

Flávia Gardilin Vassalo

**Os Efeitos do Lupus Eritematoso
Sistêmico no Sistema Urinário de
Pequenos Animais**

Preceptor: Prof. Ass. Dr. Luiz Henrique de Araújo Machado

Botucatu
2011

Flávia Gardilin Vassalo

Os Efeitos do Lupus Eritematoso Sistêmico no Sistema Urinário de Pequenos Animais

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para obtenção do grau de médico veterinário

Área de concentração: Clínica de Pequenos Animais

Preceptor: Prof. Ass. Dr. Luiz Henrique de Araújo Machado

Coordenador de Estágios: Prof. Ass. Dr. Simone Biagio Chiacchio

Botucatu
2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE*

Vassalo, Flávia Gardilin.

Os efeitos do lupus eritematoso sistêmico no sistema urinário de pequenos animais / Flávia Gardilin Vassalo - Botucatu: [s.n.], 2011

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Medicina Veterinária) -
Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Orientador: Luiz Henrique de Araújo Machado
Capes: 50501062

1. Veterinária de pequenos animais. 2. Lupus eritematoso sistêmico.
3. Rins - Doenças.

Palavras-chave: Doenças imunomediadas; Lupus eritematoso sistêmico;
Pequenos animais; Sistema urinário.

Agradecimentos

Aos meus pais Valquiria e Mário, pelo amor, dedicação e por serem sempre um porto seguro.

Aos meus familiares, que estiveram sempre ao meu lado e contribuíram para a minha formação.

Ao meu namorado Emerson pelo companheirismo e apoio todos esses anos.

Às minhas cachorrinhas Lola e Vitória por tornarem meus dias mais felizes.

Aos meus amigos, em especial ao Valletta, Guilherme, Rodrigo, Paulo, Ana, Mariana, Carolina, Bruno, Roberto, Jaqueline, Denis, Cynthia e Maria Teresa pela convivência e pelas risadas.

Ao meu preceptor Prof. Luiz Henrique de Araújo Machado, pela orientação e incentivo.

Aos meus professores que não mediram esforços para nos ensinar.

À turma XLIV, em especial à turma A por muitos momentos especiais.

À Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu pelos melhores anos da minha vida.

Sumário

Lista de abreviaturas.....	5
Resumo.....	6
Abstract.....	7
Introdução.....	8
Revisão de Literatura.....	8
1. Os rins.....	8
2. Lupus Eritematoso Sistêmico.....	9
2.1. Etiologia.....	10
2.2. Manifestações clínicas	11
2.3. LES e os rins.....	11
2.4. Diagnóstico.....	12
2.5. Diagnóstico diferencial.....	14
2.6. Tratamento.....	14
2.7. Prognóstico.....	15
Conclusão.....	16
Referências bibliográficas.....	17

Lista de abreviaturas e siglas

% = porcentagem

ANA = anticorpo antinuclear

DNA = ácido desoxirribonucléico

ECA = enzima conversora de angiotensina

IgA = imunoglobulina A

IgG = imunoglobulina G

IgM = imunoglobulina M

kg = quilograma

LES = Lupus Eritematoso Sistêmico

mg = miligrama

PCR = reação em cadeia polimerase

RPC = relação proteína creatinina urinária

UNESP = Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

UNIPINHAL = Centro Regional Universitário de Espírito Santo do Pinhal

Vassalo, Flávia Gardilin. Os efeitos do Lupus Eritematoso Sistêmico no sistema urinário de pequenos animais. Botucatu, 2011. 20p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de concentração: Clínica Médica de Pequenos Animais) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

O Lupus Eritematoso Sistêmico é uma doença imunomediada rara, que acomete principalmente cães entre 2 e 9 anos. As manifestações clínicas são muito variadas, incluindo sinais renais, podendo levar à doença renal crônica, além de sinais dermatológicos e articulares. O diagnóstico do Lupus Eritematoso Sistêmico é um desafio para o clínico, devido à sua diversificada lista de diagnósticos diferenciais e a baixa disponibilidade de exames específicos. O tratamento é realizado com corticóides e imunomoduladores, além de terapia de suporte que iniba a progressão da doença. O acompanhamento freqüente dos animais diagnosticados torna-se necessário, devido ao caráter recidivante da doença.

Palavras-chave: Lupus Eritematoso Sistêmico, sistema urinário, doenças imunomediadas, pequenos animais

Vassalo, Flávia Gardilin. The effects of systemic lupus erythematosus in Small Animals Urinary System. Botucatu, 2011. 20p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de concentração: Clínica Médica de Pequenos Animais) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus is an immunomediated disorder which affects primarily dogs between two and nine years. Clinical manifestations are very diverse, including renal signs, that may lead to chronic renal disease, and dermatologic and joint signs. Systemic lupus erythematosus diagnosis is a challenge to the clinician, due to its diverse list of differential diagnoses and its low availability of specific tests. The treatment consists of corticosteroids and immunomodulators, and supportive therapy that inhibits the progression of the disease. Monitoring the animal with systemic lupus erythematosus is important, due to its recurrent characteristic.

Key words: Systemic lupus erythematosus, urinary system, immunomediated disorders, small animals

Introdução

O LES é uma doença imunomediada muito complexa, que pode ser facilmente confundida com outras doenças. Acomete principalmente cães das raças Pastor de Shetland, Pastor Alemão, Old English Sheepdog, Afghanhound, Beagle, Collie, Setter Irlandês e Poodle, na faixa etária de 2 a 9 anos. Através de mecanismos imunológicos, o Lupus Eritematoso Sistêmico leva à formação de imunocomplexos que irão se depositar nos tecidos gerando suas manifestações clínicas, que ocorrem principalmente nos rins, articulações e pele. Os glomérulos são lesados pelo acúmulo de imunocomplexos, podendo levar ao surgimento de doença renal crônica. As lesões de pele caracterizam-se por alopecia, eritema, ulceração, crostas, lesões mucocutâneas e hiperqueratose, principalmente em áreas expostas aos raios ultravioletas. A artrite não erosiva é a manifestação articular mais comum do LES.

O diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistêmico se baseia em exames laboratoriais e imunológicos, além de histopatologia de pele e rins e detecção de autoanticorpos circulantes. O tratamento visa a imunomodulação, que pode ser atingida, inicialmente, com o uso de corticóides e mantida com uso de imunomoduladores, como azatioprina, ciclosporina e ciclofosfamida. O prognóstico é variável e há ocorrência de infecções concomitantes bastante freqüentes, devido ao tratamento imunomodulador ao qual o animal é submetido.

Revisão de Literatura

1. Os rins

Os rins são compostos pelos néfrons, que são as suas unidades funcionais. Cada néfron é constituído por um corpúsculo renal, pelo túbulo contorcido proximal, alça de Henle e túbulo contorcido distal (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004; REECE, 2006).

O corpúsculo renal é composto pelo glomérulo, formado por um tufo de capilares, envolto pela cápsula de Bowman. Nos capilares glomerulares circula sangue arterial, com alta pressão hidrostática em relação a outros capilares do organismo. A pressão hidrostática dos capilares glomerulares aliada à pressão oncótica do plasma faz com que o sangue seja filtrado nos néfrons. A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona causa vasoconstrição e reabsorção de água e eletrólitos, aumentando a pressão hidrostática dos capilares e, conseqüentemente, a taxa de filtração glomerular (VERLANDER, 2004; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004).

O filtrado glomerular tem composição semelhante à do plasma sanguíneo não possuindo, no entanto, proteínas, pois as macromoléculas não conseguem atravessar as paredes dos capilares fenestrados. Em certas doenças, como na glomerulonefrite, a permeabilidade dos glomérulos se altera, permitindo a passagem de proteínas, causando proteinúria (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004; REECE, 2006).

Os glomérulos são formados por células endoteliais, podócitos e células mesangiais. As células mesangiais possuem receptores que regulam o fluxo sanguíneo glomerular, aumentando ou reduzindo a taxa de filtração. Além disso, têm com função a sustentação glomerular, produção de substâncias biologicamente ativas e a fagocitose de substâncias normais ou não, como complexos imunes (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004).

2. Lupus Eritematoso Sistêmico

O Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença imunomediada onde ocorre a formação de imunocomplexos que irão se depositar nos tecidos causando lesões, caracterizando-se a hipersensibilidade tipo III. Outros mecanismos imunológicos como a hipersensibilidade tipo II (anticorpos contra proteínas específicas de

tecidos) e hipersensibilidade tipo IV (mediada por componentes celulares) também ocorrem no LES (SCOTT-MANCRIEFF, 2010; SNYDER, 2009; STONE, 2005).

2.1. Etiologia

O Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma doença imunomediada muito comum em humanos, atingindo principalmente as mulheres em idade reprodutiva. Em cães, por outro lado, há divergências em relação à influência do sexo na doença. Em relação às raças, na medicina veterinária, as mais acometidas são Pastor de Shetland, Pastor Alemão, Old English Sheepdog, Afghanhound, Beagle, Collie, Setter Irlandês e Poodle. Em gatos, a dificuldade de diagnóstico faz com que muitos casos não sejam reconhecidos (SCOTT-MANCRIEFF, 2010; SNYDER, 2009; STONE, 2005).

O diagnóstico de LES em cães é mais freqüente na faixa de 2 a 9 anos, mas pode ocorrer em qualquer idade (FORRESTER & LEES, 1995).

A etiologia do LES em humanos está relacionada ao uso de determinadas drogas e hormônios sexuais. Em cães, além da hereditariedade, uma falha imunológica causa desregulação nos linfócitos T, ativando-os e originando a produção de anticorpos contra constituintes próprios. Fatores ambientais, exposição a agentes infecciosos e utilização de fármacos podem favorecer a manifestação do LES. Em felinos, o metimazol foi associado ao desenvolvimento de anticorpos antinucleares, sem manifestações clínicas de LES. Em cães o mesmo ocorreu com o uso de hidralazina. O agravamento das manifestações dermatológicas do LES está associado à exposição aos raios ultravioletas (SCOTT-MANCRIEFF, 2010; SNYDER, 2009; STONE, 2005).

O LES é uma doença rara em cães e gatos. No período de 1988 a 2007 foram confirmados 66 casos de dermatites auto-imunes nos animais

atendidos no setor de dermatologia da UNESP de Botucatu, através de exame histopatológico. Nos animais estudados, 100% eram cães, sendo 57,5% fêmeas. As raças mais acometidas foram Pastor Alemão, Akita, Bull terrier, Border collie, Husky siberiano, Teckel, Fox paulistinha, Dogue alemão, Rottweiler e Collie. Dos 66 casos atendidos, 40 foram diagnosticados com lupus eritematoso discóide e 2 com lupus eritematoso sistêmico (PALUMBO *et al*, 2010a) Em um estudo retrospectivo realizado no Hospital Veterinário do UNIPINHAL, foram analisados prontuários de 5010 animais, dos quais 5 tiveram suspeita de Lupus Eritematoso, sendo que apenas um deles era suspeito de LES (GERONYMO *et al*, 2005).

2.2. Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas mais comuns do LES são febre; poliartrite não erosiva com edema articular e claudicação; manifestações dermatológicas, com alopecia, eritema, ulceração, crostas, lesões mucocutâneas e hiperqueratose, principalmente em áreas expostas aos raios ultravioletas e sinais de doença renal, como perda de peso, êmese, poliúria e polidipsia. Sinais neurológicos como alterações comportamentais, distúrbios proprioceptivos e nistagmo podem ocorrer devido o acometimento do sistema nervoso central. Alterações laboratoriais incluem anemia hemolítica, trombocitopenia, e leucopenia. As manifestações clínicas usualmente são recidivantes (SCOTT-MANCRIEFF, 2010; STONE, 2005).

2.3. LES e os rins

Nos rins, a deposição dos imunocomplexos envolve glomérulos, vasos sanguíneos e membranas dos túbulos renais, e é responsável pelo aparecimento de glomerulonefrite, que tem como característica

laboratorial a proteinúria persistente com valores superiores a 0,5 g/dL (SNYDER, 2009).

A relação proteína-creatinina urinária (RPC) é uma medida rápida e sensível de estimar, com apenas uma amostra de urina, a proteinúria ao longo de 24 horas (WHITE *et al*, 1984). O valor de referência de RPC para cães e gatos não azotêmicos é inferior a 0,5. Valores iguais ou acima de 0,5 devem ser investigados com outros exames, sendo necessária intervenção terapêutica quando a RPC encontra-se acima de 2,0. Em cães azotêmicos, a RPC de até 0,5 já deve ser investigada, sendo necessária intervenção terapêutica caso ela ultrapasse este valor. O mesmo ocorre em gatos azotêmicos com RPC acima de 0,4 (LEES *et al*, 2005).

A deposição de imunocomplexos é representada por 75% de IgG, 65% de IgM e 55% de IgA (MARTINS *et al*, 2000).

Segundo FORRESTER & LEES (1995) e GRAUER (2010), as nefropatias estão presentes em 50% dos casos de LES em cães. A proteinúria é observada em até 65% dos casos, podendo ocorrer mesmo na ausência de nefropatia diagnosticada. A azotemia ocorre em 14% dos casos.

2.4. Diagnóstico

Além da realização de minucioso exame clínico, a análise dos perfis hematológico, bioquímico sérico e imune auxilia no diagnóstico de LES. A urinálise permite quantificar proteínas urinárias (SCOTT-MANCRIEFF, 2010).

No exame hematológico pode-se observar anemia hemolítica imunomediada, aplasia pura de células vermelhas, trombocitopenia imunomediada e neutropenia imunomediada. A aplasia pura de células vermelhas é caracterizada por uma anemia normocítica normocrômica

grave com reticulocitopenia, podendo estar associada a uma contagem normal nas outras séries sanguíneas (SCOTT-MANCRIEFF, 2010).

O perfil imune é traçado a partir dos exames de Coombs direto e teste de anticorpo antinuclear. O teste de Coombs direto detecta imunoglobulinas (IgG e IgM) e moléculas de complemento que estejam ligadas aos eritrócitos, causando hemólise. O teste de anticorpo antinuclear (ANA) detecta anticorpos dirigidos contra o próprio DNA do organismo, podendo gerar resultados falso-positivos em casos de inflamações crônicas, neoplasias ou uso de drogas como o propiltiouracil e procainamida. Inflamações crônicas e degenerativas podem lesar as células, liberando fitas simples de DNA, e, por conta disso, muitos laboratórios têm usado anticorpos direcionados para DNA de fita dupla, na tentativa de aumentar a especificidade do teste (SCOTT-MANCRIEFF, 2010).

O autoanticorpo mais característico no LES é o ANA, anticorpo antinuclear, presente em 90% dos casos de LES canino. Entretanto, aproximadamente 10 a 25% dos casos de LES podem apresentar títulos negativos de ANA's (FORRESTER & LEES, 1995).

Outro teste possível é o LE *cell test*, porém seus resultados são considerados menos confiáveis que os obtidos no teste de ANA (FORRESTER & LEES, 1995).

A biópsia renal e avaliação histopatológica devem ser consideradas como ferramentas no diagnóstico diferencial de doenças causadoras de proteinúria, como as glomerulopatias causadas por imunocomplexos e amiloidose. A biópsia renal só deve ser realizada após outros exames complementares menos invasivos e avaliação da capacidade de coagulação sanguínea. A impossibilidade de realizar o exame ocorre em animais com apenas um rim, hipertensão sistêmica grave, distúrbios de coagulação ou doenças renais com acúmulo de líquido (como hidronefrose, cistos e abscessos renais) (GRAUER, 2010).

O exame histopatológico de pele depende do tipo de lesões que forem encontradas, podendo ser inconclusivo. O achado mais comum é a dermatite de interface, com despigmentação, espessamento da membrana basal e folículos pilosos alterados (PALUMBO *et al*, 2010b; SCOTT *et al*, 2001)

2.5. Diagnóstico diferencial

Devido sua variedade de manifestações clínicas, o LES pode ser confundido com muitas outras doenças dermatológicas, como seborréia, dermatofitose, foliculite bacteriana, hipersensibilidade alimentar, sarna demodécica, escabiose, pênfigo vulgar, penfigóide bolhoso, lupus eritematoso discóide, eritema multiforme, eritema migratório necrolítico, leishmaniose, candidíase e linfoma epiteliotrópico (SCOTT *et al*, 2001). Os principais diferenciais sistêmicos do LES são ehrlichiose, mieloma múltiplo e endocardiose bacteriana. Para excluir a possibilidade de ehrlichiose, é indicada a realização de provas sorológicas ou reação em cadeia polimerase (PCR) para *Ehrlichia canis*. A exclusão de mieloma múltiplo ocorre após aspiração de medula óssea, radiografia esquelética e eletroforese de proteínas séricas. Para descartar a endocardite bacteriana aguda são feitas auscultação cardíaca, ecocardiograma e hemocultura (SCOTT-MANCRIEFF, 2010).

2.6. Tratamento

Os principais objetivos do tratamento do LES no sistema renal são reduzir a atividade inflamatória e prevenir a doença renal crônica (BORBA *et al.*, 2008).

O tratamento é feito com uso de corticóides, sendo o mais usado a prednisona. A dose inicial é de 1 a 2 mg/kg a cada 12 horas, devendo ser

reduzida gradualmente, após a remissão dos sinais clínicos (FORRESTER & LEES, 1995).

A dose de corticóides pode ser reduzida associando-se imunomoduladores (azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina). Caso o paciente mantenha-se estável por seis meses, deve-se considerar a possibilidade de reduzir gradualmente as doses da medicação imunomoduladora (SCOTT-MANCRIEFF, 2010; FORRESTER & LEES, 1995).

O tratamento de suporte é baseado em uma dieta balanceada, sem excessos de carboidratos e lipídeos; proteção solar; suplementação de vitamina D, uma vez que a proteção solar reduz a sua produção pelo organismo (BORBA *et al.*, 2008).

Nas nefropatias é muito importante controlar a hipertensão, com inibidores de ECA, que são também renoprotetores e evitam a proteinúria. Ainda, deve-se controlar a obesidade, bem como o uso de medicamentos nefrotóxicos, como os antiinflamatórios não esteroidais (GRAUER, 2010; BORBA *et al.*, 2008).

Distúrbios do sistema imune aliados à medicação imunomoduladora utilizada no LES fazem com que seja aberta uma porta de entrada para infecções no sistema urinário. Geralmente acometido por vírus e bactérias positivas e negativas, pode também sofrer com o ataque de agentes oportunistas, que apresenta dificuldade de diagnóstico, uma vez que seus sinais são muitas vezes confundidos com os próprios sinais do LES (SOUZA & MEDEIROS, 2008).

2.7. Prognóstico

A análise microscópica da biópsia renal é um fator determinante para o tratamento. Lesões que indicam atividade também podem indicar

possibilidade de reversão, enquanto a cronicidade das lesões indica um mau prognóstico no tratamento (FORRESTER & LEES, 1995).

A glomerulonefrite lúpica favorece a ocorrência de infecções, que foram apontadas como a principal causa de óbito em um estudo retrospectivo realizado na Faculdade de Medicina de Botucatu. Neste mesmo estudo, a presença de creatinina elevada foi associada ao pior prognóstico nos pacientes (MARTINS *et al.*, 2000).

Segundo Martins *et al.* (2000), o estudo mostrou que as infecções são a principal causa de óbito em pacientes humanos com LES, portanto, a terapia imunomoduladora desses pacientes deve ser bastante criteriosa.

O LES tem como característica ser um distúrbio recidivante, sendo, portanto importante monitorar o animal a cada um a três meses para avaliar a efetividade do tratamento (STONE, 2005).

Conclusão

Ainda que raro, o LES é uma enfermidade de importante diagnóstico, uma vez que acarreta graves lesões nos tecidos, principalmente renal, cutâneo e articular, colocando em risco a vida do animal. Devido às múltiplas manifestações clínicas, o LES possui diversos diagnósticos diferenciais, devendo ser excluído em animais com sinais em mais de um dos tecidos já citados. O diagnóstico do LES pode ser obtido através de exames hematológicos e pesquisa de ANA's, no entanto, somente o exame histopatológico renal ou cutâneo pode estabelecer diagnóstico definitivo para a enfermidade. O tratamento do LES se dá através da terapia com corticóides e imunomoduladores, associados à terapia de suporte, essencial para a qualidade de vida do animal e maior sobrevida. O acompanhamento do paciente a cada um a três meses é muito importante, uma vez que trata-se de uma enfermidade com característica recidivante, além de necessitar do ajuste constante na dose

das medicações imunomoduladoras, monitoração da função renal e, eventualmente, antibioticoterapia.

Referências bibliográficas:

BORBA, E.F.; LATORRE, L.C.; BRENOL, J.T.C.; KAYSER, C.; SILVA, N.A.; ZIMMERMANN, A.F.; PÁDUA, P.M.; COSTALLAT, L.T.L.; BONFÁ, E.; SATO, E.I. Consensos de Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Rev. Bras. Reumatol.** v.48 n.4 p. 196-207. 2008.

FORRESTER, S.D.; LEES, G.E. Renal manifestations of polysystemic diseases. In: OSBOURNE, C.A.; FINCO, D.R. **Canine and feline nephrology and urology**. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1995. p. 490-497.

GERONYMO, V.V.; TOFANIN, A.; ALMEIDA, R.M.A.; BARROS, A.R. Ocorrência de Lupus Eritematoso em cães atendidos no Hospital Veterinário do Centro Regional Universitário de Espírito Santo do Pinhal (UNIPINHAL), no período de 1999 a 2003. **Bol. Med.Vet**, v. 1, n. 1, p. 63-71. 2005.

GRAUER, G.F. Distúrbios do trato urinário. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 609-694.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. Aparelho urinário. In: JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2004. p. 371-389.

LEES, G.E.; BROWN, S.A.; ELLIOT, J.; GRAUER, G.F.; VADEN, S.L. Canine and feline proteinuria consensus statement. **J. Vet. Intern. Med.** v. 19, p. 377-385. 2005.

MARTINS, R.S.; CARVALHO, M.F.; SOARES, V.A. Glomerulonefrite lúpica: estudo da evolução a longo prazo. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 46, n. 2. 2000.

PALUMBO, M.I.P.; MACHADO, L.H.A.; CONTI, J.P.; OLIVEIRA, F.C.; RODRIGUES, J.C. Incidência das dermatopatias auto-imunes em cães e gatos e estudo retrospectivo de 40 casos de lupus eritematoso discóide atendidos no serviço de dermatologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UNESP Botucatu. **Semina: Ciênc. Agrár.**, v. 31, n.10, p. 739-744. 2010a.

PALUMBO, M.I.P.; MACHADO, L.H.A.; SOARES, L.M.; NETO, R.T.; FABRIS, V.E.; LOURENÇO, M.L.G.; VAILATI, M.C.F. Onicodistrofia lupoide simétrica canina – relato de caso. **Clín. Vet.**, v. 15, n. 87, p. 48-52. 2010b.

REECE, W.O. Função renal e respiratória e equilíbrio ácido-básico. In: _ ,
W.O. **Dukes/Fisiologia dos animais domésticos**. Rio de Janeiro:
Guanabara Koogan, 2006. p. 67-97.

SCOTT-MANCRIEFF, J.C. Distúrbios imunomediados. In: NELSON, R.W.;
COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. 3. ed. Rio de
Janeiro: Elsevier, 2010. p. 1391-1467.

SCOTT, D.W.; MILLER JR, W.H.; GRIFFIN, C.E. Immunomediated
disorders. In: **Muller and Kirks small animal dermatology**. 6. ed.
Philadelphia: Saunders, 2001. p 705 – 711.

SNYDER, P.W. Doenças da imunidade. In: MC GAVIN, M.D.; ZACHARY,
J.F. **Bases da patologia em veterinária**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
p. 216-237.

SOUZA, D.C.; MEDEIROS, M.M.C. Lúpus eritematoso sistêmico e
tuberculose renal: descrição de nove casos. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 48,
n.1, p. 2-6. 2008.

STONE, M. Systemic lupus erythematosus. In: ETTINGER, S.J.;
FELDMAN, E.C. **Veterinary internal medicine: diseases of the dog and
cat**. Philadelphia: W.B. Saunders , 2005. v. 2, p. 1952-1957.

VERLANDER, J.W. Fisiologia renal. In: CUNNINGHAM, J.C. **Tratado de fisiologia veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2004. p. 409-416.

WHITE, J.V.; OLIVIER, N.B.; REIMANN, K.; JOHNSON, C. Use of protein-to-creatinine ratio in a single urine specimen for quantitative estimation of canine proteinuria. **J. Am. Vet. Med. Assoc.** v. 185, n. 8, p. 882-885. 1984.