

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CAMPUS DE JABOTICABAL**

**PARTICIPAÇÃO DA EXCREÇÃO RENAL DE CÁLCIO,
FÓSFORO, SÓDIO E POTÁSSIO NA HOMEOSTASE EM
CÃES SADIOS E DOENTES RENAIIS CRÔNICOS**

Pedro Pablo Martínez Padua
Médico Veterinário

JABOTICABAL - SÃO PAULO - BRASIL
2008

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**PARTICIPAÇÃO DA EXCREÇÃO RENAL DE CÁLCIO,
FÓSFORO, SÓDIO E POTÁSSIO NA HOMEOSTASE EM
CÃES SADIOS E DOENTES RENAIIS CRÔNICOS**

Pedro Pablo Martínez Padua
Orientadora: Profa. Dra. Marileda Bonafim Carvalho

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Campus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária (Clínica Médica Veterinária)

JABOTICABAL - SÃO PAULO - BRASIL
2008

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

PEDRO PABLO MARTÍNEZ PADUA – Nascido em 18 de março de 1982 na Cidade de Bogotá d.c. Colômbia, graduado em Medicina Veterinária pela Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de la Salle, Bogotá d.c. Colômbia, em 23 de fevereiro de 2007.

AGRADECIMENTOS

A Deus por sempre manifestar-se em minha vida e permitir a realização de mais uma conquista, me fortalecer e me mostrar o caminho nos momentos de dificuldade.

Aos meus pais Pedro Pablo e Ana Delia, pelo apoio, confiança, incentivo e sacrifício, que tornaram possível eu alcançar uma meta.

Aos meus irmãos Ivan, Ana Maria e Juana Valentina, pelo carinho, amizade e apoio durante toda a vida.

À minha namorada, Juliana Toloí Jeremias por todos os momentos, seu carinho, compreensão e apoio. Compartilhar com você todo este tempo fez de mim uma pessoa melhor, você é muito importante para mim.

À minha orientadora Profa. Dra. Marileda Bonafim Carvalho, pela oportunidade oferecida, apoio, conselhos e ensinamentos.

Aos meus amigos Leandro, Guilherme, e moradores do antro do H.V, que estiveram presentes neste tempo de formação, pelo apoio, fidelidade e boas vivências que fizeram parte importante desta etapa.

Ao Eugênio, Letícia e Andressa, que fazem parte do serviço do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Veterinário da FCAV – Unesp – Campus de Jaboticabal, pela colaboração na realização dos exames de laboratoriais.

Aos cães que cumpriram um papel fundamental na realização deste trabalho.

A todas as pessoas que fizeram parte deste processo e que em algum momento cumpriram papéis fundamentais no desenvolvimento e realização desta etapa.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE TABELAS	v
LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE QUADROS.....	ix
RESUMO	1
ABSTRACT	2
INTRODUÇÃO	3
MATERIAL E MÉTODOS	11
RESULTADOS	17
DISCUSSÃO	30
CONCLUSÕES	37
REFERÊNCIAS	38

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Médias, desvios padrões e dados estatísticos relativos à concentração sérica de creatinina (Scr), produção de urina (PUr), razão proteína/creatinina urinária (U-P/C) e clearance de creatinina de 24h horas (Ccr) de cães saudáveis (G1) e de cães com doença renal crônica em estágio 1 ou 2 (G2) e em estágio 3 ou 4 (G3). UNESP - Jaboticabal, 2008	18
Tabela 2. Médias, desvios padrões e dados estatísticos das concentrações séricas de cálcio total (SCat), cálcio iônico (SCai), fósforo (SP), sódio (SNa) e potássio (SK) de cães saudáveis (G1) e de cães com doença renal crônica em estágio 1 ou 2 (G2) e em estágio 3 ou 4 (G3). UNESP - Jaboticabal, 2008	20
Tabela 3. Médias, desvios padrões e dados estatísticos do percentual de cálcio iônico em relação ao cálcio total séricos (SCai/Cat) e das razões séricas de cálcio total/fósforo (SCat/P), cálcio iônico/fósforo (SCai/P) e sódio/potássio (SNa/K) e de cães saudáveis (G1) e de cães com doença renal crônica em estágio 1 ou 2 (G2) e em estágio 3 ou 4 (G3). UNESP - Jaboticabal, 2008	22
Tabela 4. Médias, desvios padrões e dados estatísticos da carga filtrada de cálcio iônico (CFCai), excreção fracionada de cálcio (EFCa) e cálcio excretado na urina (CaiEx) de cães saudáveis (G1) e de cães com doença renal crônica em estágio 1 ou 2 (G2) e em estágio 3 ou 4 (G3). UNESP - Jaboticabal, 2008	24
Tabela 5. Médias, desvios padrões e dados estatísticos da carga filtrada de fósforo (CFP), excreção fracionada de fósforo (EFP) e fósforo excretado na urina (PEx) de cães saudáveis (G1) e de cães com doença renal crônica em estágio 1 ou 2 (G2) e em estágio 3 ou 4 (G3). UNESP - Jaboticabal, 2008	25

- Tabela 6. Médias, desvios padrões e dados estatísticos da carga filtrada de sódio (CFNa), excreção fracionada de sódio (EFNa) e sódio excretado na urina (NaEx) de cães saudáveis (G1) e de cães com doença renal crônica em estágio 1 ou 2 (G2) e em estágio 3 ou 4 (G3). UNESP - Jaboticabal, 2008 27
- Tabela 7. Médias, desvios padrões e dados estatísticos da carga filtrada de potássio (CFK), excreção fracionada de potássio (EFK) e potássio excretado na urina (KEx) de cães saudáveis (G1) e de cães com doença renal crônica em estágio 1 ou 2 (G2) e em estágio 3 ou 4 (G3). UNESP - Jaboticabal, 2008 28

LISTA DE FIGURAS

- | | Página |
|--|--------|
| <p>Figura 1 – Representações gráficas das médias (colunas) e respectivos erros padrões (barras nos topos das colunas) e dos resultados das análises estatísticas de parâmetros relacionados à função renal em cães normais (G1), cães com DRC E1-2 (G2) e cães com DRC E3-4 (G3). A – concentração sérica de creatinina (Scr) e clearance de creatinina de 24 horas (Ccr). B – produção de urina (PUr) e razão proteína/creatinina urinária (U-P/C). As diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos grupos, para cada parâmetro, estão assinaladas por barras horizontais encimadas pelo indicativo de probabilidade (* P de 0,01 a 0,05; ** P de 0,001 a 0,01; *** P<0,001). UNESP - Jaboticabal, 2008.</p> | 19 |
| <p>Figura 2 – Representações gráficas das médias (colunas) e respectivos erros padrões (barras verticais nos topos das colunas) e dos resultados das análises estatísticas de parâmetros relacionados às concentrações séricas de: A - fósforo (SP), cálcio total (SCat) e cálcio iônico (SCai), e B – sódio (SNa) e potássio (SK), avaliados em cães normais (G1), cães com DRC E1-2 (G2) e cães com DRC E3-4 (G3). As diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos grupos, para cada parâmetro, estão assinaladas por barras horizontais encimadas pelo indicativo de probabilidade (* P de 0,01 a 0,05; ** P de 0,001 a 0,01; *** P<0,001). UNESP - Jaboticabal, 2008.</p> | 21 |
| <p>Figura 3 – Representações gráficas das médias (colunas) e respectivos erros padrões (barras nos topos das colunas) e dos resultados das análises estatísticas dos valores da razão cálcio total/fósforo sérico (SCat/P) razão cálcio iônico/fósforo séricos (SCai/P) e razão sódio/potássio séricos em cães normais (G1), cães com DRC E1-2 (G2) e cães com DRC E3-4 (G3). As diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos grupos, para cada parâmetro,</p> | |

- estão assinaladas por barras horizontais encimadas pelo indicativo de probabilidade (* P de 0,01 a 0,05; ** P de 0,001 a 0,01; *** P<0,001). UNESP - Jaboticabal, 2008. 23
- Figura 4** – Representações gráficas das médias (colunas) e respectivos erros padrões (barras nos topos das colunas) e dos resultados das análises estatísticas de parâmetros relacionados à filtração, reabsorção e excreção renal de eletrólitos, avaliados em cães normais (G1), cães com DRC E1-2 (G2) e cães com DRC E3-4 (G3). **A** – carga filtrada de cálcio iônico (CFCai), cálcio iônico excretado (CaiEx) e excreção fracionada de cálcio iônico (EFCai). **B** - carga filtrada de fósforo (CFP), fósforo excretado (PEx) e excreção fracionada de fósforo (EFP). As diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos grupos, para cada parâmetro, estão assinaladas por barras horizontais encimadas pelo indicativo de probabilidade (* P de 0,01 a 0,05; ** P de 0,001 a 0,01; *** P<0,001). UNESP - Jaboticabal, 2008..... 26
- Figura 5** – Representações gráficas das médias (colunas) e respectivos erros padrões (barras nos topos das colunas) e dos resultados das análises estatísticas de parâmetros relacionados à filtração, reabsorção e excreção renal de eletrólitos, avaliados em cães normais (G1), cães com DRC E1-2 (G2) e cães com DRC E3-4 (G3). **A** – carga filtrada de sódio (CFNa), sódio excretado (NaEx) e excreção fracionada de sódio (EFNa). **B** - carga filtrada de potássio (CFK), potássio excretado (KEx) e excreção fracionada de potássio (EFK). As diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos grupos, para cada parâmetro, estão assinaladas por barras horizontais encimadas pelo indicativo de probabilidade (* P de 0,01 a 0,05; ** P de 0,001 a 0,01; *** P<0,001). UNESP - Jaboticabal, 2008. 29

LISTA DE QUADROS

	Página
Quadro 1. Caracterização dos grupos de animais estudados, de acordo com a condição clínica e com a gravidade do comprometimento renal, cães saudáveis – controle; cães com doença renal crônica em estágio 1 ou 2 – DRC E1-2; cães com doença renal crônica em estágio 3 ou 4 – DRC E3-4). UNESP - Jaboticabal, 2008.....	12
Quadro 2. Regras adotadas para interpretação dos valores de P	16

PARTICIPAÇÃO DA EXCREÇÃO RENAL DE CÁLCIO, FÓSFORO, SÓDIO E POTÁSSIO NA HOMEOSTASE EM CÃES SADIOS E DOENTES RENAIIS CRÔNICOS

RESUMO: Os rins desempenham papel fundamental no balanço de água e eletrólitos. Na doença renal crônica (DRC) a manutenção da homeostase de água e sódio é o primeiro problema a ser contornado pelo organismo e com o agravamento das lesões renais surgem outros problemas graves relacionados à homeostase de cálcio e fósforo. O presente estudo tem por escopo avaliar a excreção renal de cálcio, fósforo, sódio e potássio, e o perfil sérico destes eletrólitos em cães normais e em cães com DRC naturalmente adquirida. Foram avaliados três grupos de cães adultos, machos ou fêmeas, de raças variadas. Animais normais compuseram o grupo controle (G1) e os cães com DRC foram distribuídos em dois grupos de acordo com os estágios de comprometimento da função renal (G2 e G3, respectivamente, estágios 1-2 e estágios 3-4, descritos pela IRIS 2006 staging CKD). Os cães do G3 apresentaram aumento das concentrações séricas de cálcio ionizado e fósforo, além de diminuição da concentração sérica de sódio. Quanto à excreção renal dos eletrólitos analisados, os animais dos grupos G1 e G2 apresentaram diminuição de carga filtrada e aumento de excreção fracionada, mas as excreções urinárias não variaram significativamente. Os resultados são indicativos de que os rins de cães com DRC podem manter a excreção urinária dos eletrólitos em valores semelhantes aos dos normais. O mecanismo envolve aumento da excreção fracionada à medida em que haja diminuição da filtração glomerular. Esse processo de compensação, entretanto, pode perder a eficiência nos estágios mais avançados da enfermidade no que se refere à manutenção das concentrações séricas de fósforo e sódio.

Palavras-chave: doença renal, eletrólitos, espécie canina, excreção fracionada.

PARTICIPATION OF RENAL EXCRETION OF CALCIUM, PHOSPHORUS, SODIUM AND POTASSIUM ON THE HOMEOSTASIS IN HEALTHY DOGS AND IN DOGS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

ABSTRACT: The kidneys play a fundamental role in the balance of water and electrolytes. In chronic kidney disease (CKD), the first problem to be solved by the organism is to maintain water and sodium homeostasis and, with the worsening of the renal injuries, other severe problems related to the calcium and phosphorus homeostasis emerge. The present study has as a purpose to evaluate the renal excretion and serum profile of calcium, phosphorus, sodium and potassium in healthy dogs and in dogs with naturally acquired CKD. Three groups of adult male and female dogs of varied breeds were evaluated. Normal animals were in the control group (G1) and the CKD dogs were distributed in two groups in accordance with the stage of renal function impairment (G2 e G3, respectively, stages 1-2 and stages 3-4, proposed by IRIS 2006 staging CKD). The G3 dogs showed increased serum levels of ionized calcium and phosphorus, in addition to the reduction of sodium level. Regarding the renal excretion of the analyzed electrolytes, G1 and G2 groups of animals showed a decrease of filtered load and increase of fractional excretion, yet there were no significant variations on the urinary excretions. The results suggest that the kidneys of the CKD dogs can maintain similar values of electrolytes urinary excretion as the normal dogs do. The mechanism involves an increase of fractional excretion while glomerular filtration decreases. This compensation process, however, can lose its efficiency in the later stages of the disease, in relation to the maintenance of phosphorus and sodium serum levels.

Key words: renal disease, electrolytes, canine, fractional excretion.

1. INTRODUÇÃO

Dentre as condições essenciais para manutenção da vida destaca-se a homeostase de água e eletrólitos. As concentrações de cada eletrólito e suas somas coligativas, que determinam a osmolalidade efetiva, devem ser mantidas dentro de determinado intervalo. Caso contrário, podem ocorrer distúrbios que são específicos em função do eletrólito envolvido ou da alteração da osmolalidade. A quantidade de água presente no organismo e sua distribuição estão relacionadas diretamente com o volume circulante. Qualquer excesso ou déficit de volume extracelular que ultrapasse a variação fisiológica resulta em distúrbio circulatório (WALSER, 1992). No indivíduo adulto sadio prevalece o estado de equilíbrio da composição corporal. Para tanto, a soma das quantidades de substâncias ingeridas e produzidas pelo metabolismo é igualada à soma das quantidades excretadas e das consumidas pelo metabolismo (LEMANN, 1992).

Nos rins, o movimento de água está relacionado, de várias maneiras, ao transporte de sódio. A reabsorção de sódio no túbulo proximal se produz de modo

isomótico e está regulada para manter o volume sanguíneo. Na porção espessa ascendente da alça de Henle, a reabsorção do sódio sem água constitui a base tanto para a excreção do excesso de água, como para a conservação da água mediante produção de urina diluída ou concentrada. A vasopressina atua sobre a permeabilidade do túbulo coletor para controlar a quantidade de água que deve ser reabsorvida (GLEADHILL; MITCHELL, 1999). Menos de 1% do volume filtrado do plasma é convertido em urina, refletindo a intensidade do trabalho tubular que consiste em reabsorção de água e solutos, e em atividade secretória (SEGURO e ZATZ, 2000).

A ingestão de água e dos diversos eletrólitos ocorre de forma independente e pode variar muito. A excreção, por seu turno, tem rotas predeterminadas. Em condições normais as vias de excreção incluem urina, fezes, suor e ar expirado. Embora algumas dessas vias possam responder às necessidades regulatórias do organismo, o efeito é fraco e somente os rins têm papel definitivo na manutenção da homeostase. Os mecanismos de regulação do conteúdo total de cada eletrólito no organismo, no que concerne à participação dos rins, variam muito. No caso do sódio, o mecanismo tem como um dos sinalizadores fortes o volume de líquido extracelular. Já a homeostase dos eletrólitos predominantemente intracelulares, tais como o potássio e o magnésio, ou que se encontram em depósitos extracelulares, como é o caso do cálcio e do fósforo, depende mais das suas concentrações plasmáticas (WALSER, 1992).

Embora haja correlação linear entre a excreção de sódio e a quantidade total do íon no organismo, os mecanismos regulatórios são múltiplos e muito complexos. Mediante variações abruptas da ingestão de sódio, os rins não

modificam prontamente a excreção do eletrólito. O efeito inicial é de variação do volume de líquido extracelular (WALSER, 1992).

O potássio é o cátion mais abundante no líquido intracelular onde desempenha várias funções. Pelo menos 98% do potássio encontrado no organismo estão dentro das células e estas têm papel relevante nos mecanismos de regulação do íon. Entretanto, o balanço depende dos rins. O potássio é filtrado pelo glomérulo e parcialmente reabsorvido no tubulo proximal juntamente com outros eletrólitos que participam da reabsorção isosmótica de líquido e pode ser secretado no túbulo distal (ROSA et al., 1992). Estudando cães, Berliner e Gliebish (1998) observaram que o potássio pode aparecer na urina em quantidade superior à que foi filtrada, como resultado da secreção tubular.

Na doença renal crônica, a conservação de água dada pela capacidade de concentrar urina, fica prejudicada. O aumento da velocidade do fluxo intraluminal e o desarranjo estrutural do parênquima causam diminuição da tonicidade medular e comprometimento do sistema de contracorrente. Esta alteração faz com que o paciente renal não tolere privação prolongada de água. Ainda, a diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) reduz a quantidade de água filtrada e inviabiliza a excreção de água livre, caracterizando a perda da capacidade de diluir a urina apresentada pelo insuficiente renal. Assim, o paciente renal não pode concentrar, tão pouco diluir sua urina, para atender às demandas causadas por restrição ou excesso de ingestão de água (ZATZ, 2000).

Em estudos realizados em cães com redução de parênquima renal para simular insuficiência renal crônica (IRC), foi observado que mesmo havendo diferenças nas composições das dietas com relação à proteína e aos íons sódio e potássio, os animais eram capazes de manter as concentrações séricas de sódio

(POLZIN et al., 1982; BOVEÉ, 1991) e de potássio (POLZIN et al., 1982) dentro da normalidade. Entretanto, em estudo realizado nos Laboratórios do Grupo de Pesquisa em Nefrologia e Urologia – UNESP – Jaboticabal (GPNUV)¹, por Silva (2002), em cães com insuficiência renal crônica naturalmente adquirida, ficou demonstrado aumento significativo da excreção fracionada de sódio e diminuição significativa da concentração sérica deste íon.

O cálcio presente no sangue encontra-se ligado a proteínas plasmáticas (principalmente albumina), formando complexos com pequenos ânions ou sob a forma ionizada livre. Só o componente ionizado é fisiologicamente ativo, e está regulado pelo paratormônio (BARBER; ELLIOT, 1999). O intestino e os rins são os principais controladores do equilíbrio de cálcio em animais sadios (FAVUS; LANGMAN, 1986). O cálcio não ligado a proteínas é filtrado pelos glomérulos e amplamente reabsorvido pelos túbulos. Em animais sadios isso resulta na recuperação de mais do 90% do cálcio filtrado (ROSOL; CAPEN, 1996).

O cálcio ionizado (Cai) é necessário para reações enzimáticas, transporte e estabilidade de membranas, coagulação sanguínea, condução nervosa, transmissão neuromuscular, contração muscular, tônus do músculo liso vascular, secreção hormonal, formação e reabsorção ósseas, controle do metabolismo do glicogênio hepático e desenvolvimento e divisão celulares (ROSOL et al., 1995). A concentração sérica de Cai é controlada por mecanismos que envolvem o próprio Cai, além de fosfato, paratormônio, calcitriol e calcitonina (SCHENK et al., 2006).

O fósforo é o sexto elemento mais abundante no organismo e, dentre suas funções, pode ser destacado o fornecimento de energia para as atividades celulares. Para tanto, o fosfato orgânico ocorre sob a forma de compostos de alta

¹ GPNUV – Grupo de Pesquisa certificado pela UNESP e CNPq – coordenação Prof.^a Dr.^a Marileda Bonafim Carvalho.

energia tais como creatina fosfato e o ATP. Cerca de 85% do fosfato estão contidos nos ossos sob forma de hidroxiapatita, 14% estão nas células de tecidos moles como constituintes de compostos orgânicos e 1% está presente no líquido extracelular. Do total de fosfatos no sangue, 30% apresentam-se sob forma orgânica como constituintes moleculares das hemácias e 70% são íons plasmáticos livres sob formas denominadas fosfato inorgânico (Pi). Em indivíduos adultos o balanço de fosfato é dado pela igualdade entre o ingerido e o excretado (BERNDT; KNOX, 1992; KNOCHEL, 1992).

O filtrado glomerular contém fosfato inorgânico em concentração aproximada à do plasma. No túbulo contornado proximal ocorre reabsorção de aproximadamente 80% da carga filtrada e, os 20% restantes, são excretados. Em algumas condições pode haver reabsorção adicional de até 10% do fosfato inorgânico filtrado no túbulo distal (MURER; BIBER, 1992; BERNDT; KNOX, 1992).

A disfunção renal é a causa mais comum da hiperfosfatemia (SLATOPOLSKY et al., 1977). A excreção de fosfato diminui com a redução da TFG, gerando alterações no balanço de cálcio e fósforo. O desequilíbrio é agravado pela redução da reabsorção tubular de cálcio, uma vez que a ativação da vitamina D3 pela enzima 1- α -hidroxilase no rim, encontra-se diminuída na IRC. A hiperfosfatemia resulta em estimulação da secreção de paratormônio e, como consequência, desenvolve-se o quadro de hiperparatireoidismo secundário renal (MARTINEZ-MALDONADO et al., 1992; POLZIN; OSBORNE, 1995; BROWN et al., 1997; ZATZ, 2000). Como evidenciado por vários estudos, o estímulo para aumentar a secreção de paratormônio no insuficiente renal, pode ser a diminuição da concentração sérica de cálcio, que acompanha a hiperfosfatemia. Contudo,

isso não explica todas as situações encontradas nos pacientes, e outros fatores são propostos. Dentre estes está incluído o déficit de calcitriol decorrente da inibição da 1- α -hidroxilase, determinada na IRC por aumento da concentração de fosfato, principalmente no espaço intracelular, mesmo quando as concentrações séricas estejam normais. Há evidências de que o calcitriol tenha ação inibitória direta sobre a secreção de paratormônio. Outros fatores a serem considerados como causa de hiperparatireoidismo secundário renal são a resistência periférica ao paratormônio e acidose metabólica (MARTINEZ-MALDONADO et al., 1992).

Em estudo feito em seres humanos, Von Lilienfeld-Toad et al. (1982) demonstraram que o paratormônio imunorreativo sérico encontrava-se aumentado, em até duas vezes o limite máximo de normalidade, em 50% dos pacientes em fase inicial de insuficiência renal e, em até cinco vezes, em 80% dos pacientes com a forma avançada da doença. Os autores destacaram que no caso dos pacientes em estágio inicial da insuficiência, os que apresentavam aumento do paratormônio tinham diminuição do cálcio sérico e concentrações normais de fósforo.

O excesso de paratormônio é responsável, direta ou indiretamente, pela maioria dos problemas mais graves do paciente com IRC. Dentre os transtornos está a alteração no metabolismo mineral que causa precipitação de fosfato de cálcio em tecidos moles, incluindo o parênquima renal (nefrocalcinose). Como resultado aumenta a destruição de parênquima agravando o quadro de IRC (POLZIN; OSBORNE, 1995; ZATZ, 2000).

Ao ser considerado o papel do cálcio sérico na estimulação de secreção de paratormônio, é relevante salientar a importância da fração ionizada. De modo geral, a concentração sérica de cálcio total (SCat) reflete a concentração de cálcio

ionizado (Cai), contudo, no paciente com IRC, esta relação se perde (CHEW; NAGODE, 1990). Como observado por BARBER et al. (1994), gatos com IRC e diminuição das concentrações séricas de cálcio ionizado (SCai) têm aumentadas as concentrações plasmáticas de paratormônio. Contudo, a presença de SCai normal não é indicativa de que a concentração plasmática de paratormônio se encontre dentro do intervalo de referência. Em estudos realizados em seres humanos, Thode et al. (1989) constataram que nas desordens do balanço de cálcio, os valores de SCat falham em predizer a SCai em 31% do total de pacientes. O mesmo tipo de falha foi observada em 26% dos pacientes com enfermidade renal, de acordo com as observações feitas por Burrit et al. (1980).

A doença renal crônica é caracterizada por sua natureza irreversível e, frequentemente, progressiva. Independentemente do tipo de lesão inicial, com o passar do tempo, são comprometidos glomérulos, túbulos e interstício culminando com perda de néfrons e diminuição da TFG. Entretanto, a reserva funcional dos rins e seus mecanismos compensatórios podem prevenir as falhas funcionais por um período de tempo variável. Quando já foram esgotadas as possibilidades de adaptação e as alterações morfológicas atingem um ponto crítico, tem início o déficit funcional. Este quadro é caracterizado principalmente por diminuição da capacidade de concentrar a urina, manifestada por poliúria, e dificuldade para manter a homeostase de água e eletrólitos. Uma vez que as lesões continuam a progredir, seguem as perdas de néfrons e, quando restam menos que 25% deles, o paciente entra no quadro clínico denominado uremia. Esta é caracterizada por um conjunto de sinais que incluem azotemia, poliúria, polidipsia, anorexia, melena, vômito e emagrecimento progressivo, dentre outros. Exames completos dos pacientes revelam que as alterações são extensivas a todos os sistemas do

organismo. Neste estado o indivíduo passa a ter grande número de causas de diminuição da qualidade de vida e aumento do risco de morte. Dentre as alterações que caracterizam a uremia, são de grande relevância o desequilíbrio hidroeletrólítico e o hiperparatireoidismo secundário renal que, por sua vez, têm consequências dramáticas (FINCO, 1995; POLZIN; OSBORNE, 1995; BROWN et al., 1997; RUBIN, 1997).

A maioria dos casos de DRC tem curso insidioso e o diagnóstico costuma ser tardio, geralmente quando já existe déficit funcional. A DRC afeta cães de todas as idades e raças e apesar de todo o conhecimento já existente, o tratamento médico desta condição ainda é um desafio. Sabe-se que a manutenção da homeostase de água e sódio é o primeiro problema a ser contornado pelo organismo no estágio inicial da DRC. Também está determinado que com o agravamento das lesões renais surgem outros problemas graves relacionados à homeostase de cálcio e fósforo. O presente estudo foi concebido considerando a hipótese de que a caracterização do trabalho renal nos processos de excreção de sódio, potássio, cálcio e fósforo, de acordo com o estágio da DRC, pode trazer fundamentação para intervenções terapêuticas mais efetivas. Assim, estabeleceu-se um protocolo para avaliar a excreção renal de sódio, potássio, cálcio e fósforo na manutenção da homeostase em cães sadios e doentes renais crônicos em estágios distintos da enfermidades.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Laboratórios

Os estudos foram realizados nos laboratórios do GPNUV e as análises clínico-patológicas foram feitas no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” da FCAV-UNESP.

Animais e grupos

Para realização do estudo foram avaliados 31 cães adultos, de diversas raças ou sem raça definida. Dezoito animais eram provenientes do canil mantido pelo GPNUV e os outros 13 eram pacientes em condição clínica estável, atendidos pelo Serviço de Nefrologia e Urologia do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária da FCAV-UNESP. Para determinar a condição de sadio ou de doente renal crônico, todos os cães foram avaliados previamente (histórico, exame físico e exames complementares – patologia clínica e ultra-sonografia).

Treze cães sadios (8 machos e 5 fêmeas) compuseram o grupo controle (G1) e os demais compuseram os grupos de doentes renais crônicos. Para classificação dos animais com doença renal crônica (DRC) foram seguidos os critérios adotados pela International Renal Interest Society (IRIS 2006 staging CKD)². Cinco animais (2 machos e 3 fêmeas) com DRC em estágio 1 ou 2 compuseram o G2 (DRC E1-2) e 13 animais (6 machos e 7 fêmeas) com DRC em

² http://WWW.iris-kidney.com/guidelines/em/staging_ckd.shtml

estágio 3 ou 4 compuseram o G3 (DRC E3-4). No Quadro 1 estão sumariados os dados relativos à distribuição e caracterização dos animais que compuseram cada grupo estudado.

Quadro 1 – Caracterização dos grupos de animais estudados, de acordo com a condição clínica (sadio ou doente renal crônico) e com a gravidade do comprometimento renal (cães sadios – controle; cães com doença renal crônica em estágio 1 ou 2 – DRC E1-2; cães com doença renal crônica em estágio 3 ou 4 – DRC E3-4). UNESP - Jaboticabal, 2009.

parâmetros	Cães com doença renal crônica*		
	Cães sadios	G2	G3
GRUPO	G1	G2	G3
Condição dos animais	controle	DRC E1-2	DRC E 3-4
Número de animais	13	5	13
Número de observações	39	13	16
Peso corporal (kg)	14,52±4,32	13,03±9,72	23,08±9,77
Creatinina sérica (mg/dl)	0,94±0,18	1,22±0,29	6,44±4,92
Volume de urina (ml/kg/24h)	17,23±6,33	37,25±30,27	39,74±7,35
Razão proteína/creatinina urinária	0,17±0,07	0,51±0,34	1,68±1,64

* Classificação da doença renal crônica de acordo com o estabelecido pela International Renal Interest Society (IRIS 2006 staging CKD).

Protocolo

Os animais do grupo controle e os com DRC foram alimentados com ração comercial seca super premium, na quantidade recomendada para a manutenção de cães sadios adultos, e água destilada *ad libitum*. Cada cão foi instalado em gaiola metabólica onde permaneceu por seis dias, sendo três dias para adaptação e outros três para avaliação. Deste modo, foram realizadas três avaliações consecutivas, procedimento que triplicou o número de observações. Quanto aos pacientes com DRC, as avaliações foram feitas uma única vez (uma observação). Durante a avaliação os pacientes receberam a ração comercial para cães adultos normais, à qual estavam habituados.

As avaliações compreenderam (1) concentrações séricas de creatinina, cálcio, fósforo, sódio e potássio, (2) *clearance* de creatinina de 24 horas, (3) volume de urina de 24 horas, (4) excreção urinária de proteína, e (5) indicadores da participação renal na homeostase de cálcio, fósforo, sódio e potássio (carga filtrada, excreção fracionada e excreção urinária de cada eletrólito). Os procedimentos para realização das avaliações estão descritos a seguir.

Clearance de creatinina

Foi realizado procedimento para mensuração do *clearance* de creatinina de 24 horas como descrito por Finco (1995), empregando-se gaiolas metabólicas. A urina eliminada por micção espontânea foi recolhida por um sistema coletor e, a cada quatro horas durante o dia ou oito no período noturno, submetida à refrigeração até o término de cada período de 24 horas. Imediatamente antes do início do período de coleta e, novamente, ao final das 24 horas, a bexiga foi esvaziada através de cateterização transuretral, desprezando-se o volume obtido no primeiro momento e preservando-se o do último. Após mensuração do volume produzido, a urina total seguia para as análises laboratoriais. Doze horas após o início do período, foi coletada uma amostra de sangue, por meio de venipuntura jugular, para análise bioquímico-sérica. Para os cálculos de *clearance* de creatinina utilizou-se a fórmula que se segue.

$$Ccr = \frac{Ucr \text{ (mg/ml)} \times Uv \text{ (ml)}}{Scr \text{ (mg/ml)} \times T \text{ (min)}} \div \text{p.c. (kg)}$$

Onde:

Ccr = *clearance* de creatinina

Ucr = concentração urinária de creatinina

Uv = volume de urina

Scr = concentração sérica de creatinina

T = tempo de coleta

p.c. = peso corporal

Excreção Fracionada de Eletrólitos

Os procedimentos para mensuração das excreções fracionadas (EF) seguiram as recomendações para avaliação do *clearance* de creatinina de 24 horas, feitas por Finco (1995). Para os cálculos da excreção fracionada de solutos utilizou-se a fórmula que se segue.

$$EFa = \frac{Ua \text{ (mEq/L)} \times Scr \text{ (mg/dl)}}{Ucr \text{ (mg/dl)} \times Sa \text{ (mEq/L)}} \times 100$$

Onde:

EFa = excreção fracionada da substância a

Ua = concentração urinária da substância a

Scr = concentração sérica de creatinina

Ucr = concentração urinária de creatinina

Sa = concentração sérica da substância a

Carga Filtrada de Eletrólitos

A carga filtrada (CF) de eletrólitos foi estimada pelo produto dos valores de *clearance* de creatinina e concentração sérica do eletrólito. Os resultados foram expressos em quantidade por minuto, para cada quilograma de peso corporal.

Excreção renal de eletrólitos

A excreção renal de cada eletrólito foi dada pelo produto das respectivas carga filtrada e excreção fracionada. Os resultados foram expressos em quantidade por minuto, para cada quilograma de peso corporal.

Avaliação da Proteinúria

A perda de proteína na urina foi estimada pelo cálculo da razão proteína/creatinina urinária (U-P/C).

Análises bioquímicas séricas e urinárias

As dosagens de creatinina sérica e urinária foram feitas pela reação de Jaffé modificada - picrato alcalino (Creatinina K Ref. 96³), em leitura cinética de dois pontos. A concentração urinária de proteína foi determinada pelo método do vermelho pirogalol (Sensiprot³), com reação de ponto final. A quantificação do cálcio total, das amostras de soro e urina, foi feita por reação cromogênica com cresolftaleína complexona (Cálcio liquiform Ref. 90³). As análises quantitativas de fósforo inorgânico sérico e urinário foram feitas pelo método fosfomolibdato (Fósforo Ref. 42³), em reação de ponto final. As leituras das análises bioquímicas foram feitas em espectrofotômetro⁴.

As concentrações séricas e urinárias de sódio e potássio e as concentrações séricas de cálcio iônico foram feitas pelo método de eletrodo íon-seletivo⁵.

Análise estatística

Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística descritiva para obtenção de média e desvio padrão. A distribuição foi analisada pelo teste de normalidade D'Agostino e Pearson tendo sido verificadas tanto distribuição normal quanto não normal. Por não ter havido similaridade de distribuição entre os grupos, ficou contra-indicada a análise não-paramétrica. Os dados foram, então, submetidos à transformação logarítmica (logaritmo natural, base e) e, subsequentemente, procedeu-se a análise de variância para dados não pareados (One-way ANOVA), seguida pelo teste de Tukey para comparação múltipla. O nível mínimo de significância foi estabelecido em 95% de probabilidade e a interpretação dos valores de P seguiram as regras apresentadas no Quadro 2. Todas as análises e gráficos foram realizados por meio do programa "Graphpad Prism version 5.00 for Windows", Graphpad Software, San Diego, Califórnia, USA.

³ Produtos Labtest – Labtest Diagnóstica S.A. – Lagoa Santa, MG, Brasil.

⁴ LABQUEST – Labtest Diagnóstica S.A. – Lagoa Santa, MG, Brasil.

⁵ ISELAB – Drake – São José do Rio Preto, SP, Brasil.

Quadro 2 – Regras adotadas para interpretação dos valores de P (Graphpad Prism version 5.00).

Valor de P	Interpretação	Representação
< 0,001	extremamente significativo	***
0,001 a 0,01	muito significativo	**
0,01 a 0,05	significativo	*
> 0,05	não significativo	ns

3. RESULTADOS

Os cães que compuseram o grupo DRC E3-4, denominado G3, apresentaram Scr significativamente maior do que as dos cães normais e dos DRC E1-2. Quanto à produção de urina, os DRC produziram quantidades significativamente maiores do que a dos cães normais, independentemente do estágio da doença. No entanto, a intensidade da proteinúria foi modificada tanto pela existência da doença quanto pelo estágio da DRC. Assim, a média de U-P/C do grupo controle foi significativamente menor do que as dos DRC e a média dos DRC E3-4 foi significativamente maior do que a dos cães DRC E1-2. Esses achados, que permitem a caracterização mínima das condições dos animais estudados, são confirmados pelos resultados de Ccr. A condição de doente renal crônico foi marcada por médias de Ccr significativamente menores que a dos animais normais. Considerando o estágio da DRC, os animais DRC E3-4, com lesões renais mais graves, tinham média de Ccr significativamente menor do que a dos DRC E1-2. (Tabela 1 e Figura 1).

Tabela 1 - Médias, desvios padrões e dados estatísticos relativos à concentração sérica de creatinina (Scr), produção de urina (PUr), razão proteína/creatinina urinária (U-P/C) e clearance de creatinina de 24h horas (Ccr) de cães saudáveis (G1) e de cães com doença renal crônica em estágio 1 ou 2 (G2) e em estágio 3 ou 4 (G3). UNESP - Jaboticabal, 2009.

Variáveis analisadas	grupos	média ± DP	ANOVA P	teste de Tukey		
				comparação	IC	
Scr (mg/dl)	G1	0,94±0,18	<0,0001	G1 vs G2	ns	-0,56 a 0,05
	G2	1,22±0,29		G1 vs G3	***	-1,97 a -1,41
	G3	6,44±4,92		G2 vs G3	***	-1,79 a -1,09
PUr (µl/min/kg)	G1	11,96±4,40	<0,0001	G1 vs G2	***	-0,89 a -0,20
	G2	25,87±21,02		G1 vs G3	***	-1,39 a -0,36
	G3	27,60±5,10		G2 vs G3	ns	-0,89 a 0,24
U-P/C	G1	0,17±0,07	<0,0001	G1 vs G2	***	-1,43 a -0,33
	G2	0,51±0,34		G1 vs G3	***	-2,45 a -1,41
	G3	1,68±1,64		G2 vs G3	***	-1,70 a -0,40
Ccr (ml/min/kg)	G1	3,03±0,83	<0,0001	G1 vs G2	***	0,37 a 0,85
	G2	1,74±0,72		G1 vs G3	***	0,71 a 1,41
	G3	1,04±0,25		G2 vs G3	*	0,06 a 0,84

ns = não significativo (P>0,05), * significativo (P entre 0,01 e 0,05), ** muito significativo (P entre 0,001 e 0,01), *** extremamente significativo (P< 0,001).

IC = intervalo de confiança para as diferenças das médias (95%).

O estágio da doença renal crônica está de acordo com o estabelecido pela International Renal Interest Society (IRIS 2006 staging CKD).

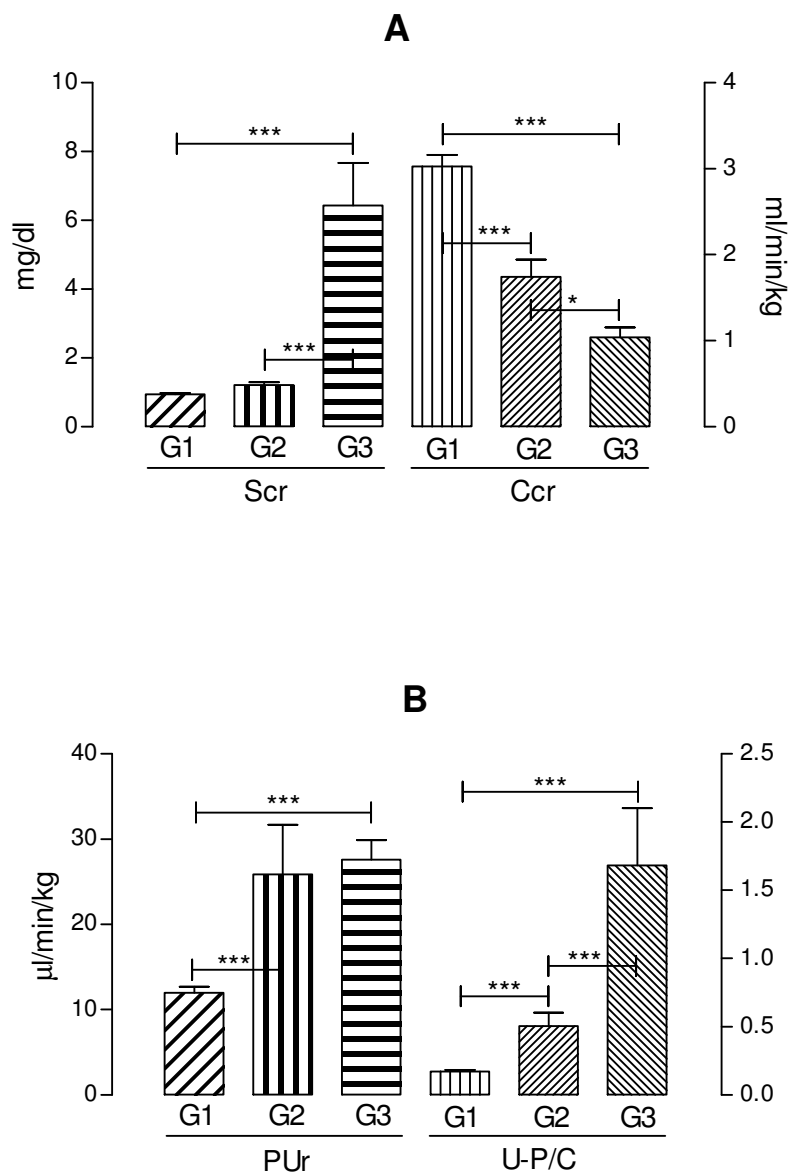


Figura 1 – Representações gráficas das médias (colunas) e respectivos erros padrões (barras nos tops das colunas) e dos resultados das análises estatísticas de parâmetros relacionados à função renal em cães normais (G1), cães com DRC E1-2 (G2) e cães com DRC E3-4 (G3). **A** – concentração sérica de creatinina (Scr) e clearance de creatinina de 24 horas (Ccr). **B** – produção de urina (PUr) e razão proteína/creatinina urinária (U-P/C). As diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos grupos, para cada parâmetro, estão assinaladas por barras horizontais encimadas pelo indicativo de probabilidade (* P de 0,01 a 0,05; ** P de 0,001 a 0,01; *** P<0,001). UNESP - Jaboticabal, 2009.

As concentrações séricas de cálcio total apresentadas pelos três grupos não diferiram significativamente entre si. Entretanto, a média de SCai do grupo DRC E3-4 foi significativamente maior do que as dos cães normais e dos DRC E1-2. A média de concentração sérica de fósforo do grupo DRC E3-4 foi significativamente maior que as dos grupos controle e DRC E1-2. A concentração sérica de sódio do grupo DRC E-3-4 foi significativamente menor do que as médias dos grupos controle e DRC E1-2. As médias de concentração sérica de potássio dos três grupos não diferiram significativamente entre si (Tabela 2 e Figura 2).

Tabela 2 - Médias, desvios padrões e dados estatísticos das concentrações séricas de cálcio total (SCat), cálcio iônico (SCai), fósforo (SP), sódio (SNa) e potássio (SK) de cães saudáveis (G1) e de cães com doença renal crônica em estágio 1 ou 2 (G2) e em estágio 3 ou 4 (G3). UNESP - Jaboticabal, 2009.

Variáveis analisadas	grupos	média ± DP	ANOVA P	teste de Tukey		
				comparações		IC
SCat (mg/dl)	G1	10,69±0,77	0,7069	G1 vs G2	ns	-0,08 a 0,09
	G2	10,60±0,50		G1 vs G3	ns	-0,10 a 0,06
	G3	11,13±2,16		G2 vs G3	ns	-0,13 a 0,07
SCai (mmol/L)	G1	1,04±0,12	0,0056	G1 vs G2	ns	-0,29 a 0,26
	G2	1,05±0,08		G1 vs G3	**	-0,64 a -0,10
	G3	2,00±1,68		G2 vs G3	*	-0,69 a -0,02
SP (mg/dl)	G1	4,87±0,85	<0,0001	G1 vs G2	ns	-0,40 a 0,15
	G2	5,47±0,77		G1 vs G3	***	-0,87 a -0,36
	G3	10,75±7,56		G2 vs G3	**	-0,81 a 0,18
SNa (mEq/L)	G1	145,5±2,34	<0,0001	G1 vs G2	ns	-0,03 a 0,02
	G2	145,8±2,70		G1 vs G3	***	0,04 a 0,08
	G3	137,1±8,02		G2 vs G3	***	0,04 a 0,09
SK (mEq/L)	G1	4,49±0,38	0,6292	G1 vs G2	ns	-0,10 a 0,07
	G2	4,59±0,53		G1 vs G3	ns	-0,11 a -0,05
	G3	4,68±0,76		G2 vs G3	ns	-0,12 a 0,09

ns = não significativo (P>0,05), * significativo (P entre 0,01 e 0,05), ** muito significativo (P entre 0,001 e 0,01), *** extremamente significativo (P< 0,001).

IC = intervalo de confiança para as diferenças das médias (95%).

O estágio da doença renal crônica está de acordo com o estabelecido pela International Renal Interest Society (IRIS 2006 staging CKD).

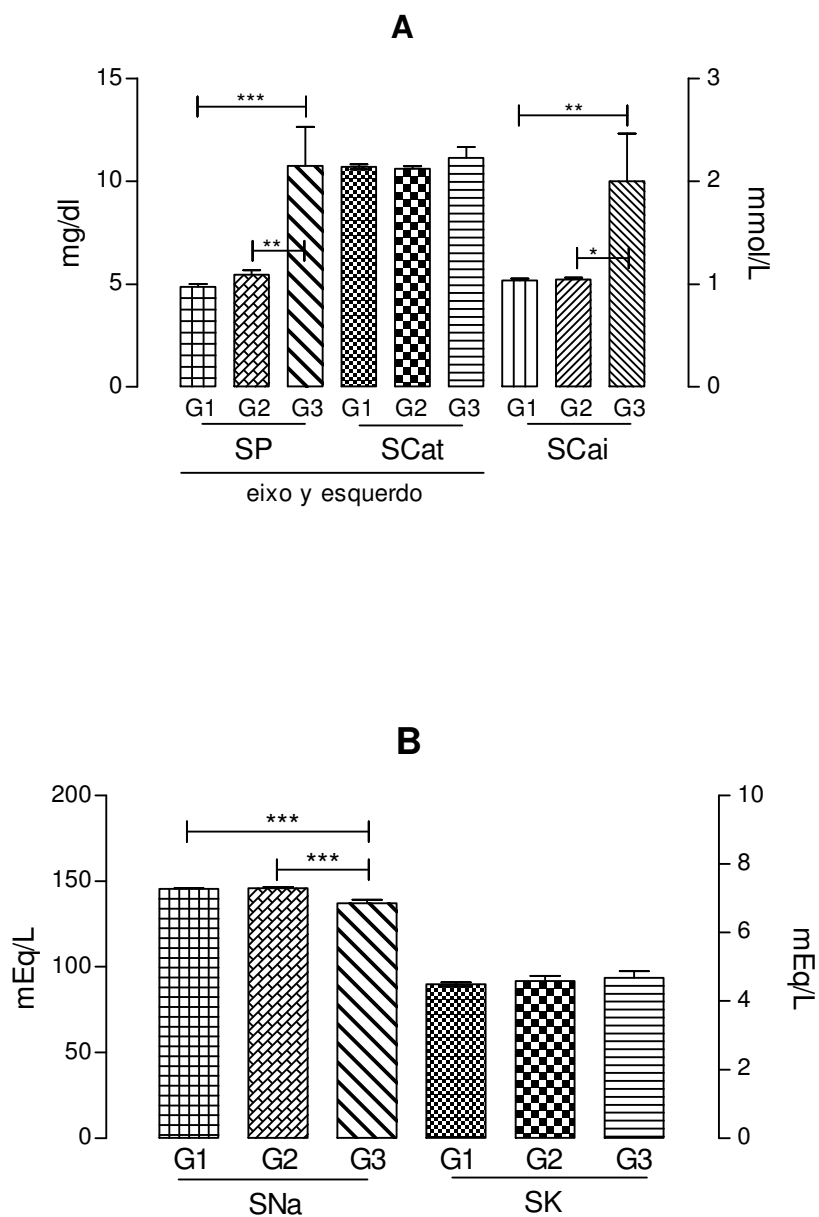


Figura 2 – Representações gráficas das médias (colunas) e respectivos erros padrões (barras verticais nos topos das colunas) e dos resultados das análises estatísticas de parâmetros relacionados às concentrações séricas de: **A** - fósforo (SP), cálcio total (SCat) e cálcio iônico (SCai), e **B** - sódio (SNa) e potássio (SK), avaliados em cães normais (G1), cães com DRC E1-2 (G2) e cães com DRC E3-4 (G3). As diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos grupos, para cada parâmetro, estão assinaladas por barras horizontais encimadas pelo indicativo de probabilidade (* P de 0,01 a 0,05; ** P de 0,001 a 0,01; *** P<0,001). UNESP - Jaboticabal, 2009.

A média dos percentuais de cálcio iônico sérico em relação ao cálcio total sérico do grupo DRC E3-4 foi significativamente menor que as demais. As análises dos resultados das razões SCai/P e SCat/P revelaram que os dois parâmetros tiveram o mesmo comportamento. As médias do grupo DRC E3-4 foram significativamente menores do que as médias dos grupos controle e DRC E1-2. Quanto à razão SNa/K, a média do grupo DRC E3-4 foi significativamente menor do que a obtida no grupo controle (Tabela 3 e Figura 3).

Tabela 3 - Médias, desvios padrões e dados estatísticos do percentual de cálcio iônico em relação ao cálcio total sérico (SCai/Cat) e das razões séricas de cálcio total/fósforo (SCat/P), cálcio iônico/fósforo (SCai/P) e sódio/potássio (SNa/K) e de cães saudáveis (G1) e de cães com doença renal crônica em estágio 1 ou 2 (G2) e em estágio 3 ou 4 (G3). UNESP - Jaboticabal, 2009.

Variáveis analisadas	grupos	média ± DP	ANOVA P	teste de Tukey		
				comparações		IC
SCai/Cat (%)	G1	39,11±6,03	0,0134	G1 vs G2	ns	-0,15 a 0,11
	G2	39,64±4,02		G1 vs G3	*	0,03 a 0,32
	G3	33,26±7,93		G2 vs G3	*	0,02 a 0,37
SCai/P	G1	0,86±0,25	<0,0001	G1 vs G2	ns	-0,40 a 0,54
	G2	0,79±0,16		G1 vs G3	***	0,66 a 1,60
	G3	0,46±0,38		G2 vs G3	***	0,48 a 1,63
SCat/P	G1	2,22±0,67	<0,0001	G1 vs G2	ns	-0,22 a 0,40
	G2	1,97±0,28		G1 vs G3	***	0,27 a 0,84
	G3	1,55±1,05		G2 vs G3	**	0,11 a 0,82
SNa/K	G1	32,61±2,82	0,0445	G1 vs G2	ns	-0,08 a 0,11
	G2	32,19±3,54		G1 vs G3	*	0,01 a 0,18
	G3	30,07±5,24		G2 vs G3	ns	-0,03 a 0,19

ns = não significativo (P>0,05), * significativo (P entre 0,01 e 0,05), ** muito significativo (P entre 0,001 e 0,01), *** extremamente significativo (P< 0,001).

IC = intervalo de confiança para as diferenças das médias (95%).

O estágio da doença renal crônica está de acordo com o estabelecido pela International Renal Interest Society (IRIS 2006 staging CKD).

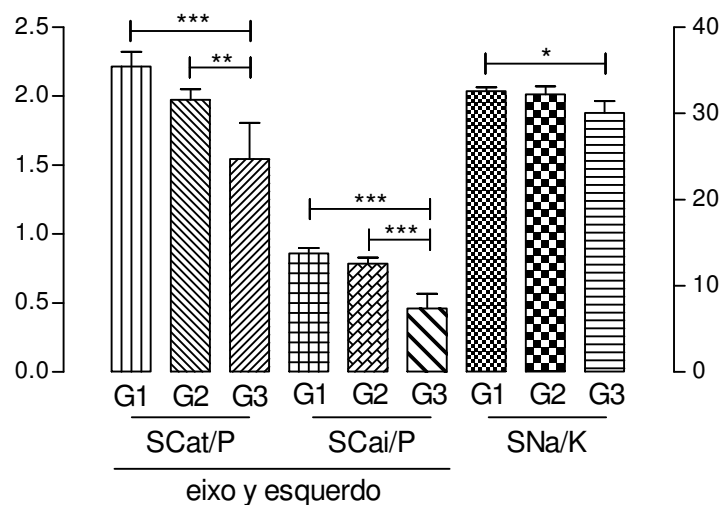


Figura 3 – Representações gráficas das médias (colunas) e respectivos erros padrões (barras nos topos das colunas) e dos resultados das análises estatísticas dos valores da razão cálcio total/fósforo sérico (SCat/P) razão cálcio iônico/fósforo séricos (SCai/P) e razão sódio/potássio séricos em cães normais (G1), cães com DRC E1-2 (G2) e cães com DRC E3-4 (G3). As diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos grupos, para cada parâmetro, estão assinaladas por barras horizontais encimadas pelo indicativo de probabilidade (* P de 0,01 a 0,05; ** P de 0,001 a 0,01; *** P<0,001). UNESP - Jaboticabal, 2009.

A quantidade de cálcio iônico filtrada pelos glomérulos foi significativamente menor nos cães com DRC, mas não houve diferença significativa entre os grupos DRC E1-2 e DRC E3-4. A excreção fracionada de cálcio foi significativamente maior nos dois grupos com DRC e, comparados os dois, foi significativamente maior no DCR E3-4. Contudo, a quantidade de cálcio excretado na urina não diferiu significativamente entre os grupos, embora a média de CaEx dos DRC E3-4 foi maior do que as outras (Tabela 4 e Figura 4).

Tabela 4 - Médias, desvios padrões e dados estatísticos da carga filtrada de cálcio iônico (CFCai), excreção fracionada de cálcio (EFCa) e cálcio excretado na urina (CaiEx) de cães saudáveis (G1) e de cães com doença renal crônica em estágio 1 ou 2 (G2) e em estágio 3 ou 4 (G3). UNESP - Jaboticabal, 2009.

Variáveis analisadas	grupos	média ± DP	ANOVA P	teste de Tukey		
				comparações		IC
CFCai (µg/min/kg)	G1	126,40±41,40	<0,0001	G1 vs G2	***	0,34 a 0,85
	G2	71,32±25,35		G1 vs G3	***	0,62 a 1,38
	G3	46,62±16,26		G2 vs G3	ns	-0,01 a 0,82
EFCa (%)	G1	1,21±0,55	<0,0001	G1 vs G2	*	-1,20 a -0,01
	G2	2,70±2,41		G1 vs G3	***	-3,43 a -2,06
	G3	38,49±41,64		G2 vs G3	***	-2,95 a -1,34
CaiEx (µg/min/kg)	G1	1,47±0,71	0,0891	G1 vs G2	ns	-0,41 a 0,39
	G2	1,54±0,83		G1 vs G3	ns	-1,14 a 0,05
	G3	2,50±1,14		G2 vs G3	ns	-1,20 a 0,12

ns = não significativo ($P > 0,05$), * significativo (P entre 0,01 e 0,05), ** muito significativo (P entre 0,001 e 0,01), *** extremamente significativo ($P < 0,001$).

IC = intervalo de confiança para as diferenças das médias (95%).

O estágio da doença renal crônica está de acordo com o estabelecido pela International Renal Interest Society (IRIS 2006 staging CKD).

A carga filtrada de fósforo dos cães com DRC foi significativamente menor do que a dos cães normais. A EFP do grupo DRC E3-4 foi significativamente maior do que as médias dos grupos controle e DRC E1-2. Contudo, as médias de PEx dos três grupos não diferiram significativamente entre si (Tabela 5 e Figura 4).

Tabela 5 - Médias, desvios padrões e dados estatísticos da carga filtrada de fósforo (CFP), excreção fracionada de fósforo (EFP) e fósforo excretado na urina (PEx) de cães saudáveis (G1) e de cães com doença renal crônica em estágio 1 ou 2 (G2) e em estágio 3 ou 4 (G3). UNESP - Jaboticabal, 2009.

Variáveis analisadas	grupos	média ± DP	ANOVA P	teste de Tukey	
				comparações	IC
CFP (µg/min/kg)	G1	148,1±46,91	<0,0001	G1 vs G2	** 0,17 a 0,80
	G2	97,67±49,91		G1 vs G3	*** 0,37 a 1,31
	G3	63,36±21,40		G2 vs G3	ns -0,16 a 0,87
EFP (%)	G1	9,42±4,99	<0,0001	G1 vs G2	ns -0,98 a 0,07
	G2	14,70±7,83		G1 vs G3	*** -1,59 a -0,60
	G3	28,15±17,79		G2 vs G3	* -1,25 a -0,04
PEx (µg/min/kg)	G1	12,94±6,26	0,9879	G1 vs G2	ns -0,44 a 0,49
	G2	12,43±7,15		G1 vs G3	ns -0,69 a 0,67
	G3	13,60±7,97		G2 vs G3	ns -0,79 a 0,71

ns = não significativo ($P > 0,05$), * significativo (P entre 0,01 e 0,05), ** muito significativo (P entre 0,001 e 0,01), *** extremamente significativo ($P < 0,001$).

IC = intervalo de confiança para as diferenças das médias (95%).

O estágio da doença renal crônica está de acordo com o estabelecido pela International Renal Interest Society (IRIS 2006 staging CKD).

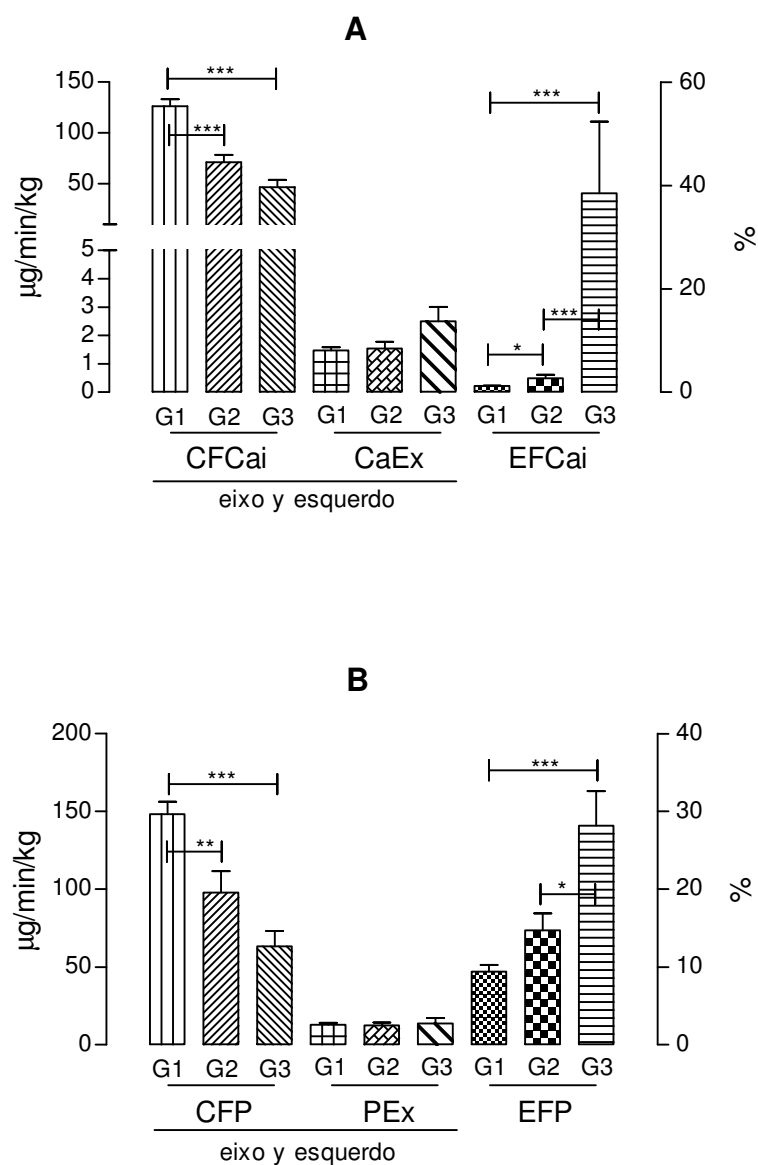


Figura 4 – Representações gráficas das médias (colunas) e respectivos erros padrões (barras nos topos das colunas) e dos resultados das análises estatísticas de parâmetros relacionados à filtração, reabsorção e excreção renal de eletrólitos, avaliados em cães normais (G1), cães com DRC E1-2 (G2) e cães com DRC E3-4 (G3). **A** – carga filtrada de cálcio iônico (CFCai), cálcio iônico excretado (CaiEx) e excreção fracionada de cálcio iônico (EFCai). **B** - carga filtrada de fósforo (CFP), fósforo excretado (PEx) e excreção fracionada de fósforo (EFP). As diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos grupos, para cada parâmetro, estão assinaladas por barras horizontais encimadas pelo indicativo de probabilidade (* P de 0,01 a 0,05; ** P de 0,001 a 0,01; *** P<0,001). UNESP - Jaboticabal, 2009.

As médias de carga filtrada de sódio dos cães com DRC foram significativamente menores do que a do grupo controle e também diferiram entre si, sendo significativamente menor a média do grupo DRC E3-4. A média de excreção fracionada de sódio do grupo DRC E3-4 foi significativamente maior que as dos animais normais e as dos DRC E1-2 que, por sua vez foi menor que a do grupo controle. As médias das quantidades de sódio excretadas na urina não diferiram significativamente entre si (Tabela 6 e Figura 5).

Tabela 6 - Médias, desvios padrões e dados estatísticos da carga filtrada de sódio (CFNa), excreção fracionada de sódio (EFNa) e sódio excretado na urina (NaEx) de cães sadios (G1) e de cães com doença renal crônica em estágio 1 ou 2 (G2) e em estágio 3 ou 4 (G3). UNESP - Jaboticabal, 2009.

Variáveis analisadas	grupos	média ± DP	ANOVA P	teste de Tukey	
				comparações	IC
CFNa (μ Eq/min/kg)	G1	4408±1230	<0,0001	G1 vs G2	*** 0,37 a 0,85
	G2	2534±1035		G1 vs G3	*** 0,71 a 1,42
	G3	1514±404		G2 vs G3	* 0,07 a 0,85
EFNa (%)	G1	0,30±0,09	<0,0001	G1 vs G2	* -1,18 a -0,13
	G2	0,62±0,44		G1 vs G3	*** -2,68 a -1,63
	G3	4,79±8,20		G2 vs G3	*** -2,14 a -0,85
NaEx (μ Eq/min/kg)	G1	12,64±4,44	0,7036	G1 vs G2	ns -0,35 a 0,24
	G2	13,91±6,15		G1 vs G3	ns -0,32 a 0,56
	G3	10,75±2,18		G2 vs G3	ns -0,32 a 0,66

ns = não significativo ($P > 0,05$), * significativo (P entre 0,01 e 0,05), ** muito significativo (P entre 0,001 e 0,01), *** extremamente significativo ($P < 0,001$).

IC = intervalo de confiança para as diferenças das médias (95%).

O estágio da doença renal crônica está de acordo com o estabelecido pela International Renal Interest Society (IRIS 2006 staging CKD).

As médias de carga filtrada de potássio dos cães com DRC foram significativamente menores do que a do grupo controle e também diferiram significativamente entre si, sendo menor a média do grupo DRC E3-4. A média de excreção fracionada de potássio do grupo DRC E3-4 foi significativamente maior que as dos animais normais e as dos DRC E1-2 que, por sua vez foi menor que a do grupo controle. As médias das quantidades de potássio excretadas na urina não diferiram significativamente entre si (Tabela 7 e Figura 5).

Tabela 7 - Médias, desvios padrões e dados estatísticos da carga filtrada de potássio (CFK), excreção fracionada de potássio (EFK) e potássio excretado na urina (KEx) de cães saudáveis (G1) e de cães com doença renal crônica em estágio 1 ou 2 (G2) e em estágio 3 ou 4 (G3). UNESP - Jaboticabal, 2009.

variáveis analisadas	grupos	média ± DP	ANOVA P	teste de Tukey	
				comparações	IC
CFK (μ Eq/min/kg)	G1	134,80±33,48	<0,0001	G1 vs G2	*** 0,37 a 0,81
	G2	78,27±29,51		G1 vs G3	*** 0,67 a 1,32
	G3	49,68±12,23		G2 vs G3	* 0,05 a 0,77
EFK (%)	G1	10,51±4,15	<0,0001	G1 vs G2	* -0,98 a -0,11
	G2	18,88±12,32		G1 vs G3	*** -1,80 a -0,92
	G3	52,36±43,24		G2 vs G3	** -1,35 a -0,28
KEx (μ Eq/min/kg)	G1	13,78±5,55	0,2536	G1 vs G2	ns -0,28 a 0,37
	G2	12,75±4,25		G1 vs G3	ns -0,15 a 0,82
	G3	9,18±2,03		G2 vs G3	ns -0,25 a 0,83

ns = não significativo ($P > 0,05$), * significativo (P entre 0,01 e 0,05), ** muito significativo (P entre 0,001 e 0,01), *** extremamente significativo ($P < 0,001$).

IC = intervalo de confiança para as diferenças das médias (95%).

O estágio da doença renal crônica está de acordo com o estabelecido pela International Renal Interest Society (IRIS 2006 staging CKD).

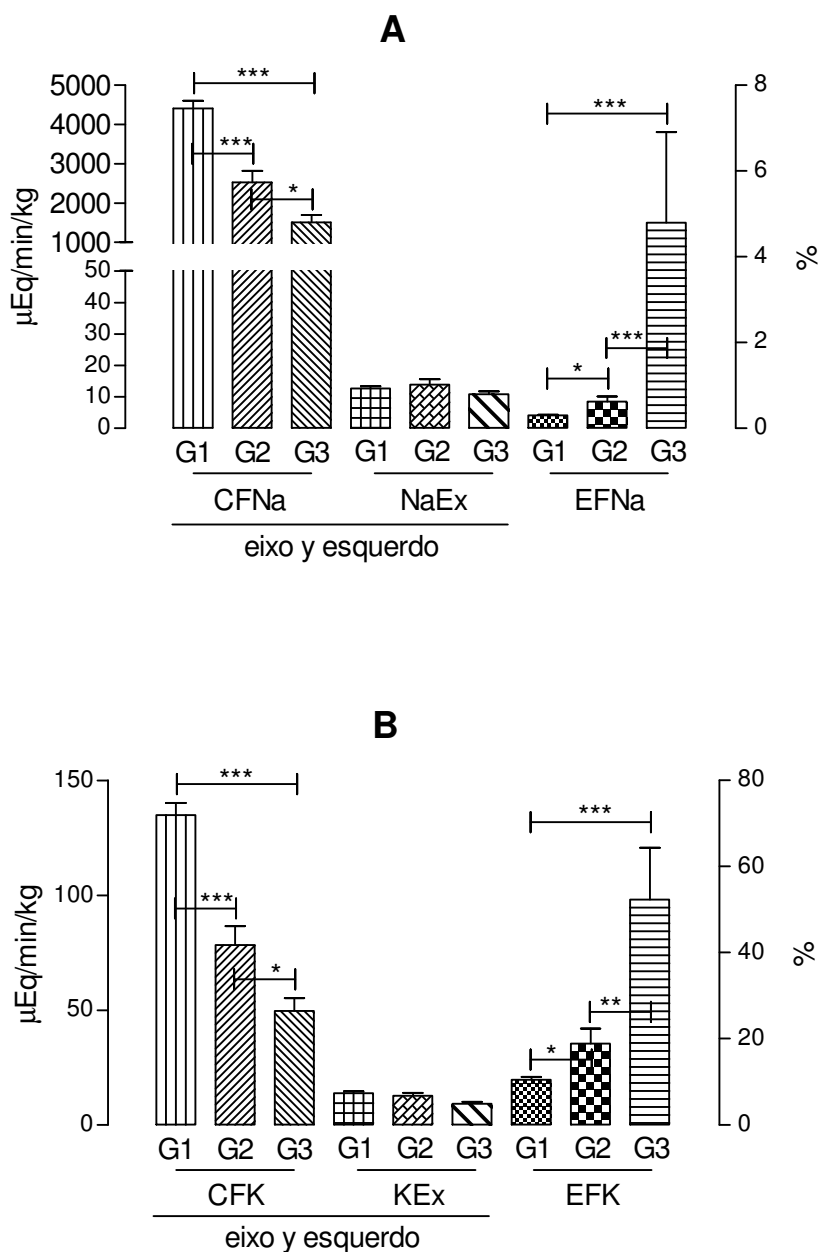


Figura 5 – Representações gráficas das médias (colunas) e respectivos erros padrões (barras nos topos das colunas) e dos resultados das análises estatísticas de parâmetros relacionados à filtração, reabsorção e excreção renal de eletrólitos, avaliados em cães normais (G1), cães com DRC E1-2 (G2) e cães com DRC E3-4 (G3). **A** – carga filtrada de sódio (CFNa), sódio excretado (NaEx) e excreção fracionada de sódio (EFNa). **B** - carga filtrada de potássio (CFK), potássio excretado (KEx) e excreção fracionada de potássio (EFK). As diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos grupos, para cada parâmetro, estão assinaladas por barras horizontais encimadas pelo indicativo de probabilidade (* P de 0,01 a 0,05; ** P de 0,001 a 0,01; *** P<0,001). UNESP - Jaboticabal, 2009.

4. DISCUSSÃO

Os cães do presente estudo que compuseram o grupo DRC E3-4 (grupo G3), apresentaram aumentos séricos de creatinina significativamente maiores que o grupo de cães DRC 1-2, (grupo G2), e que os cães normais, do grupo G1. Os resultados obtidos em animais doentes renais crônicos indicam comprometimento de mais do 75 % da função renal (FINCO & DUNCAN, 1976). Carneiro (2002), compara valores de creatinina em animais normais como em pacientes com insuficiência renal crônica, verificando que estes últimos apresentam valores elevados de creatinina.

Pacientes com insuficiência renal crônica apresentam poliúria como consequência da perda da capacidade de conservar água (FINCO, 1995). Em cães a presença de poliúria com polidipsia compensatória está entre as primeiras manifestações clínicas de IRC (RUBIN, 1997). Os grupos de cães com doença renal crônica produziram quantidades de urina significativamente maiores do que os cães normais. Afirmando que a poliúria ocorre quando dois terços da capacidade funcional de ambos os rins encontra-se prejudicada (POLZIN & OSBORNE, 1995).

Os cães normais apresentaram valores de U-P/C significativamente menores do que os grupos de animais com doença renal crônica, os valores do grupo G3, DRC E3-4 foi também significativamente maior do que a dos cães DRC E1-2, grupo G2. A intensidade da proteinúria foi modificada tanto pela existência da doença como pelo estadiamento da DRC. A proteinúria persistente de origem

renal é um importante marcador de enfermidade renal crônica em cães e gatos. Um estudo desenvolvido em cães por Grauer et al (1985), demonstra que valores de UP/C normais estão entre 0,2 a 0,3 ou menos. Proteinúria persistente com valores de UP/C entre 0,4 e 0,5 em cães e gatos, quando descartada proteinúria pré-renal ou pós-renal, é considerada como um sinal de doença renal crônica glomerular ou túbulo-intersticial. Já UP/C maiores de 2,0 são fortemente sugestivos de enfermidade glomerular (GRAUER, 2007). No entanto, para alguns autores, valores de UP/C menores de 0,5 são considerados normais em cães e gatos (LESS, 2004). Por outro lado, segundo Newman et al (2000), parece haver correlação entre o excesso de proteína no filtrado, resultante de lesão glomerular, e o estímulo inicial para a inflamação intersticial e suas conseqüências. Estudos em pacientes humanos com proteinúria sugestiva de enfermidade renal sugerem que a mesma está relacionada com a progressão da doença (GRAUER 2007).

Os achados anteriormente descritos, que permitiram a caracterização das condições dos animais estudados, foram confirmados pelo clearance de creatinina. Os valores de Ccr foram significativamente menores para os animais doentes que para os animais do grupo controle, os animais do grupo G3 com maior comprometimento renal, apresentaram médias de Ccr significativamente menores que as dos demais grupos de animais. Bovée & Joice (1979), consideraram que para propósitos clínicos a obtenção de valores de Ccr é suficiente para indicar o comprometimento da função glomerular, como foi confirmado em estudo em cães realizado nos Laboratórios do GPNUV, por Carneiro (2002). Os valores de Ccr de pacientes com insuficiência renal crônica naturalmente adquirida são substancialmente menores que aqueles dos cães com função renal normal.

Em relação às concentrações séricas de cálcio total, os três grupos de animais não apresentaram diferenças entre si, no entanto a concentração sérica de cálcio iônico do grupo de animais G3 foi significativamente maior que as dos demais grupos. Estes achados diferiram dos resultados obtidos por Kojika et al (2006), em que a concentração sérica de Cai foi significativamente inferior no grupo de cães com IRC que no grupo de cães normais. Conforme descrito pela mesma autora, uma explicação poderia ser devido ao fato de que a concentração sérica de Cai pode ser influenciada por diferentes estados dentre os quais são destacados a acidose e alcalose metabólica, sem desenvolver alterações na

concentração sérica de cálcio total. A concentração de cálcio iônico em cães com insuficiência renal crônica varia amplamente da concentração de cálcio total mostrando a importância de determinar a fração biologicamente ativa do cálcio (KOJIKI et al.2006). A dosagem de Cai tem se mostrado superior a mensuração de Cat do soro em várias condições, em especial em casos de hiperparatiroidismo, doença renal, hipo e hiperproteinemia, entre outros (SCHENK & CHEW 2005). Em estudo feito por Giovaninni (2003), foi evidenciado em gatos com IRC, aumentos na concentração sérica de Cai, como neste estudo, já os valores séricos de cálcio total observados nos gatos com IRC não diferiram daqueles observados no grupo controle. O autor descreve a possibilidade de que para a espécie felina a distribuição das frações de cálcio possa ocorrer de forma diferente, principalmente em relação à fração de cálcio ionizado. A mesma explicação poderia ser adotada para os cães do presente estudo. Bienzle et al (1993), também não observou diferenças nas concentração de cálcio total no seu grupo de cães estudados.

Nossos resultados revelaram concentrações séricas de cálcio iônico e fósforo aumentadas para o grupo de animais G3, outrossim, como descrito por Martinez-Maldonado et al (1992), o estímulo para aumentar a secreção de paratormônio no insuficiente renal, pode ser a diminuição da concentração sérica de cálcio, que acompanha a hiperfosfatemia. Importante resaltar que os autores não levaram em conta valores de concentração de Cai.

A excreção do íon fosfato diminui com a redução da TFG (POLZIN & OSBORNE, 1995; BROWN et al, 1997; ZATZ, 2000). A concentração sérica de fosfato do grupo G3 foi significativamente maior que para as dos demais cães. Como descrito por Barber & Elliot (1998), animais em estágio avançado de doença renal apresentam concentrações elevadas de fósforo pela incapacidade de excreção dos rins quando diminui a TFG. Kojika et al (2006), detectou hiperfosfatemia em 92% dos cães do grupo com IRC.

Pacientes com insuficiência renal crônica sofrem alterações importantes que comprometem a homeostase do sódio (SILVA 2002). A concentração sérica de sódio do grupo de animais G3 foi significativamente menor que a dos de mais grupos. Em estudo feito por Toto & Seldin (1992), animais com IRC com perda severa de sódio apresentam lesão renal caracteristicamente túbulo-intersticial crônica, mas pacientes com lesões predominantemente glomerulares apresentam

a forma suave de perda de sódio. Segundo FROMMER & KRUTZMAN (1984) a perda da capacidade de manter o balanço de sódio na IRC ocorre quando a TFG cai para menos do que 10% do valor normal. Silva (2002) observou concentrações séricas de sódio em animais insuficientes renais crônicos significativamente menores em relação aos animais normais.

No entanto as concentrações séricas de potássio dos três grupos não apresentaram diferenças significativas, isso em parte, pode ser atribuído ao fato de que em estágios tardios da IRC os mecanismos tubulares compensatórios são capazes de manter a homeostase do potássio (CHEW & DIBARTOLLA, 1992). Entretanto, valores séricos normais de potássio não excluem a possibilidade de déficit orgânico de potássio, uma vez que gatos com insuficiência renal crônica normocalêmicos apresentavam valores diminuídos de potássio muscular quando comparados com gatos sadios (GIOVANINNI 2003). O mesmo autor não observou diferenças significativas entre gatos sadios e gatos com doença renal crônica para os valores de potássio.

A média dos percentuais séricos de Cai em relação ao Cat do grupo G3 foi significativamente menor que as demais. Segundo Polzin & Osborne (1995), animais em estágios avançados de IRC apresentam alteração na reabsorção tubular de cálcio. Apesar da concentração total de cálcio tender a refletir o Cai no sangue, esta relação se perde com frequência nos casos de IR (CHEW & NAGODE, 1990). Em estudo feito por Schenck & Chew (2005), houve discordância de 55% da predição de Cai a partir do Cat em cães com IRC e a hipocalcemia foi mais freqüente em cães com IRC do que em outras doenças.

O grupo de animais G3 apresentou médias significativamente menores que as médias dos outros grupos em quanto a relação SCai/P e SCat/P. Isso pode ser em parte por que durante as fases tardias de IRC muitos distúrbios podem ser observados, incluindo perturbações do equilíbrio do cálcio e fósforo (KOJIKI et al. 2006). No mesmo estudo, diferindo do nosso, foi observado correlação negativa entre Cai e concentração de fósforo, fato que, parcialmente, pode sugerir que a hiperfosfatemia poderia contribuir para o aumento da concentração de complexos de cálcio e, por conseguinte, alteração na concentração de Cai. Além da hiperfosfatemia, outros fatores como a acidose e outros compostos presentes em pacientes em estado urêmico podem alterar a concentração de Cai, contribuindo para a formação de complexos com cálcio (KOJIKI et al. 2006). Em nosso estudo

animais do grupo G3 apresentaram aumento das concentrações séricas de Cálcio e fósforo, e a correlação de estes se mostrou alterada em animais do grupo G3. A alteração no metabolismo do cálcio e fósforo pode ocasionar precipitação de fosfato de cálcio em tecidos moles, que também ocorre no próprio tecido renal, desenvolvendo nefrocalcinose. Como resultado disso, ocorre a destruição do parênquima, agravando ainda mais o quadro de IRC (ZATZ, 2000).

As concentrações séricas de sódio e potássio são mantidas no organismo dentro de estreita variação e para a manutenção de sua homeostase, grande parte de sódio e potássio filtrado são reabsorvidos (MORAIS & CHEW, 1992). Em nossos achados foi observado que a relação da concentração sérica de sódio e potássio do grupo G3 foi significativamente menor que a relação do grupo controle. É indicado, para a avaliação da função renal, dosar concentrações séricas de sódio e potássio, contudo, a capacidade reguladora dos organismos vivos faz com que as alterações séricas só ocorram tardiamente (CARNEIRO, 2002). Além disso, o mecanismo tubular compensatório é capaz de manter a homeostase de sódio e potássio até estágios tardios de IRC (CHEW & DIBARTOLA, 1992). Por outro lado, o aumento na ingestão de potássio provoca elevação temporária da concentração sérica tendo como resultado maior quantidade de potássio nas células tubulares, acontecendo um processo de troca passiva por cloreto de sódio. A redução de massa renal, proporciona mecanismos adaptativos ao rim de acordo com a necessidade de taxa de transporte de sódio e potássio (BROBST, 1986).

O grau com que os solutos aparecem na urina varia de acordo com a necessidade de manutenção da homeostase hídrica e eletrolítica do organismo (CARNEIRO, 2002).

Os cães com DRC apresentaram diminuição da carga filtrada de eletrólitos o que foi compensado por aumento da excreção fracionada. Isto, de igual forma, foi observado por Buranakarl et al. (2007) evidenciando em cães, que a EFe (Na, K, Cl e Mg) foi mais elevada nos azotêmicos. Quase todos os cães com alteração renal, de moderada a severa apresentavam valores anormais na excreção destes eletrólitos. No mesmo estudo, observaram correlação entre creatinina no soro e EFe, sugerindo que a EFe possa ser um bom indicador de grau de redução da TFG. Quanto mais alta a EFe mais defeituoso é o transporte das células tubulares renais, especialmente no túbulo proximal (FINCO, 1995). Os valores da EF dos

íons podem permanecer inalterados em animais doentes quando ocorre decréscimo na TFG e no fluxo plasmático renal (ALLEN et al. 1987). Também, o aumento da EFe será a resposta a uma diminuição na TFG, indicando o comprometimento na homeostase de eletrólitos (BURANAKARL et al. 2007). Além, a estimacão da EFe através da urina, pode, muitas vezes, ser importante no monitoramento da doença ou de uma condicão particular (McCaw et al. 1989).

Em relacão aos indicadores da funçao renal referentes ao sódio e potássio é de importância salientar que aumentos na EF de sódio e potássio são largamente influenciados por fatores que alteram a hemodinâmica renal e a velocidade do fluxo tubular (BROWN 1994; KING 1994; FINCO 1991). Nas alteraçoes renais, mecanismos compensatórios elevam o fluxo sanguíneo renal (GUYTON, 1981). Em individuos normais é possível manter o equilíbrio do sódio e do potássio independente da ingestão dietética, essa capacidade reguladora também é mantida até estágios finais da IRC (POLZIN et al., 1982). Em nosso estudo animais do grupo G3 com lesões renais mais severas, apresentaram alteraçao nos indicadores de excreção renal dos eletrólitos estudados, concordando com CARNEIRO (2002). A avaliação de parâmetros relacionados ao sódio e potássio pode ser útil na investigação da funçao renal. Como descrito por Zats (2000), na IRC, a diminuição da TFG resulta em diminuição da carga de sódio e potássio filtrados, para manter o balanço os túbulos diminuem sua absorção, resultando em aumento da excreção fracionada.

A respeito dos indicadores da participação renal referentes ao cálcio e ao fósforo, foi evidenciada alteraçao da excreção renal em cães do grupo G3. A hiperfosfatemia poderia estimular a secreção de paratormônio e, como consequência, o animal entraria num quadro de hiperparatireoidismo secundário renal (POLZIN & OSBORNE, 1995; BROWN et al, 1997; ZATZ, 2000).

Os animais dos diferentes grupos estudados não apresentaram alteraçoes na excreção urinária de cada eletrólito, nenhum animal do estudo encontrava-se em estado crítico, apesar dos animais do grupo G3 terem um maior comprometimento da funcionalidade renal em relacão aos outros grupos, estes estavam compensados. Um mecanismo complexo que regula a homeostase em pacientes com IRC consegue manter o balanço hidroeletrólítico na maioria deles (BRICKER, 1982). A capacidade reguladora dos eletrólitos é mantida até os estágios finais de IRC (POLZIN et al. 1982). Em estudo, Bovee (1991), mostrou

que animais com IRC moderada e compensados são capazes de adaptarem-se a vários tipos de dieta e alterações nos solutos, no entanto, nestes pacientes a capacidade funcional de reserva está perdida e apresentam dificuldade em responder ao estresse fisiológico ou patológico podendo ocorrer crises urêmicas. Conforme descrito por Mccaw et al (1989), o rim tem a capacidade de se adaptar à perda de néfrons, aumentando a taxa de excreção renal exercida pelos néfrons funcionais. Entretanto, o grau com que os solutos aparecem na urina varia de acordo com a necessidade de manutenção da homeostase hídrica e eletrolítica do organismo (CARNEIRO, 2002).

CONCLUSÕES

O presente estudo permite concluir que:

- Os mecanismos compensatórios renais observados na doença renal crônica são suficientes para manter a homeostase de Ca, Na, P e K pelo menos durante os estágios iniciais.
- A avaliação da excreção renal de Ca, P, Na, e K pode evidenciar déficit da função renal mesmo nos estágios iniciais da doença renal crônica.
- Os indicadores da excreção renal de Ca, P, Na, e K podem ser empregados como meio para diagnóstico precoce de insuficiência renal.

REFERÊNCIAS

ALLEN, T.A.; JAENKE, R.S.; FETTMAN, M.J. A technique for estimating progression of chronic renal failure in the dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 190, n. 7, p. 866-868, 1987.

BARBER, P. J.; ELLIOTT, J. Evaluación de la Función Paratireoidea en la Insuficiencia Renal. In: BAINBRIDGE, J.; ELLIOTT, J (Eds). **Manual de Nefrologia y Urologia en Pequeños Animales**. Barcelona: Romanya/Valls, S.A., 1999. cap. 10, p.151-60.

BARBER, P. J.; ELLIOTT, J. Feline chronic renal failure: Calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992-1995. **Journal of Small Animal Practice**. v. 39, p. 111-116, 1998.

BARBER, P. J.; TORRANCE, A. G.; ELLIOTT, J. Secondary Renal Hyperparathyroidism in the cat: prevalence and pathogenesis. **Proceedings of the British Small animal Veterinary Association Congress**. p. 50, 1994.

BERLINER R.W.; GIEBISCH G.J. Renal tubular secretion of potassium in the normal dog. Milestones in nephrology. **Journal of the American Society of Nephrology**. v. 9, n. 7, p. 1341-5, 1998.

BERNDT, T.J.; KNOX, F.G. Renal Regulation of Phosphate Excretion. In: SELDIN, D. W.; GIEBISCH, G. **The kidney: physiology and pathophysiology**. 2.ed. New York: Raven Press, 1992. p.2511-32.

BIENZLE, D.; JACOBS, R.M.; LUMSDEN, J.H. Relationship of serum total calcium to serum albumin in dogs, cats, horses and cattle. **Canadian Veterinary Journal**. v. 34, p. 360-364, 1993.

BOVEÉ, K.C. Influence of dietary protein on renal function in dogs. Diet and renal failure, **Journal of Nutrition**. v.121, p. S128-39, 1991.

BOVÉE, K.C.; JOICE B.A. Clinical evaluation of glomerular function: 24-Hour creatinine clearance. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 174, n.5, p. 488-491, 1979.

BRICKER, N.S. Sodium homeostasis in chronic renal disease. **Kidney International**. v.21, p. 886-897, 1982.

BROBST, D. Review of the pathophysiology of alterations in potassium homeostasis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 188, n. 9, p. 1019 - 1025, 1986.

BROWN, S.A. Evaluation of a single injection method for estimating glomerular filtration rate in dogs with reduced renal function. **American Journal of Veterinary Research**. v.55, n.10, p.1470-1472, 1994.

BROWN, S. A.; CROWELL, W. A.; BROWN, C. A.; BARSANTI, J. A.; FINCO, D. R. Pathophysiology and Management of Progressive Renal Disease. **The Veterinary Journal**., v. 154, p. 93-109, 1997.

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. **Veterinary Research Communications**. v. 31, p. 245–257, 2007.

BURRIT, M. F.; PIERIDES, A. M.; OFFORD, K. P. Comparative Studies of Total and Ionized serum calcium values in normal subjects and patients with renal disorders. **Mayo Clinical Proceedings**. v. 55, p. 606-13, 1980.

CARNEIRO R.S. **Contribuição ao estudo do clearance de creatinina e da excreção fracionada de sódio, potássio e ureia e determinação de valores de referencia de indicadores de função renal em cães**. 2002. Dissertação de mestrado em medicina veterinária – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal 2002.

CHEW, D.J.; DIBARTOLA, S.P. Diagnóstico e fisiopatologia da molestia renal. In: ETTINGER S.J. (Ed.). **Tratado de medicina interna veterinária: moléstias do cão e gato**. 3. Ed. São Paulo: Manole, 1992. v.4, c. 107, p. 1975-2046.

CHEW, D. J.; NAGODE, L. A. Renal Secondary Hyperparathyroidism. **Proceedings of the 4th annual meeting of the Society of Comparative endocrinology**. Washington DC: American College of Veterinary Internal Medicine, p. 17, 1990.

FAVUS, M.J.; LANGMAN, C.B. Evidence for calcium-dependent control of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ production by rat kidney proximal tubules. **Journal of Biological Chemistry**. v. 261, p 24, 1986.

FINCO, D. R. Evaluation of Renal Functions. In: OSBORNE, C.A.; FINCO, D.R. **Canine and Feline Nephrology and Urology**. Baltimore: Williams e Wilkins, 1995, v.7, p. 216-29.

FINCO, D. R. Exogenous creatinine clearance as a measure of glomerular filtration rate in dogs with reduced renal mass. **American Journal of Veterinary Research**. v 52. n. 7, p. 1029-1032, 1991.

FINCO, D.R.; DUNCAN, J.R. Evaluation of blood urea nitrogen and serum creatinine concentrations as indicators of renal dysfunction: a study of 111 cases and a review of related literature. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 68, n. 7, p. 593-601, 1976.

FROMMER, J.P.; KURTZMAN, N.A. Water and electrolyte abnormalities in chronic renal failure. In: EKNOYAN, G.; KNOCHEL, J.P. (Ed). **The systemic consequences of renal failure**. Orlando: Grune e Stratton, 1984. P 405 – 420.

GIOVANINNI, L.H. **Avaliação do cálcio sérico e ionizado em gatos saudáveis e em gatos com insuficiência renal crônica**. Dissertação de mestrado em medicina veterinária – Faculdade de medicina veterinária e zootecnia da universidade de São Paulo. 2003

GLEADHILL, A.; MITCHELL, A. R. Medición Clínica de la Función Renal. In: **Manual de Nefrologia y Urologia en Pequeños Animales**. Barcelona: Romanya/Valls, S.A., 1999. cap. 9, p. 137-48.

GRAUER, G. F.; THOMAS, C. B.; EICKER, S. W.. Estimation of quantitative proteinuria in the dog, using the urine protein-to-creatinine ratio from a random, voided sample. **American Journal of Veterinary Research**. v. 46, n.10, p. 2116-2119, 1985.

GRAUER, G.F. Measurement, Interpretation, and Implications of Proteinuria and Albuminuria **Veterinary Clinics of North American Small Animal Practice**. v. 37, p.283 - 295, 2007.

GUYTON, A.C. Regulação do volume e dos constituintes dos líquidos orgânicos. In: **Fisiologia Humana**. 5 ed. Rio de Janeiro: Interamericana. 1981, c.18, p. 190-200.

KING, C. Practical use of urinary use fractionnal excretion. **Journal of Equine Veterinary Science**. v.14, n.9, p.464-468, 1994.

KNOCHEL, J.P. The Clinical and Physiological Implications of Phosphorus Deficiency. In: SELDIN, D. W.; GIEBISCH, G. **The kidney: physiology and pathophysiology**. 2.ed. New York: Raven Press, 1992. p.2533-62.

KOJIKI, M.M.; LUSTOZA, M.D.; NOTOMI, M. K.; WIRTHL, V. B.; Et al. Serum ionized calcium in dogs with chronic renal failure and metabolic acidosis. **Journal of Veterinary Clinical Pathology**. v.35, n.4, p.441-444, 2006.

LESS. G. E., Early diagnosis of renal disease and renal failure. **Veterinary Clinics of North American Small Animal Practice**. v 34 p. 867–885, 2004.

LEMANN, J. Internal and External Solute Balance. In: SELDIN, D. W.; GIEBISCH, G. **The kidney: physiology and pathophysiology**. 2.ed. New York: Raven Press, 1992. p.45-59.

MARTINEZ-MALDONADO, M.; BENABE, J.E.; CORDOVA, H.R. Chronic Clinical Intrinsic Renal Failure. In: SELDIN, D. W.; GIEBISCH, G. **The kidney: physiology and pathophysiology**. 2.ed. New York: Raven Press, 1992. p.3227-88.

McCAW, D.L.; FLEMING, E.J.; MIKICIUK, M.G. interpreting the results of urinalysis: a key to diagnosing renal disorders. **Veterinary Medicine**. v84, p.281-86, 1989.

MORAIS, H. S. A.; CHEW, D. J. Use and interpretation of serum and urine electrolytes. **Seminars in veterinary medicine and surgery (small animal)**. v. 7, n. 4, 1992

MURER, H; BIBER, J. Renal Tubular Phosphate Transport. In: SELDIN, D. W.; GIEBISCH, G. **The kidney: physiology and pathophysiology**. 2.ed. New York: Raven Press, 1992. p.2481-509.

NEWMAN, D. J.; THAKKAR, H.; GALLACHER, H. Progressive renal disease: does the quality of the proteinuria matter or only the quantity? **Clinica Chimica Acta**, v. 297, p. 43-54, 2000.

POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A. Conservative Medical Management of Chronic Renal Failure. In: POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A. **Canine and Feline Nephrology and Urology**. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995. cap. 16, p. 508-97.

POLZIN, D.J.; OSBORNE, C.A.; STEVENS, J.B.; HAYDEN, D.W. Influence of modified protein diets on electrolyte, acid base, and divalent ion balance in dogs with experimentally induced chronic renal failure. **American Journal of Veterinary Research**. v.43, n.11, p.1978-86, 1982.

ROSA, R.M.; WILLIAMS, M.E.; EPSTEIN, F.H. Extrarenal Potassium Metabolism. In: SELDIN, D. W.; GIEBISCH, G. **The kidney: physiology and pathophysiology**. 2.ed. New York: Raven Press, 1992. p.2165-90.

ROSOL, T.J.; CHEW, D.J.; NAGODE, L.A.; et al. Pathophysiology of calcium metabolism, **Veterinary Clinical Pathology**. v. 24, p.49-63, 1995.

ROSOL, T.J.; CAPPEN, C.C. Pathophysiology of calcium, phosphoro and magnesium metabolism in animals, **Veterinary Clinics of North American Small Animal Practice**, vol 26, p.1155-84, 1996.

RUBIN, S. I. Chronic Renal Failure and its Management and Nephrolithiasis. **Veterinary Clinics of North American Small Animal Practice**, v. 27, n. 6, p. 1331-54, 1997.

SCHENK, P.A.; CHEW D.J.; NAGODE L.A.; ROSOL T.J. Disorders of calcium: Hypercalcemia and Hipocalcemia in: **Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice**. 3.ed., St. Louis, Missouri: Elsevier Inc. 2006. p. 136.

SCHENK P.A.; CHEW, D.J. Prediction of serum ionized calcium concentration by serum total calcium measurement in dogs, **American Journal of Veterinary Research**. v.66 p. 1330-1336, 2005.

SEGURO, A.C.; ZATS, R. Distúrbios da Tonicidade do Meio Interno: regulação do balanço de água. In: ZATS, R. **Fisiopatologia Renal**. São Paulo: Atheneu, 2000, p. 189-208.

SILVA, S.R.R. Pressão arterial e sua relação com a homeostase de sódio em cães com insuficiência renal crônica. 2002. **Disertação de mestrado em medicina veterinária** – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal 2002.

SLATOPOLSKY, E.; RUTHERFORD, W. E.; ROSENBAUM, R. Hyperphosphatemia. **Clinical Nephrology**. v. 7, p. 138-46, 1977.

THODE, J.; JUUL-JØRGENSEN, B.; BHATIA, H. M.; KJAERULF-NIELSEN, M.; BARTELS, P. D.; FOGH-ANDERSEN, N. I. Comparison of serum total calcium, albumin-corrected total calcium and ionized calcium in 1213 patients with suspected calcium disorders. **Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation**. v.49, p. 217-23, 1989.

TOTO, R.D.; SELDIN. D.W. Salt wastage In: SELDIN, D. W.; GIEBISCH, G. **The kidney: physiology and pathophysiology**. 2.ed. New York: Raven Press, 1992. p.2144-2156.

VON LILIENFELD-TOAL, H.; GERLACH, I.; KLEHR, H.V.; ISSA, S.; KECK, E. Immunoreactive parathyroid hormone in early and advanced renal failure. **Nephron**. v.31, n.2, p.116-12, 1982.

WALSER, M. Phenomenological Analysis of Electrolyte Homeostasis. In: SELDIN, D. W.; GIEBISCH, G. **The kidney: physiology and pathophysiology**. 2.ed. New York: Raven Press, 1992. p.31-44.

ZATS, R. Insuficiência Renal Crônica. In: ZATS, R. **Fisiopatologia Renal**. São Paulo: Atheneu, 2000, p. 649-59.