRC na maioria das vezes é desconhecida. Pode se tratar de qualquer processo que leve à destruição de tecido renal. Uma vez destruído, o néfron funcional é substituído por tecido fibroso cicatricial^{23,26,27}. Para investigar a causa de base é necessária a realização de exames bioquímicos séricos e urinários, exame de urina, urocultura, radiografia abdominal e/ou ultrassonografia e biópsia renal, e mesmo assim a causa ainda pode permanecer oculta²⁸.

As doenças glomerulares primárias, como a glomerulonefrite, estão entre as principais causas de DRC nos cães²⁹ que estão listadas no Quadro 1.

A principal mudança patológica na DRC é a perda de néfrons, que resulta na redução da taxa de filtração glomerular (TFG). Com essa redução ocorre o aumento das concentrações plasmáticas de produtos normalmente eliminados pela excreção renal. Os néfrons remanescentes podem sofrer hipertrofia e aumento na sua TFG como mecanismo compensatório, o que é ineficaz, pois a perda de proteínas e a glomerulosclerose que ocorre nesses néfrons aumenta os danos renais, ocasionando a progressão da doença²⁷.

A persistência e a progressão das lesões renais na DRC ocorrem por conta de diversos fatores como: hipertensão sistêmica e glomerular, proteinúria, hiperparatireoidismo secundário renal, acidose metabólica, estresse oxidativo e infecções urinárias^{30,31}.

QUADRO 1 – Causas potenciais de DRC em cães

Doenças imunológicas
Lúpus eritematoso sistêmico, glomerulonefrite, vasculite
Amiloidose
Neoplasia
Primária, secundária
Agentes nefrotóxicos
Isquemia renal
Causas inflamatórias ou infecciosas
Pielonefrite, leptospirose, cálculo renal
Doenças congênitas ou hereditárias
Hipoplasia ou displasia renal, rins policísticos, nefropatias familiares
Obstrução do fluxo urinário
Idiopática

Fonte: Elliot e Lefebvre²³; Fernandez Del Palacio³²

2.4. Diagnóstico da DRC

O diagnóstico da DRC deve-se iniciar com uma anamnese detalhada, cuidadosa e seguir uma sequência lógica. Dados como idade, sexo, raça, alimentação, vacinações, ambiente e outros aspectos de manejo devem ser registrados³³.

O exame físico deve compreender a avaliação completa do paciente, incluindo a hidratação da pele pelo turgor cutâneo, evidência de edema subcutâneo ou ascite, exame da cavidade oral e demais mucosas aparentes, exame de fundo de olho, tempo de preenchimento capilar (TPC), frequência e tipo de pulso, auscultação cardíaca, palpação abdominal, palpação renal, avaliação da condição corporal e da qualidade da pelagem³⁴⁻³⁶.

Os sinais clínicos, exame físico e histórico do paciente não são suficientes para estabelecimento do diagnóstico da DRC³⁷, tanto que a maioria dos cães com DRC, não apresenta sinais clínicos até que haja proteinúria intensa, lesão tubular, fibrose glomerular ou redução da taxa de filtração glomerular com azotemia³⁸.

O diagnóstico da DRC depende de exames laboratoriais e de imagem³⁷. Os exames bioquímicos sanguíneos dos animais com DRC geralmente indicam: elevação das

concentrações séricas de creatinina e ureia (azotemia), hiperfosfatemia, acidose metabólica, hiper ou hipocalcemia e hipoalbuminemia. No exame de urina observa-se redução da densidade urinária, proteinúria, cilindrúria, hematuria renal e alteração no pH urinário. Os exames de imagem podem demonstrar alterações no tamanho, forma, localização e presença de mineralização renal³⁹.

O adequado exame de triagem definido pelo Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária é a avaliação da razão proteína/creatinina (PU/CU) urinárias como um indicador da perda de proteínas pelo glomérulo. A proteinúria considerada deve ser persistente (positiva em três exames de urina num período de pelo menos duas semanas) na ausência de sedimento urinário ativo. Valores de PU/CU acima de 0,5 indicam lesão glomerular⁴⁰.

A microalbuminúria é definida como a perda de albumina na urina entre 0,01 e 0,3g/L na ausência de infecção urinária ou doenças agudas, e precede a proteinúria em muitos casos. Este exame deve ser realizado com testes padrões de fitas reagentes e pode ser considerado um bom teste de triagem e indicador de prognóstico da DRC²⁷.

2.5. Estadiamento IRIS para DRC

A Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS) foi criada em 1998 com o objetivo de avançar no conhecimento científico das doenças renais em pequenos animais. A IRIS compreende um grupo de quinze médicos veterinários de dez países diferentes que se reúnem para melhorar o diagnóstico, acompanhamento e tratamento das enfermidades renais de cães e gatos¹¹.

Com objetivo de padronização do entendimento e da abordagem clínica da DRC, em 2006 foi criada uma nova terminologia pela IRIS, classificando a DRC em quatro estádios conforme a gravidade da doença. Mais recentemente, essa terminologia foi reformulada, compreendendo um pré-estádio, de pacientes sob risco e quatro estádios da DRC¹¹, sendo eles:

- Sob risco: animal cujo histórico sugere risco futuro de desenvolver DRC em decorrência de fatores como exposição a toxinas ou fármacos nefrotóxicos, raça predisposta, alta prevalência de doenças infecciosas que possam causar lesão renal, idade avançada e creatinina sérica < 1,4 mg/dL;

- Estádio I: não-azotêmico. Geralmente não há sinais clínicos, mas existem outros indícios de doença renal como perda da capacidade de concentração urinária, proteinúria persistente e alterações perceptíveis em exames de imagem. Creatinina sérica < 1,4 mg/dL;
- Estádio II: azotemia renal discreta. Sinais clínicos podem estar presentes ou não. Pode haver proteinúria e/ou hipertensão arterial sistêmica. Creatinina sérica entre 1,4 – 2,0 mg/dL;
- Estádio III: azotemia renal moderada devido ao declínio da taxa de filtração glomerular e sinais de uremia. Creatinina sérica entre 2,1 – 5,0 mg/dL;
- Estádio IV: azotemia renal severa. Sinais clínicos referentes ao quadro de síndrome urêmica. Creatinina sérica > 5,0 mg/dL.

O estadiamento IRIS diferencia os grupos de acordo com as concentrações séricas de creatinina, que é considerada um marcador de lesão renal altamente específico, pois indica com precisão o declínio da taxa de filtração glomerular, já que sofre pouca interferência de fatores externos e sua filtração é constante¹⁰. A creatinina sérica ainda é considerada a melhor variável laboratorial de avaliação renal para emprego na rotina clínica, apesar da baixa sensibilidade⁴¹.

Para os estádios 1 e 2 deve-se atentar para doenças concomitantes que podem favorecer a perda da função renal e evolução da doença, como pielonefrite, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melitus, nefrolitíase, glomeruloesclerose, ureterolitíase, entre outras⁴².

No estágio 3, as manifestações clínicas tornam-se mais intensas, e o tratamento deve ser instituído imediatamente. A poliúria é mais evidente que a polidipsia compensatória, acompanhada de sinais gastrintestinais (vômito e diarreia), que resultam em desidratação⁴³.

No estágio 4, o animal se encontra no quadro de falência renal, apresentando sinais de uremia e o risco de morte é iminente. As manifestações clínicas são graves e muitas vezes o paciente necessita de cuidados intensivos em ambiente hospitalar. Neste estágio, os esforços para manter o animal vivo devem ser intensos e, na maior parte das vezes, os resultados não são favoráveis⁴³.

Ainda, na classificação proposta pela IRIS¹¹, existem os subestádios relacionados à proteinúria (Quadro 2) e hipertensão arterial (Quadro 3), considerados fatores importantes de progressão da doença, que interferem no prognóstico e requerem terapêutica específica²⁴.

QUADRO 2 – Subestadiamento IRIS em relação à proteinúria

Subestádio	Razão PU/CU (cães)
Não proteinúrico	<0,2
Limítrofe (<i>borderline</i>) proteinúrico	0,2 - 0,5
Proteinúrico	>0,5

Fonte: IRIS¹¹

Quanto à proteinúria, é indispensável confirmar se é de origem renal, excluindo causas pré e pós-renais. A razão proteína/creatinina urinárias (PU/CU) deve ser realizada em todos os casos que não haja inflamação e/ou hemorragia do trato urinário e o teste deve ser realizado, pelo menos em três amostras de urina colhidas em um período de pelo menos de duas semanas¹¹.

Pacientes que persistem no estágio limítrofe (Quadro2) devem ser reavaliados após dois meses e reclassificados corretamente. Animais não proteinúricos ou no estágio limítrofe podem ser submetidos ao teste de microalbuminúria, no entanto a importância desse exame para risco de lesões futuras ainda não está determinada¹¹.

No que diz respeito à pressão arterial sistêmica, o subestadiamento da IRIS¹¹ está relacionado aos valores de pressão arterial e ao risco de lesão em órgãos alvo (Quadro3). A mensuração da pressão arterial deve ser realizada repetidas vezes, com intervalo de pelo menos duas horas entre as avaliações¹¹.

QUADRO 3 – Subestadiamento IRIS em relação à pressão arterial

Pressão arterial sistólica (mmHg)	Pressão arterial diastólica (mmHg)	Adaptação quando existem limites específicos para a raça	Subestádio da pressão arterial
<150	<95	<10mmHg acima do valor de referência	0 Mínimo Risco
150-159	95-99	10-20mmHg acima do valor de referência	1 Baixo risco
160-179	100-119	20-40mmHg acima do valor de referência	2 Risco moderado
>180	>120	>49mmHg acima do valor de referência	3 Alto risco
Sem evidências de danos ou complicações em órgãos alvo			Sem complicações
Com evidências de danos ou complicações em órgãos alvo			Com complicações
Pressão arterial não mensurada			Risco não determinado
Tratados			T

Fonte: IRIS¹¹

A diferenciação dos estádios da DRC é de grande importância para estabelecimento de uma linguagem universal, no que diz respeito à doença. Sendo possível, a partir daí, padronizar condutas terapêuticas, a fim de melhorar a qualidade de vida, retardar a progressão da doença, aumentar o tempo de sobrevivência e reduzir as complicações³⁹.

2.6. Consequências da DRC

2.6.1. Síndrome urêmica

O termo uremia ou síndrome urêmica é definido como uma síndrome multisistêmica que surge como resultado de função renal anormal e para qual convergem todas as doenças renais generalizadas e progressivas. Este termo foi criado originalmente devido à suposição de que todas as alterações seriam oriundas da retenção de metabólitos nitrogenados que deveriam ser excretados na urina. No entanto, a síndrome urêmica também advém das falhas das funções metabólicas e endócrinas que normalmente são realizadas pelos rins¹⁰. Os sinais clínicos apresentados são inespecíficos e incluem: vômito, diarreia, inapetência, depressão, letargia, fraqueza, falta de interação social e perda de peso²⁸.

Durante muito tempo a ureia foi incriminada como sendo o principal responsável pela síndrome urêmica. Atualmente sabe-se que seu excesso na corrente sanguínea pode causar alguns sinais clínicos de mal-estar e gastrintestinais. No entanto, o fósforo e o PTH, têm sido considerados importantes compostos que contribuem para a morbidade e mortalidade dos pacientes por poderem causar desmineralização óssea, calcificação de tecidos moles, sinais de depressão e contribuir para anemia^{44,45}.

2.6.2. Acidose metabólica

A acidose metabólica é uma complicação da DRC que surge principalmente em animais no estágio 4 e está associada à progressão da doença¹³.

Quando há um comprometimento da função renal, os rins perdem a capacidade de excreção de íons H^+ e, juntamente com a dificuldade de reabsorção tubular do bicarbonato filtrado, surge a acidose metabólica¹⁰.

Alguns sinais clínicos que advém da acidose metabólica são: anorexia, náuseas, vômito, letargia, debilidade, atrofia muscular, perda de peso e desnutrição¹³.

2.6.3. Hiperparatireoidismo secundário renal e hiperfosfatemia

O fósforo é um importante componente em todos os tecidos do organismo, principalmente nos ossos⁴⁶. A concentração sérica de fósforo depende da ingestão desse componente na dieta, da sua absorção intestinal, da translocação dos sítios intracelulares e da sua eliminação na urina. A maior parte do fósforo absorvido da dieta é normalmente eliminado pelos rins, favorecendo o controle da sua concentração na corrente sanguínea⁴⁶.

Na DRC, com a redução da TFG, a excreção do fósforo fica comprometida, o excesso de fósforo na corrente sanguínea estimula a síntese e secreção de PTH e, além disso, estimula a hiperplasia da glândula paratireóide⁴⁷, gerando hiperparatireoidismo secundário renal (HSR) e hiperfosfatemia.

Acredita-se que a retenção de fósforo na circulação seja um dos principais fatores para a progressão da DRC, associada diretamente à mortalidade dos pacientes humanos nos estágios finais da doença⁴⁶. Há um reconhecimento crescente que o metabolismo mineral anormal e o HSR em conjunto, desempenham um papel chave na morbidade e mortalidade da doença renal em pacientes em estágio final⁴⁷. O fósforo sérico exerce um impacto negativo sobre a calcificação vascular pela sua participação no produto cálcio x fósforo e da patogênese do HSR⁴⁷.

Além da mensuração do fósforo sérico, as mensurações de cálcio ionizado e PTH sérico, são consideradas o padrão ouro para o acompanhamento do doente renal com hiperfosfatemia⁴⁶. No entanto foi demonstrado que existe alta correlação entre PTH e fósforo, sendo possível utilizar a quantificação sérica de fósforo para determinar, de forma indireta, a ocorrência de hiperparatireoidismo secundário à DRC em cães⁴⁸.

A hiperfosfatemia deve ser tratada e a concentração sérica ideal de fósforo para cada paciente difere conforme do estágio IRIS da DRC, sendo eles: <4,5mg/dL para IRIS 2, <5,0mg/dL para IRIS 3 e <6,0mg/dL para IRIS 4⁴⁶.

O HSR é caracterizado pelo aumento da concentração de paratormônio (PTH) biologicamente ativo⁴⁹, uma complicação comum da insuficiência renal tanto no ser humano⁵⁰ quanto em cães⁵¹. A teoria clássica para o desenvolvimento do HSR é de que num primeiro momento há um decréscimo da TFG em decorrência da DRC, diante disso há um pequeno

acréscimo na concentração sérica de fósforo, a seguir há um decréscimo na concentração sérica de cálcio iônico em consequência do aumento do fósforo, e finalmente ocorre o aumento do PTH em decorrência da redução do cálcio iônico⁵².

O PTH é considerado uma toxina urêmica, pois se acumula devido à diminuição da função renal e exerce efeitos adversos no cérebro, coração, medula óssea e outros tecidos. Seu papel no desenvolvimento da osteodistrofia fibrosa é bem conhecido¹. Foi demonstrado em um estudo a ocorrência de HSR em 36% de cães em IRIS 1, 50% em IRIS 2, 96% em IRIS 3 e 100% dos cães no estágio IRIS 4¹³.

São conhecidos quatro mecanismos de regulação do fósforo: 1) ingestão de fósforo na dieta, 2) o calcitriol, que pode aumentar a absorção pelo intestino e a reabsorção óssea, 3) o PTH, que pode diretamente aumentar a reabsorção óssea e indiretamente ativar a absorção intestinal através da estimulação da produção de calcitriol, 4) reabsorção renal de fósforo⁵².

Recentemente, outro mecanismo de regulação do fósforo foi reconhecido: o fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF 23). O FGF 23 é um hormônio produzido pelos osteoblastos e osteócitos cuja função é aumentar a excreção renal de fósforo e inibir a conversão de calcidiol em calcitriol, evitando a hiperfosfatemia e o excesso de vitamina D no organismo, seus efeitos são independentes do PTH⁵³.

A atividade do FGF 23 depende da existência de um co-receptor chamado Klotho, o qual é uma proteína transmembrana, necessária para que o FGF 23 interaja com seu receptor. O rim é uma importante fonte de Klotho, o qual também é encontrado no cérebro, coração, testículos, aorta, glândula pituitária, tireóide e pâncreas⁵².

Na DRC humana, as concentrações de FGF 23 aumentam gradualmente, antes de qualquer aumento sérico de fósforo. Alguns estudos demonstraram uma correlação significativa entre a concentração sérica de FGF 23 e TFG, sendo considerado um bom indicador precoce de DRC⁵². Em outros ensaios clínicos em seres humanos os elevados níveis de FGF 23 se mostraram associados à progressão mais rápida da DRC, podendo ser considerado um fator preditivo de mortalidade, estando relacionado a efeitos deletérios ao sistema cardiovascular⁵⁴. Em gatos foi demonstrado que o FGF 23 precede a azotemia, e que há uma correlação positiva entre PTH e FGF 23, sugerindo relação entre o FGF 23 e o HSR⁵⁵.

Até o presente momento não está claro se o FGF 23 se trata de uma toxina urêmica ou um marcador de outras causas de toxicidade. Ao responder essa questão será possível esclarecer se o aumento da FGF 23 deve ser alvo de tratamento ou somente um indicador de gravidade da doença⁵⁶.

2.6.4. Hipertensão arterial sistêmica

A força pulsátil que o sangue exerce contra a parede arterial é definida como pressão arterial⁵⁶. O aumento da pressão arterial pode ocorrer em 50% a 93% dos cães com DRC devido à combinação de fatores como: retenção de sódio, cicatrização dos capilares e arteríolas glomerulares, redução da produção renal de vasodilatadores, alteração na função endotelial e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona^{58,59}.

Atualmente o valor considerado para definir a hipertensão em cães é acima de 150mmHg (para pressão arterial sistólica), em três avaliações distintas para pacientes sem sinais clínicos ou uma única avaliação nos casos em que hajam sinais clínicos de órgãos-alvo^{10,60}.

A hipertensão secundária à DRC é o principal tipo que ocorre nos cães, e quando acima de 160mmHg, existe importante risco de causar efeitos deletérios em órgãos como coração (hipertrofia ventricular esquerda), olhos (hifema, retinopatia hipertensiva), cérebro (letargia, convulsões) e nos próprios rins, podendo levar à perda precoce de néfrons, com consequente diminuição da TFG e aumento da proteinúria^{10,59}.

2.6.5. Síndrome nefrótica

A síndrome nefrótica se caracteriza pela presença simultânea de hipoalbuminemia, proteinúria, hiperlipidemia e acúmulo de líquidos intersticiais ou em cavidades corpóreas³⁸. A principal causa em cães são as doenças glomerulares, principalmente a glomerulonefrite imunomediada, na qual ocorre a deposição de imunocomplexos nas paredes dos capilares glomerulares³⁸.

Pacientes com síndrome nefrótica apresentam concentrações plasmáticas de albumina inversamente proporcionais às concentrações de colesterol. Uma importante complicação desta síndrome é a trombose, secundária a alterações no sistema de coagulação como: elevação do fibrinogênio e dos fatores V e VIII, redução da antitrombina III (devido à perda urinária) e hipersensibilidade plaquetária, alterando a fibrinólise. Sendo indicado nestes casos o uso de medicamentos anticoagulantes como a aspirina ou anti-agregador plaquetário como a heparina⁶¹.

2.7. Tratamento da DRC

A IRIS¹¹ recomenda o tratamento da DRC de acordo com cada estágio de gravidade da doença, conforme pode ser observado no Quadro 4.

QUADRO 4 – Recomendações terapêuticas realizadas pela IRIS para cães com DRC de acordo com o estágio da doença

Estádio 1	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper fármacos potencialmente nefrotóxicos, • Identificar e tratar alterações pré e pós-renais existentes, • Afastar quaisquer condições renais tratáveis como pielonefrite ou nefrolitíase, • Mensurar a pressão arterial e razão PU/CU, • Corrigir desidratação com fluidos intravenosos ou subcutâneos e água fresca à vontade, • Corrigir a hipertensão arterial, • Monitorizar e controlar a proteinúria.
Estádio 2	<ul style="list-style-type: none"> • Todos os itens citados para o estágio 1, • Introdução da dieta terapêutica, • Controlar a hiperfosfatemia, • Monitorizar e controlar a acidose metabólica.
Estádio 3	<ul style="list-style-type: none"> • Todos os itens citados para os estádios 1 e 2, • Controlar a anemia, • Tratar anormalidades gastrintestinais (vômitos, náuseas e falta de apetite), • Considerar fluidoterapia parenteral para manter a hidratação.
Estádio 4	<ul style="list-style-type: none"> • Todos os itens citados para os estádios 1, 2 e 3, • Intensificar esforços para prevenir a desnutrição e desidratação, ponderar colocação e tubo para alimentação e hidratação, • Considerar diálise e/ou transplante renal.

Fonte: IRIS¹¹

O foco da gestão dos pacientes tem mudado do tratamento da uremia para a compreensão dos mecanismos da doença e controle da progressão da doença principalmente em pacientes ainda assintomáticos. Sendo assim, o objetivo da terapia é preservar a função renal e melhorar a qualidade e duração da vida de cães e gatos com DRC⁶⁰.

2.7.1. Terapia nutricional

O tratamento dietético tem sido considerado como a base da terapia para doentes renais crônicos³ e vêm sendo utilizado há mais de meio século na medicina veterinária de animais de companhia. Animais que se alimentam com dieta terapêutica para nefropatas apresentam tempo de sobrevida cerca de 2,5 vezes maior que os animais que consomem dieta de manutenção⁸.

Um estudo comparando fornecimento de dietas com teor reduzido de proteínas e fósforo e dieta normal para gatos com DRC de ocorrência natural, demonstrou que a dieta modificada não interferiu diretamente no peso corporal e concentrações séricas de creatinina e fósforo. No entanto, o tempo de sobrevida dos animais que receberam a dieta modificada foi significativamente superior aos demais (633 dias na dieta modificada contra 264 dias com dieta tradicional). Mostrando a importância do tratamento dietético para a sobrevida desses pacientes⁶³.

Outro estudo com cães avaliou 22 animais com DRC em estágio 1 (animais proteinúricos e não azotêmicos), dividindo-os em dois grupos: um grupo recebendo dieta para nefropatas e benazepril e outro grupo recebendo dieta de manutenção e benazepril, observando que o primeiro grupo apresentou redução da proteinúria e da PAS sem causar desnutrição clinicamente detectável, no entanto os resultados não foram significativos estatisticamente⁶⁴.

As principais mudanças da dieta renal em relação à dieta de manutenção estão na restrição de fosfato, proteínas e sódio, e incremento de vitaminas do complexo B e densidade calórica. O uso destas dietas comprovadamente aumenta a sobrevida dos cães e gatos com DRC⁹. A redução do fósforo na dieta é a principal mudança para nefropatas, a qual é capaz de prevenir o desenvolvimento da proteinúria, reduzir os danos renais e diminuir a possibilidade de calcificação renal⁶⁵.

A redução de proteína na dieta minimiza a proteinúria, a injúria glomerular e o progressivo declínio da função renal⁶⁶. A restrição proteica não pode ser muito severa e não deve modificar a palatabilidade do alimento e nem provocar perda de proteína muscular. Caso ocorra qualquer sinal de hipoproteinemia como hipoalbuminemia, anemia, perda de peso e perda de massa magra, o fornecimento de proteína deve ser aumentado até chegar aos valores padrões⁶³.

Dietas terapêuticas para nefropatas comercialmente disponíveis geralmente possuem alta densidade energética (com grandes quantidades de gordura) para que um

volume menor de alimento consiga suprir as necessidades, evitando a distensão gástrica que pode levar a vômitos e náuseas⁶³.

Dietas caseiras também podem ser utilizadas e devem ter formulação específica para cada paciente, com as adequações necessárias para cada um. No entanto, como essas dietas não são submetidas à análise laboratorial para confirmar sua composição, o tutor do animal pode substituir algum ingrediente sem consultar o nutrólogo veterinário, além disso, há o risco da má conservação dos alimentos⁶⁷.

Dietas enriquecidas com ômega 6 provocam declínio da função renal, agravamento da hipertensão glomerular, aumento da proteinúria e hipercolesterolemia, além de aumento da lesão glomerular e túbulo-intersticial. Em contrapartida, dietas acrescidas de ômega 3 demonstraram proteção da função renal, redução da proteinúria e redução da progressão das lesões renais⁶⁶. Associada a suplementação de ômega 3, recomenda-se a adição de antioxidantes, como a vitamina E, na dieta²⁸. A suplementação da dieta com a quitosana, quelantes de fosfato, e agentes alcalinizantes, também é benéfica na redução da taxa de mortalidade em cães com DRC espontânea⁶⁹.

2.7.2. Correção dos distúrbios hídricos e ácido-base

A desidratação é uma consequência previsível da DRC, devido à poliúria excessiva observada nestes pacientes em decorrência da redução da quantidade de néfrons e da incapacidade renal de concentrar urina. A poliúria excessiva não é compensada pela polidipsia e o animal fica desidratado³.

A hidratação é uma importante ferramenta no tratamento da DRC. Esta pode ser realizada por via oral, por meio de água em abundância ou fluidoterapia oral, desde que não haja êmese. Administração subcutânea de fluidos pode ser prescrita para ser realizada pelos tutores do animal e a fluidoterapia intravenosa em ambiente hospitalar também pode ser muito benéfica e deve ser calculada com base na manutenção, reposição e perdas adicionais⁷⁰.

O distúrbio ácido base que mais comumente afeta os cães com DRC é a acidose metabólica, devido à retenção de ácidos que deveriam ser secretados pelos rins. A redução de proteína na dieta pode ajudar a reduzir a acidose e agentes alcalinizantes também podem ser suplementados na dieta, como citrato de potássio (40 a 60 mg/kg VO BID) ou bicarbonato de sódio (8 a 12mg/kg VO BID ou TID), este último deve ser de segunda escolha pois pode aumentar a pressão arterial devido à carga adicional de sódio^{28,71}.

2.7.3. Terapia anti-hipertensiva e antiproteinúrica

Teoricamente, dietas com restrição de sódio, suplementação de potássio e adição de ômega-3 contribuiriam para a redução da pressão arterial. No entanto, isso não acontece na prática nesses animais. As alterações na dieta podem atuar como tratamento adjuvante ao uso de medicamentos anti-hipertensivos²⁸.

O tratamento de escolha em para a hipertensão secundária à DRC em cães é o usados inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA). Estes medicamentos inibem a conversão de angiotensina I em angiotensina II e bloqueiam três ações importantes desta última, são elas: vasoconstrição potente, absorção de sódio pelo túbulo proximal renal e estimulação da liberação de aldosterona, que também aumenta a reabsorção renal de sódio⁵⁹.

Os iECAs mais utilizados na medicina veterinária são o enalapril e benazepril (0,25 a 1,0mg/kg VO BID ou SID). O uso do benazepril tem sido defendido porque este e seu metabólito ativo em sua maioria são eliminados pela via biliar, e em menor fração excretados pela urina, não dependendo da função renal que está debilitada⁷².

Caso o tratamento com iECA não seja eficaz, a adição de amlodipina pode ser recomendada. Um possível efeito adverso da amlodipina em cães é a hiperplasia gengival. Uma proporção significativa dos cães hipertensos parece ser refratária ao tratamento. Nesses casos pode-se tentar a substituição da amlodipina por outra medicação, como a hidralazina ou fenoxibenzamina⁷³.

Além da terapia anti-hipertensiva, os iECA também são eficazes no tratamento da proteinúria em cães com DRC. Sabe-se que a proteinúria intensa e persistente no sedimento urinário inativo indica lesão glomerular, e a própria proteinúria contribui para o agravamento da lesão renal³.

Um estudo duplo cego avaliou os efeitos do uso de enalapril em cães com glomerulonefrite idiopática de ocorrência natural. Vinte e nove cães adultos foram utilizados e foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos, um recebendo enalapril (0,5 mg/kg VO) e o outro recebendo um placebo durante seis meses. Todos os cães foram tratados com aspirina (0,5 a 5 mg/kg VO) e alimentados com uma dieta de prescrição para doentes renais. Após seis meses de tratamento, os animais que receberam enalapril apresentaram redução significativa na proteinúria comparados aos animais do grupo placebo e redução significativa na hipertensão arterial⁷⁴.

Com o uso de iECA deve-se monitorar as concentrações séricas de creatinina, as quais podem sofrer aumento. No entanto, é raro que ocorra intensificação da azotemia somente pelo uso dessa classe de medicamentos⁷².

Bloqueadores dos receptores de angiotensina (losartan, ibesartan, telmisartan), podem apresentar efeito antiproteinúria em cães e podem ser associados ao iECA promovendo um sinergismo no efeito com consequente possibilidade de redução das doses e dos efeitos adversos²⁹.

2.7.4. Terapiada hiperfosfatemia

Em uma primeira avaliação, caso o paciente com DRC apresente hiperfosfatemia, a primeira fase de tratamento é a introdução da dieta terapêutica para nefropatas. Após quatro semanas com a terapia dietética o paciente deve ser reavaliado. Se a concentração de fósforo permanecer alta, deve-se introduzir o uso de quelantes de fósforo e reavaliar após quatro semanas. Caso a concentração sérica de fósforo tenha sido reduzida apenas com o uso da dieta, não é necessário utilizar o quelante de fósforo e o paciente deve ser reavaliado após quatro semanas, a fim de confirmar a redução da concentração de fósforo. A seguir, todos os pacientes devem ser reavaliados a cada dois ou quatro meses e, se necessário, deve-se fazer o reajuste da dose do quelante de fósforo⁴⁶.

A hiperfosfatemia é uma complicação muito grave da DRC e requer tratamento imediato. Estudos em cães demonstram que a redução do fósforo na dieta pode prevenir o desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário⁴⁷. A redução do fósforo da dieta pode ser suficiente para controlar a hiperfosfatemia e o hiperparatireoidismo em alguns casos, no entanto, muitos animais podem precisar de quelantes de fósforo intestinais para cumprir esse papel⁴⁶.

Quelantes de fósforo são produtos que se ligam ao fosfato do alimento no trato gastrointestinal impedindo sua absorção⁴⁶. Não existem produtos deste tipo licenciados na medicina veterinária no Brasil, os comumente utilizados são medicamentos da medicina humana⁴⁶. Atualmente não existe quelante de fósforo ideal no mercado, mas a busca por um produto que seja palatável, eficaz, não absorvido, sem efeitos secundários, de longa ação e barato ocorre em vários centros de pesquisa⁷⁵. Os principais quelantes de fósforo disponíveis são à base de alumínio e cálcio⁴⁶.

O quelante de fósforo mais utilizado em medicina veterinária é o hidróxido e alumínio (30 a 100 mg/kg VO) administrado junto com as refeições³. Quelantes a base de alumínio são contraindicados para pacientes humanos na maioria dos casos⁷⁶.

O hidróxido de alumínio parece ser bem tolerado por cães e gatos⁸. No entanto, existe relato de dois casos de intoxicação por alumínio após administração do hidróxido para correção de hiperfosfatemia em doentes renais crônicos, onde foi observada a ocorrência de microcitose, neuropatia cerebral periférica e juncional⁶⁷. Outros efeitos adversos relatados são constipação e anorexia³.

Os quelantes à base de cálcio são os mais utilizados em medicina humana e os mais baratos, no entanto, seu uso vem sendo reduzido devido ao risco de hipercalcemia e calcificações ectópicas⁷⁵. O cloridrato de sevelamer é uma opção que não contém cálcio ou alumínio e parece não ter efeitos colaterais em cães e gatos, no entanto estudos controlados ainda não foram realizados³. O carbonato de lantânio também é um produto isento de metais e que já faz parte de um medicamento de uso veterinário licenciado na Europa (Renalzin® - Bayer) para controle da hiperfosfatemia em cães³.

2.7.5. Terapia da hipovitaminose D

Deficiência de vitamina D pode ocorrer em cães nos estádios 3 ou 4 da DRC, pois o rim é o órgão responsável pela conversão da vitamina D ativa³. O calcitriol, a forma ativa da vitamina D, quando administrado via oral, pode reduzir as concentrações de PTH e promover melhora clínica nos animais. No entanto, estudos controlados com seu uso ainda são escassos⁶⁹.

A suplementação com calcitriol somente deve ser utilizada após o controle da hiperfosfatemia, pois se o produto da solubilidade Ca x P for maior que 70, há alto risco de mineralização de tecidos moles. O uso de calcitriol para tratamento pode resultar em hipercalcemia, principalmente se o paciente estiver recebendo ligante de fósforo intestinal que contenha cálcio¹.

A dose inicial do calcitriol para cães é de 2,5 µg/kg/dia e a concentração do PTH sérico deve ser monitorada. Conforme o resultado as doses podem variar de 0,75 µg/kg/dia a no máximo 5 µg/kg/dia. Se hipercalcemia ocorrer antes da normalização da concentração de PTH a dose de calcitriol deve ser reduzida. Pacientes recebendo calcitriol devem ter as concentrações de cálcio, cálcio ionizado e fósforo mensuradas a cada dois ou três meses²⁴.

2.7.6. Terapia das anormalidades gastrintestinais

Cães com DRC, principalmente nos estádios finais da doença, apresentam redução de apetite, náuseas, vômitos, estomatite urêmica, halitose, hemorragia gastrintestinal secundária à gastrite e diarreia devido à colite, que por vezes é hemorrágica⁸.

A náusea ocorre pelo fato de as toxinas urêmicas atingirem diretamente o centro do vômito. Para tratamento da náusea da DRC, utilizam-se antagonistas dos receptores H₂ de histamina como a ranitidina na dose de 1 a 2 mg/kg TID ou BID³. Para os vômitos deve-se utilizar medicamentos de ação central como maropitant (2 a 8 mg/kg SID até cinco dias) e ondansetrona (1,1 a 2,2mg/kgTID). Medicamentos como ameclopramida, que não possui ação central, geralmente não são eficazes para o controle dos vômitos desses cães³. A retenção de ácidos pode provocar gastrite e úlceras no trato gastrintestinal. Para o tratamento destas alterações recomenda-se o uso de protetores gástricos como o sucralfato na dose de 0,5 a 2,0 g VO QID ou BID para cães⁶⁹.

2.7.7. Terapia da anemia

O tratamento da anemia não regenerativa dos cães com DRC deve iniciar com avaliação completa para excluir outras causas. Deficiências nutricionais ou de ferro podem prejudicar a eritropoiese e devem ser corrigidas antes de iniciar o tratamento⁹. O objetivo do tratamento da anemia em cães é atingir um hematócrito de 38%⁷⁰.

Algumas terapias relatadas em cães e gatos são: realização de transfusões, utilização de andrógenos e produtos de eritropoietina recombinante humana. As transfusões são indicadas apenas como terapia emergencial em casos graves. O uso de andrógenos não é recomendado devido à grande possibilidade de efeitos adversos⁹.

O tratamento para a deficiência de eritropoietina decorrente da DRC pode ser realizado com a utilização de eritropoietina recombinante humana disponível comercialmente (rhEPO)¹. O uso de rhEPO é o tratamento mais eficaz para anemia na DRC e deve ser utilizado quando o hematócrito é menor que 20%, na dose de 50 a 100 UI/kg SC três vezes por semana até o volume globular atingir o desejado, depois disso a frequência de administração reduz para duas ou uma vez por semana⁹. Pacientes com hipertensão devem ter as doses reduzidas e uma monitoração mais frequente do tratamento, pois a EPO pode agravar a hipertensão sistêmica e glomerular⁷⁷.

Dentre os tratamentos auxiliares para correção da anemia em doentes renais está a suplementação de vitaminas do complexo B, principalmente vitamina B12, ácido fólico, niacina e vitamina B6, as quais são importantes para a eritropoiese. A suplementação dessas vitaminas deve ser realizada em todo paciente poliúrico, no entanto, sua eficácia para a correção da anemia é mínima⁷⁸.

A suplementação de ferro também é importante para o tratamento da anemia, principalmente quando há utilização da rhEPO, pois o ferro é necessário para a formação da hemoglobina e das células vermelhas. A suplementação pode ser realizada por via oral ou parenteral. O sulfato ferroso administrado via oral tende a ser menos eficaz, pois, não é bem absorvido pelo trato gastrointestinal e pode ser rejeitado pelo animal pelo sabor ruim. A dose recomendada é de 100 a 300 mg/dia para cães e 50 a 100 mg/dia para gatos. Alguns multivitamínicos orais contendo ferro também podem ser utilizados⁷⁸.

2.8. Prognóstico

O prognóstico das doenças pode ser determinado em curto prazo (segundo a probabilidade de sobrevivência imediata) ou em longo prazo (sobrevivência nos meses e anos seguintes). Como a DRC é uma doença irreversível, a recuperação não se refere à cura do animal, mas sim a estabilização do paciente com a melhora dos sinais clínicos¹⁰.

O prognóstico da DRC é de reservado à desfavorável. Fatores importantes para o estabelecimento do prognóstico do paciente incluem: o tipo de doença primária, a gravidade e a duração dos sinais clínicos e complicações da uremia, probabilidade de melhoria da função renal (relacionada a fatores pré e pós-renais e doenças concomitantes), gravidade da destruição renal, velocidade da evolução da doença e idade do animal¹⁰.

2.9. Justificativa e objetivo

Por se tratar de uma das doenças degenerativas mais comuns em cães e por causar alto índice de mortalidade, o estudo da DRC e suas consequências são de extrema importância. Conhecendo melhor os desdobramentos da enfermidade é possível estabelecer o diagnóstico precoce e correto, protocolos de tratamento adequados, além de melhorar o prognóstico.

Os cães têm se tornado membros das famílias e, a cada dia, têm recebido mais cuidados de saúde de modo a alcançarem uma longevidade cada vez maior. Esses animais, que chegam a idades mais avançadas estão predispostos à doença renal crônica, que atualmente possui prognóstico ruim e grande dificuldade de tratamento.

Diante disso, torna-se importante o acompanhamento de pacientes com a doença e sua classificação quanto ao estadiamento IRIS e suas relações com os achados clínicos e laboratoriais, bem como avaliação dos fatores que contribuem para maior taxa de mortalidade desses pacientes.

Com este estudo objetivou-se caracterizar os pacientes caninos segundo o estadiamento IRIS e a hiperfosfatemia, acompanhar a evolução e tratamento da doença, considerando resultados de exames clínicos, laboratoriais e de imagem, relacionando-os com a gravidade da doença.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Planejamento do estudo

O estudo foi desenvolvido no Hospital Veterinário da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás (HV-UFG), Goiânia, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFG (CEUA/UFG) e registrado sob número 072/2013.

Foram avaliados cães machos e fêmeas com idades variadas, pertencentes a tutores (domiciliados), encaminhados por veterinários do HV-UFG e de outras clínicas da cidade de Goiânia.

Os pacientes foram atendidos em ambulatório do HV-UFG e foram divididos de acordo com o estadiamento IRIS. O tratamento para DRC foi prescrito a todos os pacientes de acordo com as recomendações da IRIS¹¹ e foram marcados retornos mensais. Como forma de estimular o retorno, o tutor foi informado que os exames e o fornecimento da ração terapêutica seriam gratuitos para os pacientes que ingressassem no estudo.

3.2. Anamnese e exame clínico

Em cada atendimento os tutores dos pacientes foram submetidos à entrevista, com objetivo de obter informações sobre o estado geral do animal, comportamento, alimentação, ingestão de água, micção, medicações em uso e doenças anteriores.

O exame clínico constituiu da avaliação de pele e pelos, turgor cutâneo, linfonodos, TPC, avaliação das mucosas, cavidade oral, olhos, auscultação cardíaca e pulmonar, frequências cardíaca e respiratória, tipo de movimento respiratório, pulso, palpação renal e abdominal e temperatura retal.

A avaliação dos animais ainda contou com ultrassonografia abdominal, mensuração da pressão arterial, colheita de sangue e urina (Figura 1) para realização dos seguintes exames laboratoriais: hemograma, exame de urina, quantificação de creatinina, ureia, proteína total, albumina, colesterol, cálcio, fósforo, sódio e potássio e determinação da razão proteína/creatinina na urina.



FIGURA 1 – Procedimento de aferição da pressão arterial (A), colheita de sangue por venopunção cefálica (B) e colheita de urina por cistocentese (C)

3.3. Critérios de inclusão

Foram utilizados como critérios de inclusão a presença de proteinúria (razão proteína/creatinina urinária $>0,5$) ou hipertensão (pressão arterial sistólica >150 mmHg) ou azotemia (creatinina sérica $>1,4$ mg/dL). Para os pacientes do estágio 1, os quais não apresentam azotemia, foi necessária a confirmação da proteinúria por meio de três avaliações consecutivas da razão PU/CU com intervalo de uma semana. Para os pacientes no estágio 2 foram realizadas duas avaliações da razão PU/CU com intervalo de uma semana. A proteinúria foi considerada apenas na ausência de sedimento urinário ativo. Nos estádios 3 e 4, o paciente foi incluído no estudo somente com uma avaliação. Foi considerada hiperfosfatemia as concentrações de fósforo sérico maiores que 4,5mg/dL para os estádios 1 e 2, maior que 5,0mg/dL para o estágio 3 e maior que 6,0mg/dL para estágio 4.

3.4. Avaliações laboratoriais

As análises foram realizadas no Laboratório Multiusuário do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária e Zootecnia da UFG.

Para o hemograma foi obtido 2,0 mL de sangue por venopunção jugular ou cefálica em tubo com etilenodiaminotetracetato (EDTA). A contagem das células sanguíneas foi determinada pelo método automático utilizando-se o aparelho BC – 2800 vet (Auto Hematology Analyzer, Mindray® Bio-Medical Electronics Co. Ltda, Shenzhen - Guangdong), adaptado com o cartão próprio de leitura para a espécie canina.

Para as análises de bioquímicas séricas foram obtidos 5,0 mL de sangue por venopunção jugular em tubo sem anticoagulante, que foi centrifugado após retração do coágulo. Em seguida, o soro foi dividido em alíquotas, armazenadas em microtubos de polipropileno de 1,5 mL (Eppendorf®, Alemanha) e submetidas ao congelamento (-20° C) até o momento da realização dos exames.

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

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

A quantidade de ureia foi determinada por meio de método enzimático colorimétrico, por reação com a urease. A creatinina sérica e urinária foi determinada por método colorimétrico, por reação com o picrato alcalino. Para a mensuração da creatinina urinária utilizou-se diluição da urina nas proporções de 1:25 sendo os resultados da leitura multiplicados por 25.

A proteína total sérica foi determinada por método colorimétrico, por reação com o biureto. A albumina foi avaliada por meio de método colorimétrico, por reação com o verde de bromocresol. As globulinas foram calculadas pela diferença entre o valor de proteína total e albumina. A determinação da concentração de proteína urinária foi realizada utilizando-se método colorimétrico, por reação com o vermelho de pirogalol.

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

O cálcio sérico foi analisado pelo método colorimétrico, por reação com a púrpura de ftaleína. O fósforo sérico foi obtido por meio de método colorimétrico, por reação com o molibdênio. O colesterol foi determinado por método enzimático, por reação com a aminoantipirina.

As amostras de 10 mL de urina foram obtidas por cistocentese ou cateterismo vesical. A análise da urina foi realizada logo após a colheita e compreendeu exame físico, químico e microscópico. O exame físico avaliou volume, cor, aspecto e densidade. O exame

químico consistiu na avaliação do pH, de proteína, glicose, cetonas, bilirrubina, hemácias, hemoglobina, urobilinogênio, nitrito e leucócitos empregando tiras reagentes (Biocolor, Bioeasy Diagnóstica Ltda, Belo Horizonte-MG). A densidade urinária foi determinada em refratômetro portátil. O exame microscópico avaliou o sedimento quanto aos componentes: hemácias, leucócitos, cilindros, bactérias, leveduras, parasitos, cristais, filamentos de muco e artefatos.

Para a obtenção da PU/CU, os valores obtidos nas mensurações de proteína e creatinina na urina foram aplicados na seguinte fórmula:

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

3.5. Ultrassonografia

Para realização do exame ultrassonográfico realizou-se a tricotomiada região hipocôndrica abdominal, ventral aos músculos sublombares e caudal à última costela esquerda e aos dois últimos espaços intercostais direitos. Uma espessa camada de gel acústico foi aplicada na pele para facilitar o contato do transdutor com o sítio do exame. As imagens ultrassonográficas em tempo real foram obtidas com o uso do equipamento de ultrassonografia (Mylab 30 Vet Gold Esaote®), com uso de transdutor linear de 7,5MHz e microconvexo de 5,0MHz, de acordo com o porte do animal). Os planos de secção longitudinal e transversal foram utilizados para a mensuração das medidas lineares.

Todos os exames ultrassonográficos foram realizados pelo mesmo operador, o qual possuía experiência e capacitação técnica adequados. Para a interpretação do tamanho renal, normal, aumentado ou diminuído, foi utilizada a descrição de BARR et al.⁹¹ que indica valores de normalidade conforme a variação do peso corpóreo.

3.6. Aferição da pressão arterial sistólica

A pressão arterial sistólica foi mensurada com o cão em decúbito lateral direito nas artérias da região do metacarpo por meio de esfigmomanômetro e aparelho de Doppler (Doppler Vascular Portátil Veterinário Modelo DV 610®, Medmega Indústria de Equipamentos Médicos Ltda, Franca, Brasil). Os manguitos utilizados

compreenderam larguras de aproximadamente 40% da circunferência do membro no sítio de colocação dos mesmos. Para cada cão foram realizadas, no mínimo, cinco determinações, onde os valores extremos foram descartados e foi registrada a média das três intermediárias. A realização do exame foi realizada pelo mesmo operador em todos os animais após treinamento e padronização prévios.

3.7. Divisão em grupos

Após a realização das consultas e exames laboratoriais, os animais foram divididos em quatro grupos conforme o estadiamento IRIS pelas concentrações séricas de creatinina, sendo eles: IRIS 1, 2, 3 e 4. Os animais do grupo IRIS 3 ainda foram divididos em: com hiperfosfatemia e sem hiperfosfatemia. Os animais que retornaram às avaliações mensais ainda foram subdivididos em: com dieta renal (CDR) – aqueles que se alimentaram com a dieta comercial para nefropatas, e sem dieta renal (SDR) – aqueles que utilizaram dieta caseira ou outras dietas não prescritas.

3.8. Protocolos de tratamento

O tratamento foi prescrito de forma individualizada para cada paciente de acordo com as recomendações da IRIS conforme os sinais clínicos apresentados por cada um. Para todos os pacientes foi prescrita dieta comercial terapêutica para nefropatas (Premier Pet Nutrição Clínica Renal), com 14,5% de proteína bruta, 18% de extrato etéreo, 5,5% de matéria mineral, 3,5% de matéria fibrosa, 0,4% a 0,9% de cálcio, 0,3% de fósforo, 0,6% de potássio, 2,0% de ômega 6, 0,52% de ômega 3 e 0,35% de EPA+DHA.

Para os pacientes que não se adaptaram à dieta comercial foi prescrita dieta caseira fornecida pelo Serviço de Nutrição Clínica – FCAV/UNESP – Jaboticabal/SP composta por 14% de proteína bruta, 20% de extrato etéreo, 2,88% de matéria mineral, 2,15% de matéria fibrosa, 0,7% de cálcio, 0,3% de fósforo, 0,6% de potássio, 0,4% de sódio e 0,04% de magnésio. Utilizando os seguintes ingredientes: arroz cozido, carne cozida/peito de frango, fígado bovino, cenoura, carbonato de cálcio, levedura de cerveja, suplemento mineral e vitamínico, sal light e óleo de soja.

Para os cães que não apresentaram sinais clínicos, ou apresentaram como sinais clínicos poliúria/polidipsia e apatia, o único tratamento prescrito foi a terapia nutricional e

suplementação com ômega 3 (50mg/kg VO SID). Para os animais que apresentaram hiporexia ou anorexia foi prescrito suplemento vitamínico e mineral contendo ciproheptadina (0,3-2,0mg/kg VO BID). Para o tratamento de náuseas, vômitos e úlceras gástricas foram prescritos, respectivamente: omeprazol (0,5 a 1,0mg/kg VO SID), ondansetrona (0,1 a 0,2mg/kg VO TID) e sucralfato (25-50mg/kg VO BID).

Animais que apresentaram hipertensão arterial e/ou proteinúria persistentes foram tratados com benazepril (0,5mg/kg VO SID). Os que apresentaram acidose metabólica foram tratados com bicarbonato de sódio (10-50mg/kg VO BID) ou citrato de potássio (40-75mg/kg VO BID). Cães com anemia normocítica normocrômica foram tratados com eritropoietina recombinante humana (rhEPO) (50-100mg/kg SC 3x/semana) e/ou suplementação de vitaminas do complexo B e suplementos contendo ferro. Demais alterações isoladas foram tratadas conforme recomendação da literatura.

3.9. Análise estatística

Após a tabulação dos dados foram avaliados os valores da média, desvio-padrão, mediana e coeficiente de variação. Após esta avaliação, optou-se por aplicar os testes não-paramétricos para comparação das médias, pelo fato dos dados obtidos não apresentarem normalidade e homogeneidade.

Os resultados de PU/CU dos pacientes que apresentaram sedimento ativo não foram considerados para a determinação da média e da análise estatística.

A sobrevida foi determinada a partir do momento que o animal passou pela primeira avaliação na pesquisa e não a partir do diagnóstico prévio, realizado por outros médicos veterinários.

A comparação estatística de grupos foi realizada excluindo o grupo IRIS 1, uma vez que o número de animais do grupo (n=4) foi considerado insuficiente. Para comparação entre os grupos foram utilizados o teste de Kruskal-Wallis ($p < 0,05$) e o teste de correlação de Spearman de acordo com SAMPAIO⁸⁰. Também foi realizada análise descritiva de todos os grupos. Adicionalmente foi realizado o cálculo da matriz de distâncias euclidianas entre os três grupos (IRIS 2, 3 e 4) e foi construído um dendrograma pelo método de agrupamento UPGMA.

Todos os testes acima citados foram calculados por meio do programa computacional BIOESTAT 5.0⁸¹.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram avaliados e acompanhados 65 cães com doença renal crônica (DRC). Quanto ao número de cães utilizados no estudo, a definição da amostra baseou-se na busca ativa desses pacientes junto aos médicos veterinários do HV-UFG e clínicas particulares de Goiânia, determinando uma quantidade adequada de animais que permitisse as análises estatísticas.

Em relação ao sexo, 57% dos cães eram machos (n=37), enquanto as fêmeas representaram 43% dos casos (n=28), confirmando que a DRC atinge ambos os sexos e não apresenta predileção sexual¹⁰.

Neste estudo, predominaram os animais da raça Poodle (15%), seguida das raças Boxer, YorkshireTerrier e Pitbull(6%) e das raças Teckel (4,5%), Fox HoundAmericano, ChowChow, Labrador e ShihTzu (3%), outras raças somaram 9%. Os animais sem raça definida totalizaram 42%. Em outro estudo realizado na mesma cidade, os cães sem raça definida foram 45%, enquanto a raça mais acometida foi o Pitbull⁸².

Quanto à faixa etária dos cães com DRC, 6,1% (n=4) tinham idade inferior a dois anos, 17% (n=11) variaram entre dois e seis anos, 36,9% (n=24) entre sete e dez anos e 40% (n=26) tinham idade superior a dez anos (Figura 4). Demonstrando que a incidência da doença aumenta com a idade⁸³.

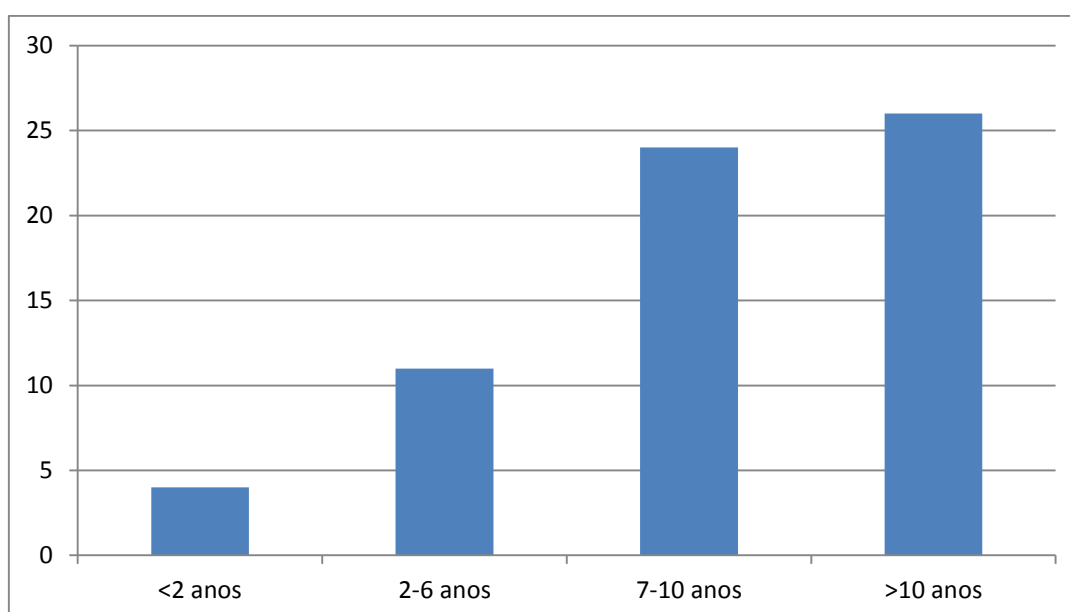


FIGURA 2 – Distribuição de idades dos cães com DRC em anos (frequência absoluta)

Dos 65 pacientes com DRC, 55% (n=36) vieram a óbito devido à doença durante o período do estudo, 6% (n=4) foram submetidos a eutanásia (dois devido exclusivamente à DRC e dois devido à DRC e outra doença associada, cinomose e leishmaniose) e 38% (n=25) continuaram vivos em tratamento até o final do estudo.

Considerando os 36 animais que vieram a óbito devido à DRC, o tempo de sobrevivência variou entre 1 e 143 dias, com média de 26 dias. Souza⁸² relatou um tempo de sobrevivência médio de três meses. Os pacientes que vieram a óbito nesse estudo encontravam-se nos estágios mais avançados da doença (IRIS 3 e 4) e foram atendidos com quadro de síndrome urêmica grave. Waki⁴³ relatou o alto índice de insucesso nas fases finais da doença, onde as manifestações clínicas são exacerbadas e refratárias a terapia. Dentre os 25 pacientes em tratamento, o tempo de acompanhamento variou entre 46 e 225 dias, com média de 131 dias.

As principais manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes estão descritas na Tabela 1. Os animais assintomáticos representaram 10,7% dos pacientes. A maioria dos cães com doença renal crônica, não apresenta sinais clínicos até que haja proteinúria, lesão tubular, fibrose glomerular e azotemia³⁸.

TABELA 1 – Frequência absoluta e relativa dos sintomas e sinais clínicos observados nos cães com doença renal crônica (n=65)

Sinais Clínicos	Frequência	
	Absoluta	Relativa
Poliúria/polidipsia	41/65	63%
Apatia	41/65	63%
Emagrecimento	36/65	55%
Desidratação	32/65	49%
Êmese	31/65	48%
Anorexia	27/65	41%
Hiporexia	19/65	29%
Diarreia	10/65	15%
Sensibilidade abdominal	1/65	1,5%
Sensibilidade renal	1/65	1,5%

As manifestações clínicas mais comumente observadas foram poliúria e polidipsia (PU/PD) e apatia (63% dos pacientes). Souza⁸² observou PU/PD em 82% dos pacientes. A poliúria ocorre pela perda da capacidade de concentração urinária dos rins, com consequente diminuição da densidade urinária. A polidipsia apresenta-se como um mecanismo

compensatório, com objetivo de manter a hidratação. PU/PD, juntamente com e redução da densidade da urina, ocorrem quando cerca de 66% dos néfrons se tornam afuncionais⁸⁴.

Apatia e emagrecimento foram frequentes. O emagrecimento é consequência dos distúrbios do apetite como anorexia e hiporexia²⁷. A apatia pode estar relacionada à náusea e à acidose metabólica, que causa depressão do sistema nervoso central²⁷.

A desidratação foi observada em 49% dos cães do presente estudo e 44,8% no estudo de Souza⁸². Este sinal clínico é secundário a associação de vômito, diarreia e poliúria. A desidratação pode comprometer ainda mais a função renal por ocasionar hipoperfusão dos rins, agravando a redução da TFG⁸⁵.

O vômito foi relatado em 48% dos pacientes. As complicações gastrintestinais são os sinais clínicos mais frequentes e evidentes em caso de uremia. As causas de êmese na DRC incluem: diminuição da excreção de gastrina (resultando no aumento da secreção de ácido gástrico) e irritação gastrintestinal secundária à vasculite urêmica⁸⁶. Como a gastrite urêmica pode ser ulcerativa, por vezes pode ocorrer hematemesa¹⁰.

A diarreia foi observada em 15% dos animais. A enterocoliteurêmica, pode se manifestar em animais em estágio avançado com diarreia hemorrágica¹⁰.

Em 47% dos pacientes foi observado bacteriúria e piúria em algum momento do acompanhamento. Pacientes com DRC apresentam risco até 20% maior de apresentar infecções no trato urinário em decorrência de fatores como: baixa densidade urinária, apoptose precoce de leucócitos, diminuição da função e recrutamento de leucócitos e redução da concentração de imunoglobulinas na urina³.

4.1. Estadiamento IRIS

4.1.1. Manifestações clínicas

Os pacientes foram distribuídos em quatro grupos de acordo com o estadiamento IRIS da DRC (Figura 3), sendo: quatro pacientes no estágio IRIS 1 (6,2%), nove pacientes IRIS 2 (13,8%), 25 pacientes IRIS 3 (38,5%) e 27 pacientes IRIS 4 (41,5%)

Nenhum animal do grupo IRIS 1 veio a óbito. No estágio 1, os marcadores de lesão renal já indicam comprometimento dos rins na ausência de azotemia. No presente estudo todos animais do estágio 1 apresentaram proteinúria renal persistente como indício de DRC. É importante que o animal desse estágio seja mantido hidratado, a fim de evitar maiores

lesões e evolução da enfermidade. Pacientes no estágio 1 normalmente não apresentam nenhum sinal clínico e no estágio 2, geralmente só apresentam poliúria e polidipsia como sinal de disfunção renal⁴³.

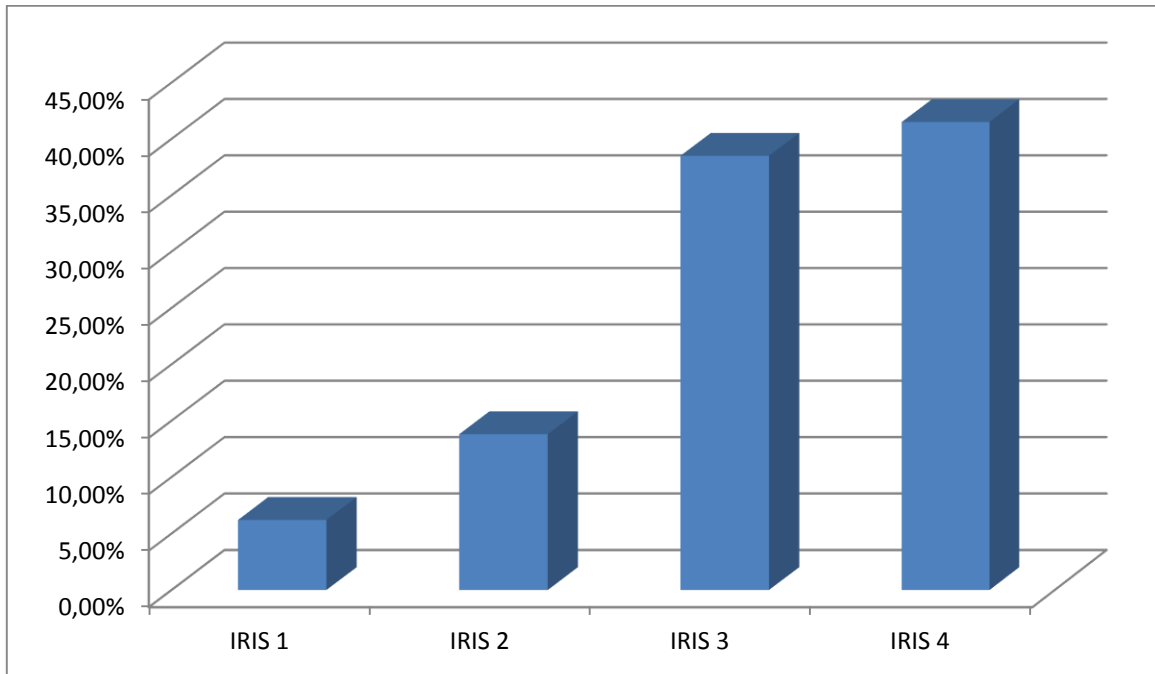


FIGURA 3 – Divisão dos grupos conforme estadiamento IRIS da DRC

Nos demais grupos, a taxa de mortalidade observada foi de 50% em IRIS 2, 44% em IRIS 3 e 93% em IRIS 4. No estágio 4, os pacientes apresentam falência renal, a qual está acompanhada de sinais de uremia, como alterações gastrointestinais, neuromusculares e cardiovasculares⁴³.

Dentre os animais que vieram a óbito pela DRC classificados como IRIS 2, o tempo de sobrevivência variou de cinco a 38 dias, com média de 20 dias. Para o estágio 3 a sobrevivência variou de um a 94 dias, com média de 34 dias, enquanto o tempo de vida dos pacientes IRIS 4 variou entre um e 143 dias, com média de 22 dias. Os valores de sobrevivência deste estudo foram inferiores aos relatados por Vaden⁸⁷, de 594 dias para cães no estágio IRIS 3. Isto pode ser explicado devido ao fato de que a sobrevivência deste estudo contabilizou apenas os animais que vieram à óbito, dos 25 animais que não vieram à óbito no período do estudo a sobrevivência não foi contabilizada e o tempo de acompanhamento destes foi de até 225 dias.

Na tabela 2 podem-se observar os sinais clínicos apresentados em cada grupo segundo o estadiamento IRIS. No estágio 1 o único sinal clínico observado foi apatia em 25% dos pacientes, provavelmente devido ao fato de os proprietários observarem primeiramente o

mal-estar dos animais, o fato de ficarem mais quietos por exemplo. Esta apatia pode ser ocasionada devido à náusea e falta de apetite desses animais.

Nos demais estádios é possível perceber que a quantidade de sinais clínicos apresentados aumenta conforme a gravidade da doença e o número de pacientes assintomáticos diminui. Com relação ao índice de 12% de pacientes assintomáticos no estágio 3 e 10% no estágio 2, é importante salientar que as informações foram fornecidas pelos tutores dos animais, os quais podem não ter percebido poliúria e polidipsia, por exemplo.

O sinal clínico mais observado no estágio 2 foi a apatia, demonstrando que este pode ser o primeiro sinal da DRC observado pelos tutores dos cães. Já no estágio 4, no qual os animais encontram-se em quadro grave de síndrome urêmica, o sinal clínico mais prevalente foi a êmese.

TABELA 2 – Frequência de manifestações clínicas relatadas em cada grupo IRIS, considerando o total de pacientes em cada um dos grupos

Sinais Clínicos	IRIS 1 (n=4)	IRIS 2 (n=9)	IRIS 3 (n=25)	IRIS 4 (n=27)
Assintomáticos	75%	10%	12%	
Apatia	25%	70%	40%	85%
Poliúria/polidipsia		30%	60%	81%
Emagrecimento		40%	48%	74%
Êmese		20%	20%	89%
Desidratação		30%	32%	78%
Anorexia		20%	16%	78%
Hiporexia		30%	44%	18%
Diarreia			8%	33%
Sensibilidade abdominal		10%		
Sensibilidade renal		10%		

Um paciente urêmico pertencente ao grupo IRIS 4 apresentou edema e ascite associados a hipoalbuminemia, proteinúria e hipercolesterolemia, caracterizando quadro de síndrome nefrótica³⁸.

Os valores médios de pressão arterial sistólica (PAS) dos grupos foram 137mmHg (IRIS1), 141,5mmHg (IRIS2), 168,28mmHg (IRIS3) e 163,61mmHg (IRIS4) (Tabela 3). Não houve diferença estatística entre os grupos, embora possa ser observado que as médias aumentaram com o agravamento da doença. Levando em consideração as médias, os grupos IRIS 3 e 4 apresentaram hipertensão arterial sistólica, de acordo com a classificação IRIS (PAS>150mmHg).

TABELA 3 - Parâmetros de pressão arterial sistólica dos cães dos grupos IRIS 1, 2, 3 e 4, com valores de média, desvio-padrão (DP), mediana e coeficiente de variação (CV)

	Grupos	n	Média	DP	Mediana	CV (%)
Pressão arterial (mmHg)	IRIS 1	4	137,00	15,94	141,00	11,63
	IRIS 2	9	141,50 ^A	36,59	150,50	25,86
	IRIS 3	25	168,28 ^A	28,00	163,00	16,64
	IRIS 4	27	163,61 ^A	32,63	170,00	19,94

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

Dentre todos pacientes com DRC, 57,5% apresentaram hipertensão arterial sistêmica (PAS>150mmHg), dos 42,5% que não apresentaram hipertensão 17,5% já se encontravam sob tratamento com iECA e 25% dos pacientes realmente não apresentaram hipertensão. No presente estudo, a ocorrência de hipertensão nos cães com DRC (57,5%) ficou bem próxima aos dados descritos por Patitucci⁸⁸ de 60,87% e Rego⁸⁹ de 60%. Estudo realizado por Souza⁸² relatou hipertensão em uma porcentagem menor dos cães com DRC (44,8%), provavelmente por ter avaliado um número menor de cães com a doença.

Considerando os grupos IRIS, a hipertensão foi diagnosticada em 25% dos pacientes IRIS 1, 50% dos pacientes IRIS 2, 72% dos pacientes IRIS 3 e 78% dos pacientes IRIS 4. Demonstrando que a hipertensão arterial apresenta maior ocorrência nos quadros mais avançados da doença. Similarmente ao observado por Patitucci⁸⁸ que observou hipertensão em 40% em IRIS 1, 33,3% em IRIS 2, 66,67% em IRIS 3 e 86,67% em IRIS 4. O aumento da PAS conforme a evolução da doença é esperado, uma vez que os rins contribuem para o controle da pressão arterial por meio da excreção de sódio e do sistema renina-angiotensina-aldosterona⁶¹ e estas funções ficam cada vez mais prejudicadas quanto menor o número de néfrons funcionais.

Alguns pacientes incluídos no estudo já estavam sob medicação com fármacos inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e por isso encontravam-se normotensos. Sendo eles 16% no estágio IRIS 2, 11% no estágio IRIS 3 e 13% no estágio IRIS 4. Para os demais pacientes com proteinúria persistente e/ou hipertensão arterial que se encontravam estáveis clinicamente, foi prescrito iECA (benazepril 0,5mg/kg SID), a fim de evitar a progressão da doença e lesões em órgãos-alvo. Brown et al.⁶⁰ relataram a DRC como uma das principais causas de hipertensão secundária em cães e gatos, e valores de PAS acima de 150 a 160mmHg indicam risco de desenvolvimento de lesões em órgãos-alvo, como olhos, rins, coração e cérebro. A hipertensão arterial juntamente com a proteinúria são fatores que contribuem para a progressão da doença renal em cães².

Quanto ao risco de lesão em órgãos-alvo para todos os cães com DRC de acordo com o subestadiamento IRIS¹¹, 31% dos cães apresentaram mínimo risco (PAS<150mmHg, subestadiamento 0), 16% baixo risco (PAS 150-159mmHg, subestadiamento 1), 24% risco moderado (PAS 160-179mmHg, subestadiamento 2) e 29% alto risco (PAS>180mmHg, subestadiamento3).O comparativo do risco de lesão em órgãos-alvo entre os grupos IRIS pode ser observado na Tabela 4.

TABELA 4 – Subestadiamento pela classificação IRIS de acordo com a pressão arterial e o risco de lesões em órgãos-alvo

Subestádio da pressão arterial	Pressão arterial sistólica (mmHg)	IRIS 1 (n=4)	IRIS 2 (n=9)	IRIS 3 (n=25)	IRIS 4 (n=27)
0 Mínimo Risco	<150	75%	50%	28%	22%
1 Baixo risco	150-159	25%	0	22%	13%
2 Risco moderado	160-179	0	33%	22%	26%
3 Alto risco	>180	0	17%	28%	39%

Foi crescente a presença de animais com alto risco de lesão em órgãos-alvo de acordo com a progressão da doença (IRIS 1 = 0%, IRIS 2 = 17%, IRIS 3 = 28%, IRIS 4 = 39%). O aumento do risco também foi observado por Patitucci⁸⁸.

4.1.2. Perfil hematológico

A anemianormocíticanormocrômica foi observada em 53% dos pacientes do presente estudo. De ocorrência comum, as causas da anemia na DRC compreendem a deficiência de eritropoietina com consequente supressão da eritropoiese e/ou aumento da hemólise devido ao excesso de toxinas urêmicas circulantes⁹², além deficiência de ferro, perdas gastrintestinais e falhas nutricionais⁴⁴.

O perfil do eritrograma dos cães dos grupos IRIS 1, 2, 3 e 4 e a comparação entre os grupos estão apresentados na tabela 5. Os valores médios do número de hemácias dos grupos IRIS 1, 2, 3 e 4 foram $6,38 \times 10^{12}/L$, $6,06 \times 10^{12}$, $5,26 \times 10^{12}$ e $4,67 \times 10^{12}$, respectivamente. Não houve diferença estatística entre os grupos.

Os valores médios de hemácia estavam abaixo dos valores de normalidade nos grupos IRIS 3 e 4. Os valores médios de hemoglobina e hematócrito estiveram abaixo dos valores de referência descritos para a espécie canina nos grupos IRIS 2, 3 e 4. A gravidade e evolução da anemia relacionam-se com o estágio da DRC, agravando à medida que a doença progride¹⁰. Wakiet al.⁴³ relataram que a anemia compromete a qualidade de vida dos cães nos estádios 3 e 4 da doença.

TABELA 5 – Perfil do eritrograma dos cães dos grupos IRIS 1, 2, 3 e 4, com valores de média, desvio-padrão (DP), mediana, coeficiente de variação (CV) e número de animais com o parâmetro fora do intervalo de referência (n com alteração)

Eritrograma	Grupos	n	Média	DP	Mediana	CV (%)	n com alteração
Hemácias (10 ⁶ /μL)	IRIS 1	4	6,38	1,53	6,75	24,01	1
	IRIS 2	9	6,06 ^A	1,46	6,12	24,16	3
	IRIS 3	25	5,26 ^A	1,78	5,25	33,85	13
	IRIS 4	27	4,67 ^A	1,94	4,60	0,42	18
Hemoglobina (g/dL)	IRIS 1	4	14,55	4,09	15,25	28,12	1
	IRIS 2	9	11,54 ^A	2,66	11,80	23,02	4
	IRIS 3	25	10,86 ^A	3,94	11,30	36,28	13
	IRIS 4	27	9,81 ^A	4,27	9,50	0,44	17
Hematócrito (%)	IRIS 1	4	42,08	11,23	43,40	26,69	1
	IRIS 2	9	36,94 ^A	8,67	37,30	23,47	3
	IRIS 3	25	34,64 ^A	11,83	36,30	34,16	13
	IRIS 4	27	30,70 ^A	13,22	29,10	0,43	18
VCM (fl)	IRIS 1	4	65,83	3,14	66,40	4,77	0
	IRIS 2	9	61,38 ^A	5,01	61,10	8,16	3
	IRIS 3	25	65,35 ^A	5,01	65,70	7,66	3
	IRIS 4	27	65,97 ^A	4,62	65,10	0,07	2
HCM (g/dL)	IRIS 1	4	22,58	1,23	22,55	5,43	0
	IRIS 2	9	19,08 ^A	1,36	19,40	7,12	3
	IRIS 3	25	20,57 ^{AB}	2,15	20,20	10,45	6
	IRIS 4	27	21,36 ^B	2,51	20,80	0,12	3
CHCM (%)	IRIS 1	4	34,40	1,97	34,45	5,73	0
	IRIS 2	9	31,16 ^A	1,25	31,20	4,01	7
	IRIS 3	25	31,56 ^A	1,91	31,10	6,04	13
	IRIS 4	27	31,88 ^A	1,33	32,00	0,04	9
Plaquetas (10 ³ /μL)	IRIS 1	4	440,75	276,73	512,50	62,79	1
	IRIS 2	9	465,00 ^A	247,95	450,00	53,32	1
	IRIS 3	25	379,00 ^A	229,40	394,00	60,53	5
	IRIS 4	27	314,19 ^A	193,86	287,00	0,62	8

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

No estágio 1, 25% dos animais apresentaram anemia, enquanto este achado esteve presente em 30% no estágio 2, e 52% e 67% nos estágios 3 e 4, respectivamente. Resultado este menos preocupante do que o observado por Patitucci⁸⁸, que observou anemia em mais de 90% dos animais nos estágios 3 e 4 da DRC.

Valores médios de VCM, HCM e CHCM encontravam-se dentro dos valores de referência em todos os grupos estudados. Buranakarlet al.⁹² estudaram as características das hemácias de cães saudáveis e cães com azotemia renal. Os cães azotêmicos apresentaram redução no volume globular (VG) e no volume corpuscular médio (VCM), e aumento na concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM). Demonstrando que o estresse oxidativo ocasionado devido à azotemia renal interfere nas características das células vermelhas nesses animais.

Os valores médios da contagem de plaquetas estiveram dentro da faixa de normalidade em todos os grupos e não houve diferença estatística entre os grupos. Geralmente, a produção de plaquetas e fatores de coagulação é normal em pacientes com DRC⁹³.

4.1.3. Perfil bioquímico sérico

O perfil bioquímico sérico dos grupos e a comparação entre eles podem ser observados na tabela 6.

A) Creatinina e uréia

As concentrações médias de creatinina sérica nos grupos foram de 1,03mg/dL, 1,82mg/dL, 2,92mg/dL e 11,41mg/dL, respectivamente para os grupos IRIS 1, 2 3 e 4. Houve diferença estatística entre os grupos com relação à creatinina. As médias das concentrações séricas de ureia foram 38,75mg/dL para o estágio 1, 68,77mg/dL para o estágio 2, 116,88mg/dL para o estágio 3 e 342,15mg/dL para o estágio 4. Estatisticamente o grupo IRIS 4 diferiu dos demais semelhante ao estudo realizado por Patitucci⁸⁸. Demonstrando que à medida que a TFG diminui, a concentração plasmática de creatinina e ureia aumentam⁹⁴. A creatinina é considerada o principal marcador de função renal. É altamente específica, pois a excreção não renal de creatinina é, na maioria das vezes, insignificante³⁷.

TABELA 6 – Perfil bioquímico sérico dos cães dos grupos IRIS 1, 2, 3 e 4, com valores de média, desvio-padrão (DP), mediana, coeficiente de variação (CV) e número de animais com o parâmetro fora do intervalo de referência (n com alteração)

Parâmetro	Grupos	n	Média	DP	Mediana	CV (%)	n com alteração
Creatinina (mg/dL)	IRIS 1	4	1,03	0,32	0,96	30,84	0
	IRIS 2	9	1,82 ^A	0,14	1,77	7,93	9
	IRIS 3	25	2,92 ^B	0,56	2,82	19,11	25
	IRIS 4	27	11,41 ^C	5,60	9,40	0,49	27
Ureia (mg/dL)	IRIS 1	4	38,75	19,69	33,65	50,81	1
	IRIS 2	9	68,77 ^A	39,19	55,40	56,98	3
	IRIS 3	25	116,88 ^A	61,49	107,90	52,61	20
	IRIS 4	27	342,13 ^B	116,04	343,80	0,34	27
Razão Ureia/creatina	IRIS 1	4	38,29	16,8	36,74	43,88	2
	IRIS 2	9	37,69 ^A	21,69	29,65	57,55	3
	IRIS 3	25	39,59 ^A	17,81	39,68	45,00	17
	IRIS 4	27	33,61 ^A	12,73	32,66	0,38	16
Proteína total (g/dL)	IRIS 1	4	7,01	2,08	7,36	29,72	0
	IRIS 2	9	6,24 ^A	1,56	6,32	25,03	4
	IRIS 3	25	7,69 ^{AB}	2,05	7,36	26,70	4
	IRIS 4	27	6,43 ^B	1,69	6,05	0,26	12
Albumina (g/dL)	IRIS 1	4	2,97	0,71	3,22	23,93	0
	IRIS 2	9	2,29 ^A	0,51	2,03	22,15	5
	IRIS 3	25	2,11 ^A	0,74	2,09	34,95	19
	IRIS 4	27	2,21 ^A	0,54	2,15	0,24	19
Globulina (g/dL)	IRIS 1	4	4,04	1,47	4,14	36,42	2
	IRIS 2	9	3,95 ^A	1,71	3,73	43,29	4
	IRIS 3	25	10,31 ^B	23,74	5,05	230,23	14
	IRIS 4	27	4,22 ^A	1,79	4,08	0,42	11
Colesterol (mg/dL)	IRIS 1	4	133,01	89,77	103,36	67,49	0
	IRIS 2	9	103,61 ^A	30,38	96,09	29,32	0
	IRIS 3	25	133,97 ^B	69,32	118,00	51,74	0
	IRIS 4	27	138,68 ^B	36,94	136,85	0,27	1
Cálcio (mg/dL)	IRIS 1	4	9,08	1,92	8,65	21,12	3
	IRIS 2	9	9,72 ^A	1,22	9,39	12,57	5
	IRIS 3	25	9,67 ^A	1,69	10,02	17,49	12
	IRIS 4	27	8,62 ^A	2,39	7,85	0,28	19
Fósforo (mg/dL)	IRIS 1	4	4,43	0,70	4,55	15,84	0
	IRIS 2	9	3,99 ^A	1,20	3,88	30,00	0
	IRIS 3	25	6,16 ^A	3,24	5,16	52,60	9
	IRIS 4	27	16,82 ^B	7,65	15,83	0,45	26
Produto CálcioxFósforo	IRIS 1	4	39,72	10,71	38,65	26,97	0
	IRIS 2	9	38,8 ^A	12,65	38,88	32,6	0
	IRIS 3	25	59,22 ^A	59,22	59,22	59,22	6
	IRIS 4	27	140,8 ^B	69,8	116,9	0,5	23
Sódio (mEq/dL)	IRIS 1	4	137,33	20,55	139,00	14,96	2
	IRIS 2	9	142,89 ^A	8,25	142,00	5,78	2
	IRIS 3	25	142,14 ^A	24,02	141,50	16,90	10
	IRIS 4	27	147,89 ^A	34,20	143,00	0,23	10
Potássio (mEq/dL)	IRIS 1	4	4,83	0,92	4,90	19,10	2
	IRIS 2	9	4,61 ^A	0,65	4,70	14,16	3
	IRIS 3	25	4,68 ^A	0,78	4,90	16,79	6
	IRIS 4	27	4,60 ^A	1,12	4,80	0,24	15

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

No presente estudo, houve alta correlação entre as concentrações séricas de creatinina e ureia (0,83 - $p < 0,0001$). De modo geral, as concentrações séricas de creatinina refletem melhor a função renal do que a uréia⁹⁵, pois a concentração dessa última é afetada por uma grande quantidade de fatores não renais como inanição, febre, queimaduras e também no uso de medicamentos como glicocorticóides e azatioprina⁹⁶.

As médias da razão ureia/creatinina séricas variaram de 33,61 a 39,59 entre os grupos. Esta avaliação, utilizada na medicina humana, pode ser útil quando se avaliam pacientes com quedas bruscas na TFG. Em condições normais a razão ureia/creatinina deve ser menor que 30, diferente dos valores observados neste estudo. Razão ureia/creatinina séricas >30 foi observada em 50% dos pacientes IRIS 1, 30% em IRIS 2, 68% IRIS 3 e 59,3% IRIS 4. Em pacientes humanos alguns fatores que podem causar aumento na relação ureia/creatinina em doentes renais crônicos incluem: desidratação, insuficiência cardíaca congestiva, febre prolongada e uso inadequado de diuréticos intravenosos⁹⁷, na medicina veterinária esta relação não é muito utilizada e sua aplicação clínica ainda não foi descrita.

B) Proteína total, albumina e globulina

As médias dos valores de proteína total encontravam-se dentro da faixa de normalidade para a espécie (Tabela 6) e houve diferença estatística entre os grupos. A hipoproteinemia foi encontrada em 25% dos pacientes IRIS 1, 40% dos IRIS 2, 17% dos IRIS 3 e 46% em IRIS 4. A hipoproteinemia é causada principalmente pela hipoalbuminemia².

Os pacientes do estágio 1 apresentaram médias dos valores de albumina normais, enquanto os animais dos estágios 2, 3 e 4 apresentaram valores médios de albumina inferiores à referência. Embora os valores entre os grupos não tenham apresentado diferença estatística, a presença de hipoalbuminemia foi de 25% em IRIS 1, 50% em IRIS 2, 72% em IRIS 3 e 61,5% em IRIS 4. A hipoalbuminemia ocorre principalmente em animais que apresentam redução da ingestão calórico-proteica⁹⁸, o que ocorreu com estes pacientes que apresentaram hiporexia/anorexia e perda de peso. Segundo Grauer²⁷, outro fator que pode gerar a hipoalbuminemia em animais com DRC é a proteinúria, que culmina com perda desta proteína pelos glomérulos, fator este que também foi observado nos pacientes com DRC estudados.

Os valores de globulina diferiram estatisticamente entre os grupos. O valormédiodos grupos 1 e 2 encontrou-se dentro do intervalo de referência, enquanto dos grupos 3 e 4 acima dos valores de referência. A hiperglobulinemia reflete o estado inflamatório crônico apresentado por estes pacientes²⁷.

C) Colesterol

No presente estudo os valores médios de colesterol encontravam-se dentro da faixa de normalidade e não houve diferença estatística entre os grupos ($p > 0,05$). Embora neste estudo não tenha sido observado, cães com DRC, principalmente com proteinúria acentuada, geralmente apresentam hipercolesterolemia³⁷. Embora não haja comprovação que a queda na concentração de colesterol seja benéfica para os rins, supõe-se que a hipercolesterolemia contribui para a progressão da lesão renal em decorrência dos efeitos deletérios da oxidação de lipoproteínas sobre células endoteliais⁶⁹.

Apenas um paciente do grupo IRIS 4 do estudo apresentou hipercolesterolemia, associada ao acúmulo extravascular de fluidos, hipoalbuminemia e proteinúria caracterizando o quadro de síndrome nefrótica, que está associada a um prognóstico desfavorável³⁸.

D) Fósforo e cálcio

Para os valores de fósforo houve diferença estatística entre o grupo 4 e os demais. Os grupos 1 e 2 apresentaram valores de fósforo dentro da normalidade, enquanto no grupo 3 36% dos pacientes apresentaram hiperfosfatemia e no grupo 4 96% dos animais apresentaram a alteração. Geralmente, os aumentos significativos das concentrações de fósforo acontecem a partir do estágio 3 da DRC³⁷. Estudos comparando animais saudáveis e cães com DRC demonstraram aumento significativo nos valores de fósforo sérico no grupo de animais com a doença renal^{6,48,82,99}.

Foram observadas altas correlações entre os valores séricos de creatinina e fósforo ($0,81 - p < 0,0001$) e ureia e fósforo ($0,85 - p < 0,0001$). À medida que a taxa de filtração glomerular diminui, ocorre também a diminuição da excreção renal desse mineral¹⁰⁰.

Não houve diferença estatística entre os valores de cálcio sérico dos grupos ($p > 0,05$). No entanto, a hipocalcemia foi observada em 50%, 30%, 40% e 61,5% dos cães nos estádios IRIS 1, 2, 3 e 4, respectivamente. A hipercalcemia foi observada em 50% dos animais em IRIS 1, o que provavelmente foi devido à casualidade e ao fato de que o grupo possui um número reduzido de animais ($n=4$). Já nos outros grupos foi observada hipercalcemia em 20% dos cães IRIS 2 e 3 e 11,5% dos animais em IRIS 4. Outros estudos que avaliaram o cálcio total demonstraram frequência de hipocalcemia de 6 a 34,7% e hipercalcemia de 57% a 65,2%^{48,101}. Não sendo demonstrada, nestes casos, a eficácia dos mecanismos homeostáticos para manutenção das concentrações de cálcio. Resultados divergentes foram apresentados por Martinez e Carvalho⁹⁹ e Souza⁸², nos quais a maioria dos

pacientes apresentou normocalcemia. Segundo Elliot e Brown³⁷ os animais com DRC geralmente apresentam concentrações de cálcio total dentro dos valores de referência, mas a distribuição das três formas plasmáticas existentes de cálcio sofre importantes alterações. Notomiet al.⁶ encontraram valores de cálcio total em parte dentro do intervalo de referência e em parte ligeiramente aumentado ou ligeiramente diminuído em cães com DRC.

Produto cálcio e fósforo maior que 70 foi observado em 84,6% dos animais em IRIS 4 e 37,5% dos cães classificados como IRIS 3. Nos demais grupos esta alteração não foi observada em nenhum paciente. Quando o produto cálcio e fósforo é maior que 70, existe alto risco de ocorrerem calcificações ectópicas, inclusive o risco de calcificação renal, o que contribui para o agravamento da DRC^{10,102}. Estudo realizado por Patitucci⁸⁸, também demonstrou a tendência de aumento do produto cálcio e fósforo em cães nos estádios finais da DRC.

E) Sódio e potássio

Os valores de sódio não diferiram estatisticamente entre os grupos ($p > 0,05$). No entanto, a prevalência de hipernatremia entre os grupos foi alta (IRIS 1: 50%, IRIS 2: 20%, IRIS 3: 46%, IRIS 4: 40%). A hiponatremia foi menos observada (IRIS 1: 25%, IRIS 2: 0%, IRIS 3: 20%, IRIS 4: 16%), diferente do que foi observado por Martinez e Carvalho⁹⁹, que observaram hiponatremia em cães nos estádios avançados da DRC. Os valores médios entre os grupos encontravam-se numericamente próximos, corroborando a observação realizada por Chew e DiBartola¹⁰³ de que os mecanismos de regulação do sódio são mantidos até os estádios mais avançados da DRC. Segundo Langston¹⁰⁴, os valores de sódio sérico podem estar normais, aumentados ou diminuídos na doença renal crônica.

Os valores médios de potássio sérico encontravam-se dentro do intervalo de referência e não houve diferença estatística entre os grupos ($p > 0,05$). No entanto, 25% dos animais do grupo IRIS 1 e 12,5% dos animais do grupo IRIS 4 apresentaram hipercalemia. Souza⁸² e Martinez e Carvalho⁹⁹ não observaram diferenças entre cães saudáveis e com DRC quanto aos valores de potássio sérico. Já Notomiet al.⁶, observaram hipercalemia nos cães com DRC em seu estudo. Segundo Polzin⁷¹ e Segev et al.⁶⁷, a hipercalemia pode ocorrer no estágio 4 quando os rins são incapazes de excretar adequadamente o potássio, ou mesmo em estádios anteriores devido à presença de cardiopatias, ao uso de medicamentos iECA, de dietas renais comerciais ou alguma agudização terminal.

A hipocalemia foi observada em 25% dos cães dos grupos IRIS 1 e 3, 20% no estágio IRIS 2 e em 42% dos pacientes em IRIS 4. Semelhante ao que ocorre com os gatos, os

quais 20% a 30% apresentam hipocalemia em caso de DRC. Diferente do que foi relatado por Langston⁹² que nos cães os mecanismos tubulares compensatórios conseguem manter a homeostasia do potássio até as fases mais avançadas da doença. Notomiet al.⁶ descreve que a hipercalemia ocorre em decorrência da alteração da excreção de eletrólitos ou da acidose, e a hipocalemia é proveniente de alteração na homeostase hídrica. As alterações das concentrações de potássio observadas no grupo IRIS 1 não podem ser consideradas como regra, pois o grupo contou um número muito reduzido de animais (n=4).

4.1.4. Parâmetros urinários

A) Razão proteína urinária/creatinina urinária

A confirmação da proteinúria foi realizada após três exames de urina subsequentes, conforme recomendado por Elliot e Watson⁹⁰, indicando que se tratava de uma alteração persistente e não transitória. A determinação razão proteína urinária/creatinina urinária (PU/CU) é uma técnica que permite avaliação exata da perda de proteína na urina, sendo uma quantificação importante para avaliar a gravidade da lesão renal, a resposta ao tratamento e a progressão da doença⁸⁶.

No presente estudo, a média de todos os grupos apresentou razão PU/CU maior que 0,5 (Tabela 7), ou seja, todos os grupos são considerados proteinúricos de acordo com a classificação IRIS. Foi notório que a proteinúria foi mais intensa nos animais dos estádios mais avançados, semelhante ao descrito por Grauer⁴⁰, que a intensidade da proteinúria está relacionada ao decréscimo da função renal, mas diferente do que foi relatado segundo a classificação IRIS¹¹, de que a proteinúria pode diminuir com a piora na disfunção renal, e ser menos frequente nos animais dos estádios 3 e 4.

No grupo IRIS 1 todos os animais apresentaram proteinúria, no IRIS 2 foram 60%, IRIS 3 65% e IRIS 4 89%. A proteinúria patológica pode ser de origem renal ou não. A proteinúria de origem renal é resultado da incapacidade do glomérulo reter adequadamente as proteínas plasmáticas normais. Para confirmá-la devem-se excluir causas de proteinúria pré-renal, que são a presença de hemoglobina, mioglobina ou imunoglobulinas que atravessam a barreira glomerular íntegra e a proteinúria pós-renal resultante de processos hemorrágicos ou exsudativos decorrentes da infecção do trato urinário ou genital¹⁰⁵.

TABELA 7 – Parâmetros urinários dos cães dos grupos IRIS 1, 2, 3 e 4, com valores de média, desvio-padrão (DP), mediana, coeficiente de variação (CV) e número de animais com o parâmetro fora do intervalo de referência (n com alteração)

Parâmetros urinários	Grupos	n	Média	DP	Mediana	CV (%)	n com alteração
Razão PU/CU	IRIS 1	4	1,04	0,58	0,77	55,54	4
	IRIS 2	9	1,16 ^A	1,75	0,78	151,14	6
	IRIS 3	17	1,26 ^B	1,56	0,90	123,63	10
	IRIS 4	19	1,88 ^C	1,19	1,61	0,63	17
pH	IRIS 1	4	5,63	0,75	5,50	13,33	0
	IRIS 2	9	5,44 ^A	0,73	5,00	13,34	1
	IRIS 3	25	5,80 ^A	0,96	5,50	16,51	3
	IRIS 4	27	5,54 ^A	0,90	5,00	0,16	2
Densidade	IRIS 1	4	1,033	0,02	1,025	1,93	1
	IRIS 2	9	1,020 ^A	0,01	1,020	0,65	4
	IRIS 3	25	1,016 ^B	0,01	1,016	0,67	21
	IRIS 4	27	1,014 ^C	0,00	1,014	0,00	27

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

Não foi encontrada correlação significativa entre a razão PU/CU e a creatinina sérica. Semelhante ao relatado por Souza⁸² e diferente do observado por Castro et al.¹⁰⁶, que observaram correlação significativa em gatos com DRC.

B) Densidade

Foram observados valores médios decrescentes da densidade urinária conforme o agravamento da doença, sendo as médias observadas: 1,033 (IRIS 1), 1,020 (IRIS 2), 1,016 (IRIS 3) e 1,014 (IRIS 4). Houve diferença estatística entre os grupos quanto à densidade urinária ($p < 0,05$).

A densidade da urina em cães saudáveis oscila entre 1,020 e 1,045. A isostenúria, urina com densidade semelhante ao plasma (1,008 a 1,012) foi observada em 33,8% do total dos pacientes, representados por 40% dos animais dos estádios 3 e 4 e 22% do estágio 2. Para Rego et al.⁸⁹, esta alteração é frequente e indica a incapacidade de concentração da urina pelos rins dos cães doentes renais crônicos.

A densidade urinária decresceu com a evolução da gravidade da doença, e valores abaixo da referência foram observados em 25% dos animais do grupo IRIS 1, 40% do IRIS 2, 80% do IRIS 3 e 100% dos pacientes no estágio 4. Nos últimos grupos, a perda intensa de néfrons é evidente, devido à incapacidade renal em concentrar a urina¹⁰⁷. Por meio da

densidade urinária pode-se também determinar indiretamente a poliúria, pois a densidade urinária relaciona-se inversamente ao volume de urina produzido em 24 horas¹⁰⁸.

C) pH

Não houve diferença estatística entre os valores de pH dos grupos ($p > 0,05$), e todas as médias encontravam-se dentro do intervalo de normalidade para a espécie canina citados por Hendrix¹⁰⁹ de 5,2 a 6,8. Outros estudos comparando animais com DRC e saudáveis, observaram menor média de pH dos animais doentes^{6,82}, provavelmente resultando da maior eliminação de íons H^+ e redução da absorção de bicarbonato pelas células tubulares¹¹⁰.

D) Cilindros e células

Foi observada a presença de cilindros hialinos, granulados finos e grossos em animais dos quatro grupos. Cilindros hialinos geralmente encontram-se aumentados em doenças que cursam com proteinúria, e são formados a partir de mucoproteínas e proteínas (albumina e proteína de Tamm-Horsfall)¹⁰⁷. Já os cilindros granulados grossos e finos advêm da degeneração celular tubular acompanhado da precipitação de proteínas filtradas, e são sugestivos de doença tubular ou glomerular⁸⁵. Independente da quantidade e tipo de cilindros, esta é sempre considerada uma situação anormal¹¹¹.

Células descamativas, renais, pélvicas e vesicais foram observadas em cães de todos os grupos. Células renais geralmente indicam presença de lesão tubular, já as células epiteliais são comumente encontradas em amostras coletadas por micção natural ou cateterismo vesical e possuem pouco significado diagnóstico⁸⁵.

E) Leucócitos e hemácias

Sedimentoscopia urinária sugestiva de infecção de urina com presença de bacteriúria e piúria foi um achado laboratorial prevalente, ocorrendo em 47% dos pacientes em algum momento do acompanhamento. Este achado foi observado em 25% dos pacientes IRIS 1, 20% em IRIS 2, 58% em IRIS 3 e 64% dos animais do estágio IRIS 4. O aumento da ocorrência de infecção urinária nos pacientes com DRC em estágios mais avançados deve-se à redução da densidade urinária, apoptose precoce de leucócitos, diminuição da função e recrutamento de leucócitos e redução da concentração de imunoglobulinas na urina³.

Hematúria ocorreu em animais de todos os grupos, geralmente acompanhada de leucócitos. A perda de hemácias na urina pode ocorrer em qualquer distúrbio, como infecção

urinária, que provoque lesão na mucosa ou nos vasos sanguíneos do trato urinário¹¹². Outro estudo comparando animais saudáveis com doentes renais demonstrou que os pacientes com DRC apresentaram perda de hemácias na urina significativamente maior que os animais hígidos⁸².

4.1.5. Matriz de distâncias euclidianas

A matriz de distâncias euclidianas foi utilizada para determinar a similaridade entre os grupos, considerando os dados laboratoriais. Os agrupamentos presentes foram obtidos por meio de um algoritmo de *clustering* UPGMA (agrupamento hierárquico). Este algoritmo faz o agrupamento dos indivíduos com características similares e representa os clusters na forma de um dendograma¹¹³.

Processados os dados da matriz de similaridade entre os grupos observados, estes foram submetidos primeiramente ao algoritmo de cluster UPGMA que deu origem ao dendograma.

Quanto à similaridade, o grupo IRIS 3 esteve mais próximo ao grupo IRIS 4 e um pouco mais distantedo grupo IRIS 2 (Figura 4) O grupo IRIS 1 não foi incluído devido ao número reduzido de animais pertencentes a este grupo.

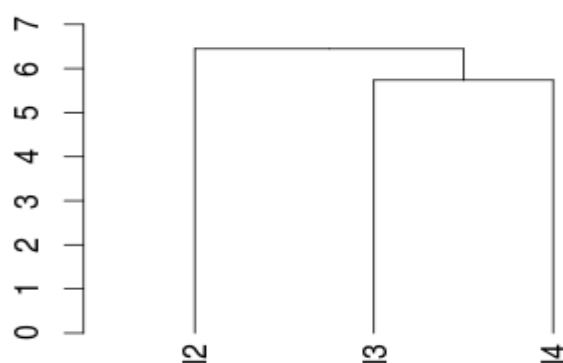


FIGURA 4 – Dendograma UPGMA de similaridade entre grupos, utilizando a distância euclidiana padronizada. I2 (grupo IRIS 2), I3 (grupo IRIS 3), I4 (grupo IRIS 4)

4.2. Ultrassonografia

O exame ultrassonográfico foi realizado por um único operador e compreendeu a avaliação do sistema urinário, incluindo rins, ureteres, bexiga e uretra. Os rins foram avaliados quanto à determinação do tamanho, contorno, ecogenicidade e definição do limite córtico-medular (Tabela 8).

TABELA 8 - Característica ultrassonográfica observada no parênquima renal dos cães com DRC

Variáveis		Característica	Rim Direito	Rim Esquerdo
Tamanho	IRIS 1	Normal	100%	100%
		Aumentado		
		Diminuído		
	IRIS 2	Normal	83%	100%
		Aumentado		
		Diminuído	17%	
	IRIS 3	Normal	95%	90%
		Aumentado		5%
		Diminuído	5%	5%
IRIS 4	Normal	100%	100%	
	Aumentado			
	Diminuído			
Contorno	IRIS 1, 2, 3 e 4	Regular	100%	100%
		Irregular		
Ecogenicidade	IRIS 1	Normal		
		Aumentado	100%	100%
		Diminuído		
	IRIS 2	Normal	33%	33%
		Aumentado	67%	67%
		Diminuído		
	IRIS 3	Normal	5%	5%
		Aumentado	95%	90%
		Diminuído		5%
IRIS 4	Normal	12,5%	12,5%	
	Aumentado	87,5%	87,5%	
	Diminuído			
Definição de limite córtico-medular	IRIS 1	Presente	100%	100%
		Alterado		
		Ausente		
	IRIS 2	Presente	100%	100%
		Alterado		
		Ausente		
	IRIS 3	Presente	36%	32%
		Alterado	55%	55%
		Ausente	9%	13%
IRIS 4	Presente	62,5%	62,5%	
	Alterado	37,5%	37,5%	
	Ausente			

O exame da bexiga compreendeu observação do conteúdo e da parede (Tabela 9). A ultrassonografia é uma técnica de diagnóstico por imagem não invasiva, que não interfere na função renal, não apresenta efeitos adversos e permite descrever arquitetura renal interna¹¹⁴.

No presente estudo, o tamanho renal apresentou-se normal na maioria dos pacientes, respectivamente 83% e 100% para os rins direito e esquerdo. Resultados estes diferem dos apresentados por Notomi et al.⁶ que observaram apenas 53% dos rins com tamanho normal, mas se assemelharam com os resultados obtidos por Souza⁸² com 86,4% dos cães com DRC com tamanho renal dentro da normalidade.

Tamanho diminuído de um dos rins foi observado em 17% dos pacientes estágio IRIS 2 e 5% em ambos os rins dos pacientes em IRIS 3, corroborando os valores descritos por Souza⁸² com uma variação de 4,5% a 9,1%. Já Notomi et al.⁶ observaram esta alteração em 44% dos cães com DRC em seu estudo.

O contorno renal apresentou-se regular em 100% dos cães com DRC do estudo, resultado que difere de outros autores que encontraram contorno irregular em 31,8% e 67% dos cães doentes renais^{6,82}.

Hiperecogenicidade renal foi observada em 100% dos cães em IRIS 1, 67% em IRIS 2, 90% e 95% para os rins esquerdo e direito em IRIS 3 e 87,5% para ambos os rins em IRIS 4. Resultados estes semelhantes aos relatados por Notomiet al.⁶, os quais relataram 88% para o rim direito e 87% para o rim esquerdo, já Souza⁸² relatou variação de 36,4% a 45,5% para os rins direito e esquerdo, respectivamente. Ecogenicidade renal diminuída foi observada em apenas 5% dos pacientes do estágio 3, nos outros grupos esta alteração não foi observada.

A definição do limite córtico-medular esteve presente em 100% dos cães nos estádios 1 e 2. A alteração da definição deste limite foi observada em 55% dos animais no estágio 3 e 37,5% no estágio 4. Nos estudos de Notomiet al.⁶ e Souza⁸², a observação desta alteração variou entre 45,4% e 54,5%, mas não houve divisão entre os estádios da DRC nestes estudos. A ausência de definição do limite córtico-medular foi observada em 9% no rim direito e 13% no rim esquerdo dos pacientes no estágio IRIS 3, e nos demais estádios esta alteração não foi observada.

Cistos renais foram observados em 30% dos pacientes (Figura 5A). Este foi um importante achado no estudo de Inkelmann et al.¹¹⁵, que relataram lesões do sistema urinário em mais de mil cães com alta prevalência de cistos renais dentre as anomalias do desenvolvimento. Notomiet al.⁶, também descreveram a presença de cistos renais como importante achado ultrassonográfico em pacientes com DRC.

A parede da bexiga esteve alterada nos exames ultrassonográficos de 33% dos cães do estágio 2, 50% no estágio 3 e 37,5% no estágio 4 (Figura 5D), corroborando o achado deste estudo o qual sugeriu presença de infecção urinária presente em 47% dos pacientes. A cistite geralmente resulta no espessamento da parede da vesícula urinária, tornando-a irregular e por vezes hemorrágica¹¹⁴. Na tabela 9 estão descritas as alterações ultrassonográficas da bexiga dos pacientes com DRC. Nenhum paciente apresentou alterações no conteúdo vesical ao exame ultrassonográfico.

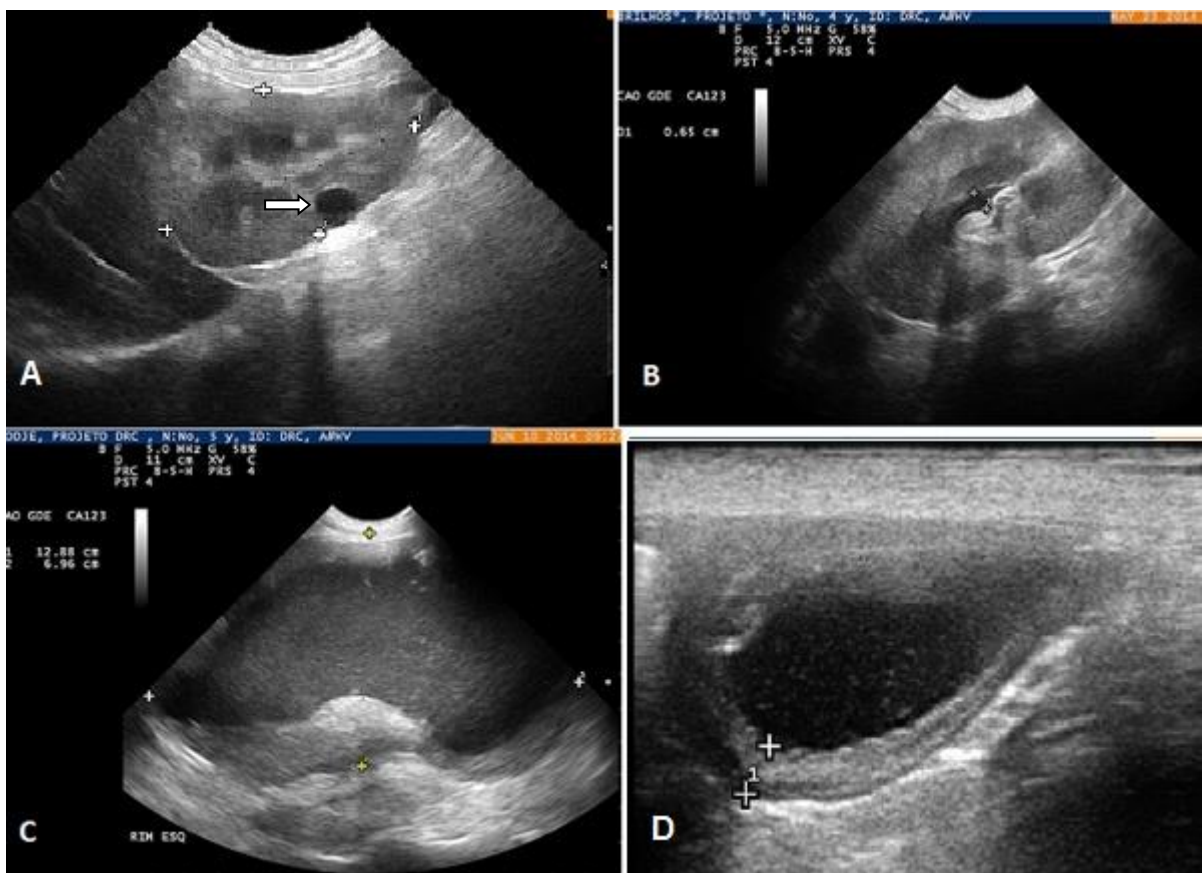


FIGURA 5 – Imagens ultrassonográficas dos rins e bexiga dos cães com DRC: (A): rim com contorno regular, tamanho normal, ecogenicidade cortical aumentada, relação córtico-medular alterada com espessamento cortical, presença de cisto na cortical (seta);(B): Rim apresentando contorno regular, ecogenicidade cortical aumentada, relação córtico-medular alterada com espessamento cortical, dilatação da pelve renal; (C): Rim com contorno regular, volume aumentado, destruição do parênquima renal e presença de conteúdo anecoico envolto por uma cápsula hiperecoica; D: bexiga com contorno regular, distendida pela urina, parede espessada, mucosa irregular, conteúdo anecoico homogêneo

TABELA 9 – Característica ultrassonográfica da parede da bexiga dos cães com DRC

	Característica	Percentual de animais com DRC
IRIS 1	Normal	100%
	Alterada	-
IRIS 2	Normal	67%
	Alterada	33%
IRIS 3	Normal	50%
	Alterada	50%
IRIS 4	Normal	62,5%
	Alterada	37,5%

4.3.Hiperfosfatemia

A hiperfosfatemia foi uma complicação muito frequente nos estádios mais avançados da DRC conforme mostrada na tabela 10. Nas fases iniciais da DRC, o aumento do PTH pode manter os valores de fósforo sérico dentro da normalidade, devido à diminuição da expressão de transportadores dos túbulos proximais responsáveis por sua reabsorção, aumentando a excreção de fósforo à custa do hiperparatireoidismo secundário. No entanto, quando a TFG reduz a menos de 20% do normal, esse mecanismo não consegue mais compensar e ocorre a hiperfosfatemia^{13,23,46}.

TABELA 10 – Número de cães classificados quanto à presença de hiperfosfatemia nos diferentes estádios da DRC

Classificação	Sem hiperfosfatemia	Com hiperfosfatemia	Total
IRIS 1	4	0	4
IRIS 2	9	0	9
IRIS 3	16	09	25
IRIS 4	1	26	27
Total	30	35	65

Para avaliar as consequências da hiperfosfatemia, a sua relação com a gravidade da doença e a utilização como indicador de prognóstico, foi utilizado o grupo IRIS 3 para comparação entre cães com e sem hiperfosfatemia. Esta escolha se deu pelo fato de que este foi o único grupo que apresentou número considerável de animais com e sem hiperfosfatemia. Os animais com hiperfosfatemia representaram 36% dos cães no estágio IRIS 3.

Foi observada alta mortalidade nos pacientes com hiperfosfatemia no estágio 3 67%, contra 25% de mortalidade dos pacientes sem hiperfosfatemia no mesmo estágio. Em pacientes humanos a hiperfosfatemia está intimamente ligada à mortalidade desses pacientes⁴⁷. Outro estudo também demonstrou que o aumento da concentração sérica de fósforo está intimamente relacionado com a morte dos pacientes¹¹⁶. Em um estudo retrospectivo realizado com gatos, a hiperfosfatemia se mostrou um importante fator de prognóstico para estes animais, sendo que a cada unidade de aumento do fósforo sérico, notou-se 11,8% de aumento na mortalidade dos mesmos¹¹⁷.

No grupo dos animais com hiperfosfatemia foi observada maior incidência de sinais clínicos como: apatia, emagrecimento, êmese, desidratação, anorexia e alteração na cor e consistência das fezes (Tabela 11). A hiperfosfatemia se mostrou intimamente ligada à gravidade da doença e a alta taxa de mortalidade da mesma. Acredita-se que a retenção de fósforo na circulação seja um dos principais fatores para a progressão da DRC, associada diretamente à mortalidade dos pacientes humanos nos estágios finais da doença⁴⁵.

TABELA 11 – Sinais clínicos observados nos cães do grupo IRIS 3 com e sem hiperfosfatemia

Sinais Clínicos	Com hiperfosfatemia	Sem hiperfosfatemia
Poliúria/polidipsia	55,5%	62,5%
Apatia	55,5%	31,2%
Emagrecimento	55,5%	43,7%
Êmese	33,3%	12,5%
Desidratação	55,5%	18,7%
Anorexia	33,3%	6,2%
Hiporexia	33,3%	50%
Diarreia	22,2%	0%

No grupo com hiperfosfatemia, a hipertensão arterial foi observada em 83% dos pacientes, enquanto no grupo sem hiperfosfatemia, dos animais em IRIS 3, 67% dos cães apresentaram PAS > 150 mmHg. Esta relação não foi descrita em nenhum outro estudo da literatura consultada, mas pode ser devido ao fato do aumento do produto cálcio x fósforo provocar calcificação vascular, aumentando a resistência vascular e conseqüentemente levando à hipertensão arterial, contribuindo para a gravidade da lesão renal e conseqüente morte dos cães com DRC.

A comparação entre os perfis hematológicos dos cães dos grupos com e sem hiperfosfatemia está apresentada na tabela 12. Não houve diferença estatística entre os grupos.

No entanto, 55% dos pacientes com hiperfosfatemia apresentaram anemia, enquanto este sinal foi encontrado em 50% dos animais do outro grupo. A anemia dos pacientes com hiperfosfatemia também foi mais intensa. Segundo Polzin², a gravidade da anemia na DRC é proporcional à diminuição da função renal.

Os valores médios de creatinina foram 2,79mg/dL para o grupo sem hiperfosfatemia e 3,15mg/dL para o grupo com hiperfosfatemia (Tabela 13). Não houve diferença estatística entre os grupos e ambos apresentaram valores de creatinina sérica acima do intervalo de referência, por se tratarem todos de animais do grupo IRIS 3.

TABELA 12 – Valores de média e mediana do eritrograma dos grupos com e sem hiperfosfatemia

Parâmetros	Sem hiperfosfatemia		Com hiperfosfatemia		p
	Média	Mediana	Média	Mediana	
Hemácias	5,39	5,87	5,05	5,08	0,7771
Hemoglobina	10,84	10,7	10,90	12,6	0,9549
Hematócrito	34,78	36,85	34,39	34,9	0,9099
VCM	63,64	64,3	68,38	68,8	0,0415
HCM	20,11	20,2	21,40	21,9	0,2575
CHCM	31,68	31,7	31,34	30	0,2027
Plaquetas	415,19	406,5	314,67	307	0,3650

Comparação entre grupos para duas amostras independentes pelo teste de Mann-Withney. Diferenças estatisticamente significativa com $p < 0,05$

TABELA 13 – Perfil bioquímico sanguíneo dos cães dos grupos sem hiperfosfatemia e com hiperfosfatemia, com valores de média, mediana e p

Parâmetros	Sem hiperfosfatemia		Com hiperfosfatemia		p
	Média	Mediana	Média	Mediana	
Creatinina	2,79	2,67	3,15	3,0	0,0700
Ureia	86,56	82,8	179,79	165,8	0,0022
Fósforo	4,09	3,69	9,84	9,69	< 0,0001
Proteína total	7,44	7,05	8,19	8,13	0,4128
Albumina	2,07	2,08	2,19	2,16	0,8501
Globulina	5,37	4,92	5,99	5,75	0,4884
Colesterol	125,5	123,9	148,09	115,0	0,6123
Cálcio	10,53	9,92	9,75	10,31	0,7697
Sódio	141,27	144,0	145,33	150,0	0,8115
Potássio	4,89	5,1	4,31	4,5	0,095

Comparação entre grupos para duas amostras independentes pelo teste de Mann-Withney. Diferenças estatisticamente significativa com $p < 0,05$

O aumento das concentrações séricas de ureia esteve presente em ambos os grupos, no entanto houve diferença estatística entre eles e os valores de ureia foram

significativamente maiores no grupo com hiperfosfatemia. No grupo com hiperfosfatemia 89% dos animais apresentaram valores de ureia acima dos valores de referência, enquanto para o grupo sem hiperfosfatemia essa porcentagem foi de 69%.

O grupo com hiperfosfatemia apresentou maiores valores médios de proteína total e albumina. Não houve diferença estatística entre os grupos. No entanto, quanto aos valores de referência, 69% e 78% dos pacientes com hiperfosfatemia apresentaram hipoproteinemia e hipoalbuminemia, respectivamente, enquanto nos pacientes sem hiperfosfatemia estes valores foram de 12,5% e 22%. A hipoalbuminemia observada nestes pacientes pode estar relacionada à inadequada ingestão calórica, devido à anorexia comumente observada nos pacientes deste grupo e à perda de proteínas na urina¹¹⁸.

Os valores de média e mediana do colesterol sérico foram maiores no grupo com hiperfosfatemia, embora nenhum desses valores estivesse acima do intervalo de referência. Apenas um paciente com hiperfosfatemia apresentou hipercolesterolemia, que tem sido relatada em cães com síndrome nefrótica¹¹⁹.

Não houve diferença estatística ($p > 0,05$) entre os grupos quanto aos valores de cálcio, sódio e potássio, e as médias e medianas encontram-se dentro dos valores de referência propostos por Kaneco et al.¹²⁰ para cálcio e potássio e Ferreira⁹⁸ para sódio. O presente estudo confirmou os relatos de Souza⁸², de que os mecanismos tubulares compensatórios conseguem manter a homeostasia do sódio, potássio e cálcio até mesmo nos estádios mais graves da doença.

A proteinúria foi observada em 67% dos animais do grupo com hiperfosfatemia. A razão PU/CU foi significativamente maior nos animais com hiperfosfatemia, com média de 2,2 para este grupo contra 0,75 para o grupo sem hiperfosfatemia. Observou-se que a intensidade da proteinúria aumenta conforme o decréscimo da função renal, corroborando os dados descritos por Grauer⁴⁰ e Souza⁸². Existem fortes evidências de que a proteinúria pode causar lesão glomerular e túbulo-intersticial, resultando no aumento da perda de néfrons e sendo um bom indicador de progressão da doença e de prognóstico. Estudo realizado por Jacob et al.¹²¹ demonstrou que cães com proteinúria persistente, com razão PU/CU > 1,0, apresentam maior risco de desenvolverem crise urêmica fatal quando comparados aos não proteinúricos.

4.4. Retornos mensais e tratamento

Foram marcados retornos mensais com todos os pacientes atendidos no estudo. No entanto, muitos animais vieram a óbito antes de um mês e outros que permaneceram vivos e estáveis não retornaram aos retornos mensais. Polzin⁸ descreve a importância da dedicação e perseverança dos tutores dos cães para o sucesso do tratamento da DRC. O autor resalta da importância da conscientização do tutor sobre informações da doença e do tratamento, expectativas de progressão da doença e importância do acompanhamento rigoroso da rotina do animal. O tratamento prescrito para todos os pacientes foi baseado nas recomendações da IRIS¹¹, cujo principal tratamento é a mudança dietética.

Na Tabela 14 é possível observar os pacientes que retornaram às avaliações mensais e sua evolução quanto aos valores de fósforo, ureia, creatinina e razão PU/CU. Os pacientes estão divididos entre os que se alimentaram com dieta terapêutica para nefropatas (CDR – com dieta renal - n=17) e os que não se alimentaram com esta dieta (SDR – sem dieta renal – n=7). É importante ressaltar que os pacientes se encontravam sob responsabilidade de seus tutores, e foram anotadas as informações repassadas pelos tutores quanto ao consumo ou não da dieta renal, a qual foi fornecida gratuitamente aos participantes do estudo.

Dos pacientes que continuaram vivos, nenhum deles apresentou hiperfosfatemia após o uso da dieta terapêutica para nefropatas. Apenas quatro deles apresentaram hiperfosfatemia na primeira consulta, mas após um mês de tratamento com a dieta renal os níveis de fósforo atingiram os valores de referência.

A maioria dos animais do estudo foram diagnosticados e encaminhados para o atendimento especializado tardiamente, quando a doença já se encontrava em estágio avançado, no qual o tratamento é pouco eficaz.

Dentre os dez pacientes com hiperfosfatemia apenas seis aceitaram a dieta renal como única fonte de alimentação e destes, após um mês com esta alimentação, quatro alcançaram os níveis de fósforo esperados para cada estágio IRIS, um obteve redução significativa no fósforo sérico, mas não atingiu o objetivo e apenas um não apresentou redução na concentração sérica de fósforo. As concentrações séricas de fósforo esperadas após o tratamento são: <4,5mg/dL para IRIS 2, <5,0mg/dL para IRIS 3 e <6,0mg/dL para IRIS 4⁴⁶. Estes resultados demonstram a eficácia da dieta como parte principal do tratamento da DRC.

TABELA 14 – Pacientes (PA) que compareceram aos retornos mensais (av), com dieta renal (CDR) e semdieta renal (SDR) e seus respectivos parâmetros séricos de fósforo, uréia e creatinina e razão proteína urinária/creatinina urinária (PU/CU)

				1av	2av	3av	4av	5av	1av	2av	3av	4av	5av	1av	2av	3av	4av	5av	1av	2av	3av	4av	5av	
				Fósforo (mg/dL)					Creatinina (mg/dL)					Ureia					PU/CU					
IRIS 1	CDR	PA 37	vivo	5,6	5,1	3,2			0,6	0,8	0,8			58,3	44,0	40,8			0,5	0,71	0,5			
IRIS 2	CDR	PA 23	vivo	3,4	4,6	4,8			1,7	3,3	1,9			51,0	145,8	110,4			0,7	0,9	0,7			
		PA 27	vivo	5,1	3,7	5,5			1,8	1,6	1,6			45,1	43,7	57,5			0,1		0,1			
		PA 48	óbito	2,2	3,8	3,4			1,8	1,9	2,0			43,7	71,5	58,3			0,8	0,6	0,6			
		PA 08	vivo	3,3	5,0	4,9	3,7	4,6	2,4	2,6	2,2	2,0	2,2	59,2	94,7	107,9	99,5	131,2	0,1	0,4			0,3	
	SDR	PA 10	óbito	3,2	12,7				1,99	5,0				96,4	216,1				0,02	0,13				
IRIS 3	CDR	PA 09	vivo	12,8	3,2	3,6	3,1	4,2	2,8	2,8	3,1	2,7	2,5	52,9	57,8	51	58,3	80,9	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	
		PA 15	vivo	6,8	5,8	4,8	5,3		3,0	2,1	2,6	2,5		158,2	65,6	99,1	102,6							
		PA 24	vivo	5,2	3,3	4,5	4,9		2,3	3,7	2,8			116,6	44,2	79,2								
		PA 17	vivo	4,6	3,9	3,4	3,3	3,3	2,2	2,1	3,7	2,2	2,2	105,0	86,0	84,5	98,0	59,7					0,9	
		PA 07	vivo	3,8	3,8	3,7	3,4	3,0	2,4	1,5	2,1	2,5	2,0	51,1	51,0	45,6	37,9	58,5	0,9	1,1	0,7	0,9	0,7	
		PA 36	vivo	2,1	2,4	2,8	6,4		3,7	3,6	3,6	3,4		145,8	140,0	140,0	121,0			1,0	0,3	0,4	0,4	
		PA 50	vivo	2,8	3,7				3,0	2,8				62,2	100,0					0,3				
	SDR	PA 59	óbito	7,4	7,6	22,4			2,9	3,5	8,1			140,0	188,0	364,0				3,2				
		PA 22	óbito	6,1	13,4				3,4	11,3				141,5	303,3					1,5				
		PA 56	vivo	4,9	5,5				2,7	3,3				84,7	90,3									
PA 31		óbito	4,2	3,4				2,7	2,1				72,9	152,4					0,9	0,6				
IRIS 4	CDR	PA 58	vivo	15,8	5,4				8,1	2,5				343,8	59,8				0,8					
		PA 35	óbito	15,9	4,5				11,2	4,0				382,1	122,5				1,0	0,4				
		PA 21	óbito	13,1	13,7				7,7	7,6				407,0	313,4					1,7				
		PA 04	óbito	19,0	7,3	8,1	11,5	15,0	6,2	5,5	3,4	8,9	7,3	300,0	198,6	159,8	297,5	217,3				3,1		
		PA 63	vivo	5,1	5,2				5,2	4,6				176,0	246,4					0,8	0,4			
	SDR	PA 45	óbito	10,0	25,7				6,1	13,2				177,9	393,6				1,9					
	PA 18	óbito	8,7	9,6	11,9			5,6	9,1	4,2	5,8		178,9	2,5					1,5					

A maioria dos animais com hiperfosfatemia não aceitaram a dieta renal ou não aceitaram nenhum tipo de alimentação e vieram a óbito em menos de um mês de tratamento, portanto não compareceram ao retorno mensal. Os três pacientes com hiperfosfatemia que não aceitaram a dieta e retornaram às avaliações mensais apresentaram aumento considerável nas concentrações de fósforo e vieram a óbito em seguida (pacientes 59, 45 e 18, vide Tabela 13).

O paciente 21, segundo o tutor, se alimentou da dieta renal e, portanto, não obteve redução da concentração sérica de fósforo. Não se pode ter certeza que a dieta terapêutica foi o único alimento utilizado pelo animal, pois não foi realizada a confirmação das informações prestadas pelos tutores. Segundo a literatura em alguns casos a redução do fósforo da dieta pode não ser suficiente para controlar a hiperfosfatemia e o hiperparatireoidismo e por isso alguns animais podem precisar de quelantes de fósforo intestinais para cumprir esse papel⁴⁶.

Foi prescrito o uso de quelante de fósforo (hidróxido de alumínio 30 a 100mg/kg) para os pacientes com hiperfosfatemia que se alimentaram com dieta caseira e para o paciente que mesmo com a dieta não apresentou redução na concentração sérica de fósforo, no entanto, o uso do quelante de fósforo sem associação à dieta terapêutica mostrou-se ineficaz, como relataram Block e Port⁴⁷.

Pacientes que não apresentaram hiperfosfatemia na primeira consulta, mas se alimentaram com a dieta renal mantiveram as concentrações de fósforo dentro dos limites ideais, enquanto os pacientes que não tinham hiperfosfatemia no primeiro momento, mas não aceitaram a mudança da dieta, apresentaram aumento no fósforo sérico e em seguida vieram a óbito (Tabela 13).

Nas avaliações mensais é possível observar que, na maioria dos casos, as concentrações séricas de ureia e creatinina acompanham os níveis de fósforo, em momentos de elevação ou redução. Demonstrando que o tratamento pode influenciar diretamente na TFG.

Finalizando, fica claro que o estadiamento IRIS é uma importante ferramenta para classificação dos pacientes com DRC, permitindo uma padronização na abordagem diagnóstica e terapêutica desses pacientes.

Atualmente o diagnóstico da doença é tardio e os pacientes são atendidos na maioria das vezes nos estádios finais (IRIS 3 e 4), onde o tratamento é ineficaz. A dificuldade em diagnosticar pacientes no estágio 1 ocorre porque o principal exame de triagem (razão proteína/creatinina urinárias) deve ser realizado em três amostras de urina num período mínimo de duas semanas e, a maioria dos tutores, não se dispõe a realizar os três exames em

um animal aparentemente saudável. Além disso, a avaliação da pressão arterial ainda não é uma prática realizada rotineiramente pelos médicos veterinários em todas as consultas.

A longevidade dos cães está cada vez maior e, conseqüentemente a ocorrência de doenças degenerativas também, o que é confirmado com os resultados aqui obtidos, uma vez que a maioria dos cães com DRC do estudo apresentou idade superior à sete anos e uma parcela considerável (40%) idade superior a 10 anos.

A taxa de mortalidade da DRC é alta em conseqüências das diversas alterações apresentadas pelos pacientes, tais como anemia, uremia, desidratação, acidose metabólica e hiperfosfatemia. Este estudo mostrou alta correlação entre as concentrações séricas de creatinina, ureia e fósforo, sendo todas elas diretamente proporcionais à taxa de mortalidade.

5. CONCLUSÃO

Cães no estágio IRIS 1 da DRC em sua grande maioria são assintomáticos. No estágio 2, os cães com DRC começam a apresentar sinais clínicos, principalmente apatia e emagrecimento. Neste estágio muitos animais já apresentam hipertensão arterial e começa haver redução na densidade urinária.

Os sinais clínicos tornam-se mais evidentes nos estágios 3 e 4, nos quais muitos animais apresentam poliúria e polidipsia, anorexia, emagrecimento e vômitos. Nestes estágios a grande maioria dos cães apresenta hipertensão arterial, anemia, hipoalbuminemia, hiperglobulinemia, hiperfosfatemia e diminuição importante na densidade urinária. O tempo de sobrevida dos pacientes nestes casos é reduzido.

Existe alta correlação entre as concentrações séricas de creatinina, uréia e fósforo. A proteinúria e a pressão arterial sistólica aumentam conforme a gravidade da doença, já a densidade urinária diminui à medida que a lesão renal aumenta.

Cães com DRC apresentam, ao exame ultrassonográfico, aumento da ecogenicidade renal e alteração na definição do limite córtico-medular, independentemente do estágio em que se encontram. O tamanho e contorno renais não são bons indicadores para DRC e a presença de cistos renais pode ser uma importante causa da perda de néfrons.

A hiperfosfatemia é uma importante consequência da DRC e ocorre na maioria dos cães, principalmente nos estágios 3 e 4. Está relacionada com o agravamento da doença, alta mortalidade, hipoalbuminemia, hipertensão arterial e proteinúria.

A dieta terapêutica para nefropatas é eficaz para o controle das concentrações séricas de fósforo e aumento da sobrevida dos cães com DRC. Cães que não se alimentam com dieta renal tendem a apresentar hiperfosfatemia, redução da TFG e óbito precoce.

REFERÊNCIAS

1. Chew DJ, DiBartola SP, Schenck PA. Urologia e nefrologia do cão e do gato. 2a. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012. 524p.
2. Polzin DJ. Chronic kidney disease in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2011;41:15-30.
3. Bartges JW. Chronic kidney disease in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2012;42:669-692.
4. Roudebush P, Polzin DJ, Ross SJ, Towell TL, Adams LG, Forrester SD. Therapies for feline chronic kidney disease, What's the evidence? *J Feline Med Surg.* 2009;11:195-210.
5. Nelson RW, Couto CG. *Medicina Interna de Pequenos Animais.* 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. 1468p.
6. Notomi MK, Kogika MM, Ikesaki JYH, Monteiro GPR, Marquesi ML. Estudo retrospectivo de casos de insuficiência renal crônica em cães no período de 1999 a 2002. *Braz J Vet Res Anim Sci.* 2006;43:12-22.
7. Rodriguez OC. Estadiamento e tratamento da doença renal crônica In: Cortadellas, O. *Manual de nefrologia e urologia clinica canina e felina.* Medvet: São Paulo: cap.15, p. 161-177. 2012.
8. Polzin DJ. Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2013;23:1-11.
9. Barber P. Diagnosis and management of chronic renal failure in the cat. *In Practice.* 2003;25(6):306-313.
10. Polzin DJ, Osborne CA, Ross S. Chronic Kidney Disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC, *Textbook of veterinary internal medicine.* 6th edition. St Louis: Elsevier Saunders; 2005. P.1756-85.
11. International Renal Interest Society – IRIS. IRIS Guidelines (online). 2013. Acesso em 10 dez 2014. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/guidelines/>.
12. Brown SA. Evaluation of chronic renal disease: a staged approach. *Compend Contin Educ Vet.* 2006; 21:752-763.
13. Cortadellas O, Fernández Del Palacio MJ, Talavera J, Bayón A. Calcium and phosphorus homeostasis in dogs with spontaneous chronic kidney disease at different stages of severity. *J Vet Intern Med.* 2010;24(1):73-79.
14. König HE, Liebich HG. *Anatomia dos animais domésticos: Texto e atlas colorido.* Porto Alegre: Artmed, 2004. v2.526p.
15. Ellenport CR. Sistema urinário do carnívoro. In: Sisson S, Grossman ID. *Anatomia dos animais domésticos.* 5.ed. Rio de Janeiro: Interamericana. 1986. V.1, p.1445-1464.

16. Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG. Tratado de anatomia veterinária. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan. 2ª ed. 1997.
17. Reece WO. Os rins. In: SWENSON, M. J.; REECE, W. O. Dukes: Fisiologia dos animais domésticos. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 521-548.
18. Jones TC, Hunt RD, King NW. The urinary system. Jones TC, Hunt RD, King NW. In: Veterinary pathology. 6.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. p. 1131-1147.
19. Brown S. Physiology of the kidneys. In: Bartges J, Polzin DJ. Nephrology and Urology of Small Animals. Ames: Willey-Blackwell. 2011; p.10-17.
20. Veriander JW. Fisiologia renal. In: Cunningham JG. Tratado de fisiologia veterinária. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 409-442.
21. Finco DR, Brown SA, Brown CA, Crowell WA, Cooper TA, Barsanti JA. Progression of chronic renal disease in the dog. *J Vet Int Med.* 1999;13:516-528.
22. Waldrop JE. Urinary electrolytes, solutes, and osmolality. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2008;38:503-512.
23. Elliot D, Lefebvre H. Chronic renal disease: the importance of nutrition. In: Pibot P, Biouge V, Elliot D. Encyclopedia of Canine Clinical Nutrition. Royal Canin, 2003. Cap 8, p.267-282.
24. Polzin DJ, Ross S, Osborne CA. Calcitriol. In: Bonagura JD, Current Veterinary therapy. Ed. XIV. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. p.892-95.
25. Aresu L, Zanatta R, Luciani L, Trez D, Castagnaro M. Severe renal failure in a dog resembling human focal segmental glomerulosclerosis. *J Comp Path.* 2010;143:190-194.
26. Less GE. Early diagnosis of renal disease and renal failure. *Vet Clin North Am small anim pract.* 2004;34(4):867-885.
27. Grauer GF. Canine glomerulonephritis: new thoughts on proteinuria and treatment. *J Small Anim Pract.* 2005;46:469-478.
28. Brown SA, Finco DR, Bartges JW, Brown CA, Barsanti JA. Interventional nutrition for renal disease. *Clin Tech Small Anim Pract.* 1998;13(4):217-223.
29. Vaden SL. Topical review: glomerular disease. *Top Companion Anim Med.* 2011;26(3): 128-134.
30. Allen TA, Polzin DJ, Adams LG. Renal Disease. In: Hand MS, Thatcher CD, Remillard RL, Roudebush P. Small Animal Clinical Nutrition. 4th ed. Missouri: Mark Morris Institute, 2000. p.563-604.
31. Bauer JE, Markwell PJ, Rawlings JM, Senior DF. Effects of dietary fat and polyunsaturated fatty acids in dogs with naturally developing chronic renal disease. *J Am Vet Med Assoc.* 1999;215(11):1588-1591.

32. Fernandez del Palacio MJ. Risk factors in dogs and cats for development of chronic kidney disease. Acesso em 05 jan 2015. Disponível em <http://www.iris-kidney.com/education/risk-factors.shtml>.
33. Houston DM. Exame clínico de cães e gatos. In: Radostits OM, Mayhew IG, Houston DM. (Eds.), Exame clínico e diagnóstico em veterinária. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2000, p. 98-107.
34. Rand J. The cat with polyuria and polydipsia. In Problem-based feline medicine. Londres: Elsevier saunders. 2006, p.235-236.
35. Ross SJ, Osborne CA, Lekcharoensuk C, Koehler LA, Polzin DJ. A case-control study of the effects of nephrolithiasis in cats with chronic kidney disease. J Am Vet Med Assoc. 2007;230(12):1854-1859.
36. Rubin SI. Exame clínico do sistema urinário. In: Radostits OM, Mayhew IG, Houston DM. Exame clínico e diagnóstico em veterinária. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2000, p. 366-369.
37. Elliott J, Brown S. Pocket guide to renal disease in the dog and cat. Oxfordshire: Nova Professional Media Limited. 2004.
38. Klosterman ES, Pressler BM. Nephrotic syndrome in dogs: clinical features and evidence-based treatment considerations. Top Companion Anim Med. 2011;26(3): 135-142.
39. Polzin DJ. Diagnosing & staging of chronic kidney disease. In: Proceedings of 34th World Small Animal Veterinary Congress. 2009. São Paulo, Brasil. 2009(Acesso em 10 jan 2015).Disponível em: www.ivis.org/proceedings/wsava/2009/lecture28/1.pdf
40. Grauer GF. Measurement, interpretation, and implications of proteinuria and albuminuria. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2007;37: 283–295.
41. Sanderson SL. Measuring glomerular filtration rate: practical use of clearance tests. In: Bonagura JD, Twedt DC, eds. Kirks veterinary therapy XIV. St Louis (MO): Saunders Elsevier; 2009:868-871.
42. May SN, Langston CE. Managing chronic renal failure. Compend Contin Educ Vet. 2006; december: 853-864.
43. Waki MF, Martorelli CR, Mosko PE, Kogika MM. Classificação em estágios da doença renal crônica em cães e gatos - abordagem clínica, laboratorial e terapêutica. Cienc Rural. 2010;40(10): 2226-2234.
44. Ross SJ, Osborne CA, Kirk CA, Lowry SR, Koehler LA, Polzin DJ. Clinical Evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. J Am Vet Med Assoc. 2006;229(6):949-957.
45. BURKE SK. Phosphate is a uremic toxin. J Renal Nutrit. 2008;18(1):27-32.
46. Kidder A, Chew D. Treatment options for hyperphosphatemia in feline CKD. What's out there? J Feline Med Surg. 2009;11:913-924.

47. Block GA, Port FK. Re-Evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(6):1226-1237.
48. Lazaretti P, Kogika MM, Hagiwara MK, Lustoza MD, Mirandola RMS. Concentração sérica de paratormônio intacto em cães com insuficiência renal crônica. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 2006;58(4):489-494.
49. Tilley LP, Smith Jr. FWK. Consulta veterinária em 5 minutos – espécies canina e felina. 3.ed. Barueri: Manole, 2008. 1550 p.
50. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 1999;56(73):S14-S19.
51. Rusenov A. A clinical case of secondary renal hyperparathyroidism in a four-month-old Pug puppy. *Revue Méd. Vét.,* 2010, 161, 12, 570-573.
52. Galvão JFB, Nagode LA, Schenk PA, Chew DJ. Calcitriol, calcidiol, parathyroid hormone, and fibroblast growth factor-23 interactions in chronic kidney disease. *J Vet Emerg Crit Care* 2013; 23(2): 134–162.
53. Martin A, David V, Quarles D. Regulation and function of the fgf23/klotho endocrine pathways. *Physiol Rev.* 2012;92(1):131-55.
54. Seiler S, Heine GH, Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kid Intern.* 2009;76(Suppl114):S34-S42.
55. Finch NC, Geddes RF, Syme HM, Elliott J. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF-23) Concentrations in Cats with Early Nonazotemic Chronic Kidney Disease (CKD) and in Healthy Geriatric Cats. *J Vet Intern Med* 2013;27:227–233.
56. Gedes RF, Elliott J, Syme HM. The Effect of Feeding a Renal Diet on Plasma Fibroblast Growth Factor 23 Concentrations in Cats with Stable Azotemic Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med* 2013;27:1354–1361.
57. Love L, Harvey R. Arterial Blood Pressure Measurement : Physiology, tools, and techniques. *Compend Contin Educ vet.* 2006;28(6):450-461.
58. Bortolotto LA. Hipertensão arterial e insuficiência renal crônica. *Rev Bras Hipertensão.* 2008;15(3):152-155.
59. Acierno MJ, Labato MA. Hypertension in renal disease: diagnosis and treatment. *Clin Tech Small Anim Pract.* 2005;20:23-30.
60. Brown S, Atkins C, Bagley R, Carr A, Cowgill L, Davidson M, Egner B, Elliot J, Henik R, Labato M, Littman M, Polzin D, Ross L, Snyder P, Stepien R. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet Int Med.* 2007;21:542–558.
61. Choi EW, Lee CW. Development of canine nephrotic syndrome model. *J Vet Med Science.* 2003;66(2):169-174.

62. Elliot J, Rawlings JM, Markwell PJ, Barber PJ. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *J Small Anim Pract.* 2000;41:235–42.
63. Elliot DA. Nutritional management of chronic renal disease in dogs and cats. *Vet Clin Small Anim Pract.* 2006;36:1377-1384.
64. Cortadellas O, Talavera J, Fernandez del Palacio MJ. Evaluation of the Effects of a Therapeutic Renal Diet to Control Proteinuria in Proteinuric Non-Azotemic Dogs Treated with Benazepril. *J Vet Intern Med.* 2014;28:30-37.
65. Alfrey AC. Effect of dietary phosphate restriction on renal function and deterioration. *Am J Clin Nutr.* 1988;47:153-6.
66. Polzin DJ, Osborne CA, Adams LG. Effect of modified protein diets in dogs and cats with chronic renal failure: current status. *Am Inst Nutrit.* 1991;S140-144.
67. Segev G, Fascetti AJ, Weeth LP, Cowgill LD. Correction of Hyperkalemia in Dogs with Chronic Kidney Disease Consuming Commercial Renal Therapeutic Diets by a Potassium-Reduced Home-Prepared Diet. *J Vet Int Med.* 2010;24:546-550.
68. Zatelli A, Pierantozzi M, Di Ippolito P, Bigliati M, Zini E. Effect of Dietary Supplements in Reducing Probability of Death for Uremic Crises in Dogs Affected by Chronic Kidney Disease (Masked RCCT). *Scient World J.* 2012;1-8.
69. Brown SA, Brown CA, Crowell WA, Barsanti JA, Kang CW, Allen T, Cowell C, Finco DR. *J Lab Clin Med.* 2000;135:275-86.
70. McGrotty Y. Diagnosis and management of chronic kidney disease in dogs and cats. *In Practice.* 2008;30:502-507.
71. Polzin DJ. 11 guidelines for conservatively treating chronic kidney disease. *Vet Medicine.* 2007;800:788-800.
72. Brown S, Elliot J, Francey T, Polzin D, Vaden S. Consensus Recommendations for Standard Therapy of Glomerular Disease in Dogs. *J Vet Intern Med.* 2013;27:S27-S43.
73. Syme H. Hypertension in small animal kidney disease. *Vet Clin Small Anim Pract.* 2011;41: 63-89. Grauer GF, Greco DS, Getzy DM, Cowgill LD, Vaden SL, Chew DJ, Polzin DJ, Barsanti JA. Effects of enalapril vs placebo as a treatment for canine idiopathic glomerulonephritis. *J Vet Int Med.* 2000;14:526-533.
74. Ress L, Shroff C. Phosphate binders in CKD: chalking out the differences. *Ped Nephrol.* 2010;25:385-395.
75. Carvalho AB, Cuppari L. Controle da hiperfosfatemia na DRC. *J Bras Nefrol.* 2011;33(Supl.1):S1-S6.
76. Garcia DL, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Anemia lessens and its prevention with recombinant human erythropoietin worsens glomerular injury and hypertension in rats with reduced renal mass. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1988;85:6142-6146.

77. Chalhoub S, Langston C, Eatroff A. Anemia of renal disease. *J Feline Med Surg*. 2011;13:629-640.
78. Barr FJ, Holt PE, Gibbs C. Ultrasonographic measurement of normal renal parameters. *J Small Anim Pract*. 1990;31:180-184.
80. Sampaio IBM. Estatística aplicada à experimentação animal. Belo Horizonte: Fundação de ensino e pesquisa em Medicina Veterinária e Zootecnia. 1998, 221p.
81. Ayres M, Ayres Júnior M, Ayres DL, Santos AS. Aplicações estatísticas nas áreas de ciências biomédicas: Manual do usuário (BioEstat). Versão 5.1, Belém, 2007. 324 p.
82. Souza, SN. Aplicação dos exames complementares no diagnóstico da insuficiência renal crônica em cães. (Dissertação). Goiânia: Universidade Federal de Goiás, Escola de Veterinária e Zootecnia; 2011.
83. Polzin DJ, Osborne CA. Pathophysiology of renal failure and uremia. In: Osborne CA, Finco DR. *Canine and feline nephrology and urology*. Philadelphia: W.B.Saunders, 1995. v. 2, p. 1734-1760.
84. Grant DC, Forrester SD. Glomerulonephritis in dogs and cats: glomerular function, pathophysiology, and clinical signs. *Compend Contin Educ Vet*. 2001;23(8):739-747.
85. DiBartola SP. Abordagem clínica e avaliação laboratorial da afecção renal. In: Ettinger SJ, Feldman EC. *Tratado de medicina interna veterinária*. São Paulo: Manole, 1997. p. 2355-2373.
86. Grauer GF. Glomerulonephropaties. In: Nelson RW, Couto CG. *Small animal internal medicine*. 4 ed. St Louis: Mosby (Elsevier); 2009: p.637-644.
87. Vaden SL. Management of chronic kidney disease. In: *Western veterinary conference*, 79., 2007, Las Vegas. *Anais eletrônicos...*[online]. Las Vegas: WVC, 2007. v. 275. (Acesso em 14 out. 2014). Disponível em: <http://www.avma.org/onlnews/javma/apr07/070415m.asp> .
88. Patitucci LT. Avaliação clínico-laboratorial e perfil eletroforético das proteínas urinárias de cães de acordo com o estadiamento da doença renal crônica. (Dissertação). Niterói: Universidade Federal Fluminense; 2013.
89. Rego ABAS. Microalbuminúria em cães com insuficiência renal crônica: relação com pressão sanguínea sistêmica. (Tese). São Paulo:Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo.2006.
90. Elliot J, Watson ADJ. Overview of the IRIS staging system for CKD. 2010. Acesso em 02 jan 2015. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/education/staging-system.shtml>.
91. Brown SA. Pathophysiology of systemic hypertension. In: Ettinger SJ, Feldman E. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6 ed. Philadelphia: Saunders, 2005; p.472-479.
92. Buranakarl C, Ankanaporn K, Thammacharoen S, Trisiriroj M, Maleeratmongkol T, Thongchai P, Panasjaroen S. Relationships between degree of azotaemia and blood pressure, urinary protein:creatinine ratio and fractional excretion of electrolytes in dogs with renal azotaemia. *Vet Res Commun*. 2007;31:245-257.

93. Polzin DJ, Osborne CA. Pathophysiology of renal failure and uremia. In: Osborne CA, Finco DR. Canine and feline nephrology and urology. Philadelphia: W.B.Saunders, 1995. v. 2, p. 1734-1760.
94. Kerl ME, Cook CR. Glomerular filtration rate and renal scintigraphy. *Clin Tech Small Anim Pract.* 2005;20(1):31-38.
95. Sparkes AH. Chronic renal failure in cat. In 2006 Proceedings of World Congress WSAVA/FECAVA/CSAVA. 2006. Prague, Czech Republic, 351-353. (Acesso em 20 out 2014). Disponível em: www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture11/Sparkes1.pdf
96. Polzin DJ, Osborne CA, Jacob F, Ross S. Chronic renal failure. In: Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary internal medicine. 4.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000. v. 2, p. 1634-1662.
97. 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.
98. Ferreira RP. Função renal de cães adultos sadios alimentados com diferentes teores de proteína bruta. (Dissertação). Goiânia: Escola de Veterinária, Universidade Federal de Goiás; 2006.
99. Martinez PP, Carvalho MB. Participação da excreção renal de cálcio, fósforo, sódio e potássio na homeostase em cães sadios e cães com doença renal crônica. *Pesq Vet Bras.* 2010;30(10):868-876.
100. Ware WA. Insuficiência renal. In: Nelson RW, Couto CG. Medicina interna de pequenos animais. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006b. p. 583-597.
101. Schenk PA, Chew DJ. Determination of calcium fractionation in dogs with chronic renal failure. *Am J Vet Res.* 2003;64:1181-1184.
102. Schropp DM, Kovacic, J. Phosphorus and phosphate metabolism in veterinary patients. *J Vet Emerg Crit Care.* 2007;17(2):127-134.
103. Chew DJ, DiBartola SP. Diagnóstico e fisiopatologia da moléstia renal. In: Ettinger SJ. Tratado de medicina interna. 3.ed. São Paulo: Manole, 1992. p. 1975-2046.
104. Langston C. Managing fluid and electrolyte disorders in renal failure. *Vet Clin Small Anim Pract.* 2008;38:677-697.
105. Less GE, Brown SA, Elliot J, Grauer GF, Vaden SL. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM forum consensus statement (small animal). *J Vet Intern Med.* 2005;19:377-385.
106. Castro MCN, Marcello GCG, Alencar NX, Ferreira AMR. Avaliação da relação proteína-creatinina urinária em gatos com doença renal crônica. *Pesq Vet Bras.* 2009;29(8):605-609.
107. Reine NJ, Langston CE. Urinalysis interpretation: how to squeeze out the maximum information from a small sample. *Clin Thech Small Anim Pract.* 2010;20:2-10.

108. Watson ADJ, Lefebvre HP. Using urine specific gravity. 2010. Acesso em 20 dez 2014. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/education/urine-specific-gravity.shtml>.
109. Hendrix CM. Laboratory procedures for veterinary technicians. 4.ed. St Louis: Elsevier, 2002. 559p.
110. Stockham SL, Scott MA. Fundamentos de patologia clínica veterinária. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 729p.
111. Thral MA, Baker DC, Campbell TW. Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária. Roca: São Paulo, 2007. 580p.
112. Forrester DS. Diagnostic approach to hematuria in dogs and cats. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract.* 2004;34:849-866.
113. Bussab WO, Miazaki ES, Andrade DF. Introdução à análise de agrupamentos. São Paulo: Associação Brasileira de Estatística, 1990. 87 p.
114. DiBartola SP. Renal disease: clinical approach and laboratory evaluation. In: Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary internal medicine. St. Louis: Saunders, v.2; 6th ed. 2005, p. 1716-1730.
115. Inkelmann MA, Kommers GD, Trost ME, Barros CSL, Figuera RA, Irigoyen LF, Silveira IP. Lesões do sistema urinário em 1.063 cães. *Pesq Vet Bras.* 2012;32(8):761-771.
116. King JN, Tasker S, Gunn-Moore D, Strehlau G. Prognostic factors in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2007;21(5):906-916.
117. Boyd LM, Langston K, Thompson K, Zivin K, Imanishi M. Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000-2002). *J Vet Int Med.* 2008;22:1111-1117.
118. Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC. Schalm's Veterinary Hematology. 5.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006, 1344p.
119. Buemi M, Nostro L, Crasci E, Barilla A, Cosentini V, Aloisi C, Sofi T, Campo S, Frisina N. Statins in nephrotic syndrome: a new weapon against tissue injury. *Med Res Rev.* 2005; 25(6):587-609.
120. Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML. Clinical biochemistry of domestic animals. 5.ed. San Diego: Academic Press, 1997. 932 p.
121. Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA, Neaton JD, Lekcharoensuk C, Allen TA, Kirk CA, Swanson LL. Association between initial systolic blood pressure and risk of developing uremic crisis or of dying in dogs with chronic renal failure. *J Am Vet Med Assoc.* 2003;222(3):322-329.

ANEXO 1**Ficha de anamnese e exame clínico**

Identificação do tutor

Nome do tutor: _____

Endereço: _____

Cidade: _____

Telefone: _____

Identificação do animal

Nome: _____

Sexo: _____

Idade: _____

Raça: _____

Porte: _____

Peso: _____

Aspectos gerais

Qual o motivo da consulta/queixa principal? Em caso de retorno, quais alterações apresentadas desde a última avaliação?

O animal passa por algum tipo de tratamento/ Quais medicamentos em uso?

O animal apresentou algum tipo de doença nos dois últimos anos?

O animal apresenta alterações de comportamento?

O animal aumentou a ingestão de água?

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

Houve alteração na frequência de micção?

Houve alteração no volume de urina produzido?

O animal sente dor ao urinar?

Qual a coloração da urina?

Como está o aspecto e coloração das fezes?

O animal apresenta vômito?

Exame físico

Pele e pêlos: _____

Turgor cutâneo: _____

Linfonodos:

Sub-mandibulares: _____

Pré-escapulares: _____

Poplíteos: _____

Mucosas: _____

TPC: _____

Cavidade oral: _____

Olhos: _____

Frequência respiratória: _____

Tipo de movimento respiratório: _____

Auscultação pulmonar: _____

Frequência cardíaca: _____

Auscultação cardíaca: _____

Pulso: _____

Palpação abdominal: _____

Palpação renal: _____

Temperatura: _____

ANEXO 2

Parâmetros de referência das variáveis hematológicas em cães saudáveis

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

Fonte: JAIN (1993)

ANEXO 3

Parâmetros de referência do perfil bioquímico sanguíneo em cães sadios

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

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

ANEXO 4

Parâmetros renais em 100 cães hípidos, de raças variadas e sem distinção sexual

Peso corpóreo (kg)	Comprimento (cm)	Volume médio (mL)
0 - 4	3,2 - 3,3	3,3 - 3,7
5 - 9	3,2 - 5,2	6,6 - 18,0
10 - 14	4,8 - 6,4	14,1 - 39,6
15 - 19	5,0 - 6,7	19,0 - 40,1
20 - 24	5,2 - 8,0	26,2 - 51,3
25 - 29	5,3 - 7,8	25,2 - 64,0
30 - 34	6,1 - 8,7	30,5 - 75,5
35 - 39	6,6 - 9,3	44,4 - 102,1
40 - 44	6,3 - 8,4	41,2 - 87,7
45 - 49	7,6 - 9,1	58,2 - 98,6
50 - 59	7,5 - 10,6	56,7 - 120,9
60 - 69	8,3 - 9,8	80,0 - 124,9
90 - 99	8,6 - 10,1	133,8 - 149,6

Fonte: BARR et al. (1990)

ANEXO 5

Termo de consentimento livre e esclarecido ao tutor do animal

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO AO TUTOR DO ANIMAL

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário, de uma pesquisa. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir e, caso aceite participar do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra do pesquisador responsável. Se recusar não será penalizado de forma alguma. Em caso de dúvida você pode procurar o Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Goiás, pelo telefone (62)3521-1215.

Título da Pesquisa: Quelantes de fósforo na redução da hiperfosfatemia em cães com doença renal crônica
Pesquisadores: Layla Livia de Queiroz – CRMV 5946 e Prof^a. Dr^a. Maria Clorinda Soares Fioravanti; telefones: (62) 81610347

Esta pesquisa tem como principal objetivo avaliar a eficiência do cloridrato de sevelamer na redução da hiperfosfatemia em cães com doença renal crônica, sem custos aos proprietários dos cães selecionados. O exame clínico consistirá no exame físico completo, em que todos os dados serão anotados em ficha clínica específica ao experimento. Para realização dos exames laboratoriais, há necessidade de jejum alimentar de 12 horas. Serão realizadas colheitas de sangue, pela punção da veia jugular e cefálica, e de urina, por cistocentese (punção da bexiga através do abdome). No laboratório serão realizados os seguintes exames: hemograma, exame de urina bioquímica sérica, bioquímica urinária e hemogasometria. Para a ultrassonografia abdominal, os cães serão tricotomizados (raspagem dos pêlos) no abdome. Será verificada a pressão arterial com o aparelho de Doppler. O acompanhamento dos cães selecionados será realizado mensalmente. Nesses dias, pré-determinados, o proprietário deverá colaborar e levar seu cão à clínica veterinária estipulada pelo pesquisador. O principal resultado esperado dessa pesquisa é a possibilidade de escolha do quelante de fósforo intestinal mais adequado para cães com doença renal crônica com a finalidade de promover bem-estar e aumentar o tempo de vida desses cães. Como o cão doente renal crônico deve ser monitorado periodicamente, independente da pesquisa, a grande vantagem para o proprietário e também para seu animal em participar desse experimento é que estes cães serão constantemente avaliados, podendo-se fazer ajustes na terapia ou também detectar precocemente complicações que poderão ser reversíveis, caso tratadas a tempo. **A pesquisa não gerará dor ou riscos ao animal, pelo contrário contribuirá para o seu bem-estar. O proprietário tem a garantia de sigilo nas informações obtidas, bem como o direito de retirar o consentimento a qualquer tempo, sem qualquer problema ou retaliações de qualquer natureza.**

Assinatura da Pesquisadora: _____.

Eu, _____, RG _____ CPF _____, abaixo assinado e proprietário do cão de nome _____, raça, _____, e idade _____, concordo que o mesmo participe do estudo “Quelantes de fósforo na redução da hiperfosfatemia em cães com doença renal crônica”, como sujeito. Estou ciente e fui devidamente informado e esclarecido, pela pesquisadora Layla Livia de Queiroz, sobre a pesquisa, os procedimentos envolvidos, assim como os riscos e benefícios decorrentes da participação de meu animal. Também me foi garantida a retirada de meu consentimento a qualquer momento, sem que isso resulte em qualquer penalidade ou retaliação.

Local e data

Assinatura do responsável

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

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores)


1) Nome	2) Nome
Assinatura	Assinatura

ANEXO 6

Parecer do comitê de ética



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



Goiânia, 17 de março de 2014.

**PARECER CONSUBSTANCIADO REFERENTE AO ATENDIMENTO DE
PENDÊNCIA DO PROTOCOLO Nº. 072/2013**

I. IDENTIFICAÇÃO:

1. **Título do projeto:** Quelantes de fósforo na redução da hiperfosfatemia em cães com doença renal crônica.
2. **Pesquisador Responsável:** Layla Livia de Queiroz
3. **Unidade/Órgão do pesquisador:** Escola de Veterinária e Zootecnia EVZ-UFG
4. **Pesquisadores Participantes:**

Nome	Instituição	Formação Básica	Titulação Mais Recente	Função na Pesquisa
Maria Clorinda Soares Fioravanti	UFG	Medicina Veterinária	Doutorado	Orientadora
Adilson Donizeti Damasceno	UFG	Medicina Veterinária	Doutorado	Co-orientador
Celina Tie Nishimori Duque	UFG	Medicina Veterinária	Doutorado	Co-orientadora
Saura Nayane de Souza	UFG	Medicina Veterinária	Mestrado	Acompanhamento dos casos clínicos

5. **Unidade onde será realizado:** Escola de Veterinária e Zootecnia EVZ-UFG
6. **Data de apresentação do protocolo a CEUA:** 09/12/2013
7. **Data de Atendimento das Pendências:** 24/02/2014

II - Parecer da CEUA:

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.

O pesquisador responsável deverá encaminhar à CEUA/UFG, relatórios da pesquisa, encerramento, conclusão(ões) e publicação(ões) de acordo com as recomendações da Resolução n. 01, da Lei 11.794/08. Reiteramos a importância deste Parecer Consubstanciado, e lembramos que o(a) pesquisador(a) responsável deverá encaminhar à CEUA-PRPPG-UFG o Relatório Final baseado na conclusão do estudo e na incidência de publicações decorrentes deste, de acordo com o disposto na Lei nº. 11.794 de

Comissão de Ética no Uso de Animais/CEUA
 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, Fone: (55-62) 3521-1215.
 Email: ceua.ufg@gmail.com

Parecer do comitê de ética (continuação)



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



08/10/2008, e 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, prevista para conclusão em março de 2015.

CONSTITUÍDO REFERENCIAL DO ATENDIMENTO DE

III - Data da reunião: 17/03/2014

I - IDENTIFICAÇÃO

Ekat Rivera

Dra. Ekaterina Akimovna Botovchenco Rivera
Coordenadora da CEUA/PRPPG/UFV

Profª. Ekaterina Akimovna Botovchenco Rivera
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação / UFV

Nome	Instituição	Função	Assinatura	Assinatura
Adriana Botovchenco Rivera	UFV	Coordenadora	<i>[Assinatura]</i>	<i>[Assinatura]</i>
Carla de Almeida Botovchenco	UFV	Coordenadora	<i>[Assinatura]</i>	<i>[Assinatura]</i>
Carla de Almeida Botovchenco	UFV	Coordenadora	<i>[Assinatura]</i>	<i>[Assinatura]</i>
Carla de Almeida Botovchenco	UFV	Coordenadora	<i>[Assinatura]</i>	<i>[Assinatura]</i>