

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JULIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
campus de Jaboticabal

**AVALIAÇÃO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR E
EXCREÇÃO FRACIONADA DE ELETRÓLITOS DE CÃES COM
DOENÇA RENAL CRÔNICA TRATADOS COM
DIMETILSULFÓXIDO (DMSO)**

Leandro Zuccolotto Crivelenti

Médico Veterinário

JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL

2011

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JULIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
campus de Jaboticabal

**AVALIAÇÃO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR E
EXCREÇÃO FRACIONADA DE ELETRÓLITOS DE CÃES COM
DOENÇA RENAL CRÔNICA TRATADOS COM
DIMETILSULFÓXIDO (DMSO)**

Leandro Zuccolotto Crivelenti

Orientadora: Profa. Dra. Marileda Bonafim Carvalho

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

JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL

2011

Crivelenti, Leandro Zuccolotto
C936a Avaliação da taxa de filtração glomerular e excreção fracionada
de eletrólitos de cães com doença renal crônica tratados com
dimetilsulfóxido (DMSO) / Leandro Zuccolotto Crivelenti. - -
Jaboticabal, 2011
xv, 57 f. : il. ; 28 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2011
Orientadora: Marileda Bonafim Carvalho
Banca examinadora: Aureo Evangelista Santana, Mery Kogika
Bibliografia

1. Cão. 2. Dimetilsulfóxido. 3. Função renal. I. Título. II.
Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:616.61:636.7



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

CAMPUS DE JABOTICABAL

FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS DE JABOTICABAL

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO: AVALIAÇÃO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR E EXCREÇÃO FRACTIONADA DE ELETRÓLITOS DE CÃES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA TRATADOS COM DIMETILSULFÓXIDO (DMSO)


AUTOR: LEANDRO ZUCCOLOTTO CRIVELENTI

ORIENTADORA: Profa. Dra. MARILEDA BONAFIM CARVALHO

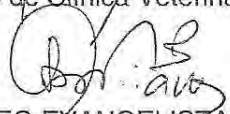
Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de MESTRE EM MEDICINA VETERINÁRIA, Área: CLÍNICA MÉDICA VETERINÁRIA, pela Comissão Examinadora:


Profa. Dra. MARILEDA BONAFIM CARVALHO

Departamento de Clin e Cir Veterinaria / Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal


Profa. Dra. MÁRCIA MERY KOGIKA

Departamento de Clínica Veterinária / Universidade de São Paulo / São Paulo/SP


Prof. Dr. AUREO EVANGELISTA SANTANA

Departamento de Clin e Cir Veterinaria / Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal

Data da realização: 24 de fevereiro de 2011.

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

LEANDRO ZUCCOLOTTO CRIVELENTI – nascido em 05 de abril de 1983 na cidade de Batatais – SP, filho de Hildebrando Crivelenti e Eliana Vicari Zuccolotto Crivelenti. Graduou-se em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Uberlândia (UFU) em 2006. Nos anos de 2007-2009 participou do programa de aprimoramento em Clínica Médica e Cirurgia de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade de Franca (UNIFRAN). Em março de 2009, ingressou no curso de mestrado na área de Clínica Médica do Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista (UNESP) “Júlio de Mesquita Filho” – campus de Jaboticabal – SP. Neste mesmo ano, passou a fazer parte do corpo clínico do Hospital Veterinário desta mesma instituição, prestando atendimento médico veterinário no Serviço de Nefrologia e Urologia Veterinária.

“Mestre não é aquele que sempre ensina,
mas quem de repente, aprende”
Guimarães Rosa

Dedico
Aos meus pais e a Sofia,
meus grandes amores

AGRADECIMENTOS

À Deus por sua presença em minha vida.

À Fundação de Amparo a Pesquisa (FAPESP) pela concessão da bolsa de mestrado (Processo n. 2008/56380-8).

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão do auxílio à pesquisa (Processo n. 482572/2009-4).

À minha noiva, Sofia Borin pelos anos de convívio, amor, dedicação e ensinamentos esplêndidos.

Aos meus pais Hildebrando Crivelenti e Eliana Vicari Zuccolotto Crivelenti, peças fundamentais no meu crescimento e na minha vida.

À minha irmã, pelo amor e amizade incondicionais.

À minha orientadora, pela oportunidade e incentivo do meu crescimento profissional, conselhos e ensinamento.

Aos companheiros do setor de Nefrologia e Urologia da FCAV/UNESP/Jaboticabal Alexandre Martini de Brum, André Luiz Batista Galvão, Amanda Leal de Vasconcellos, Guadalupe Sampaio Ferreira, Marcelo Augusto Moraes Koury Alves, Gabriel de Vasconcellos Aquino e Victor Marucci Prado pelos ensinamentos e amizade.

Aos meus eternos amigos Alexandre Pinto Ribeiro, Thatiana Ferguson Motheo, Mariana Cristina Hoepfner Rondelli, Paulo Domingues de Oliveira Junior, Lucas

Senna Fugisawa, Luiz Ricardo Meneguelli, Carlos Alberto Felipucci, Paulo Eduardo Gonçalves de Assis e Leno Luis Dima.

Ao Prof. Dr Gener Tadeu Pereira, pela colaboração e orientação na realização das análises estatísticas

A funcionária Marilde Matos Bento pela colaboração na condução do experimento.

A todos os funcionários, pós-graduandos e residentes do Hospital Veterinário FCAV/UNESP/Jaboticabal que fizeram parte desta etapa.

Aos meus pacientes e seus proprietários, que tornaram esse experimento possível.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE TABELAS.....	viii
LISTA DE FIGURAS.....	xii
LISTA DE QUADROS.....	xiv
LISTA DE APÊNDICES.....	xv
RESUMO.....	xvi
SUMMARY.....	xvii
I - INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA.....	1
II - MATERIAL E MÉTODOS.....	7
1. Laboratórios.....	7
2. Animais.....	7
3. Protocolo experimental.....	8
4. Avaliação clínica.....	10
5. Obtenção, preparo e conservação das amostras.....	10
6. Análises laboratoriais.....	11
7. Procedimentos e cálculos de provas de função renal.....	12
8. Análise estatística.....	14
III - RESULTADOS.....	15
Aspectos clínicos.....	15
Provas de função renal.....	20
Perfil bioquímico sérico.....	27
Hemograma.....	36
IV - DISCUSSÃO.....	43
V - CONCLUSÃO.....	48
VI - REFERÊNCIAS.....	49
APÊNDICES.....	54

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Fonte de variação (ANOVA) - ingestão de água, ingestão de ração e pressão arterial sistólica. Resultados obtidos em sete avaliações de seis cães saudáveis (grupo controle) seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.....	16
Tabela 2. Aspectos clínicos - ingestão de água, ingestão de ração e pressão arterial sistólica. Resultados obtidos em sete avaliações de seis cães saudáveis (grupo controle) e seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.....	17
Tabela 3. Aspectos clínicos - ingestão de água, ingestão de ração e pressão arterial sistólica. Resultados obtidos em sete avaliações de quatro cães doentes renais crônicos estágio 4 tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.....	18
Tabela 4. Fonte de variação (ANOVA) - provas de função renal I - <i>clearance</i> de creatinina, razão proteína/creatinina urinária, proteinúria de 24 horas e densidade urinária. Resultados obtidos em sete avaliações de seis cães saudáveis (grupo controle) seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.....	20
Tabela 5. Provas de função renal I - <i>clearance</i> de creatinina, razão proteína/creatinina urinária, proteinúria de 24 horas, densidade urinária e volume urinário. Resultados obtidos em sete avaliações de seis cães saudáveis (grupo controle) e seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.....	21

Tabela 6. Provas de função renal I - <i>clearance</i> de creatinina, razão proteína/creatinina urinária, proteinúria de 24 horas, densidade urinária e volume de urina. Resultados obtidos em sete avaliações de quatro cães doentes renais crônicos estágio 4 tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.....	22
Tabela 7. Fonte de variação (ANOVA) - provas de função renal II - excreção fracionada de sódio, potássio, cálcio e fósforo. Resultados obtidos em sete avaliações de seis cães saudáveis (grupo controle) seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.....	24
Tabela 8. Provas de função renal II - excreção fracionada de sódio, potássio, cálcio e fósforo. Resultados obtidos em sete avaliações de seis cães saudáveis (grupo controle) seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.....	25
Tabela 9. Provas de função renal II - excreção fracionada de sódio, potássio, cálcio e fósforo. Resultados obtidos em sete avaliações de quatro cães doentes renais crônicos estágio 4 tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.....	26
Tabela 10. Fonte de variação (ANOVA) - perfil bioquímico sérico I - concentrações séricas de creatinina, ureia, sódio, potássio, cálcio total e fósforo. Resultados obtidos em sete avaliações de seis cães saudáveis (grupo controle) e seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.....	28
Tabela 11. Perfil bioquímico sérico I - concentrações séricas de creatinina, ureia, sódio, potássio, cálcio total e fósforo. Resultados obtidos em sete avaliações de seis cães saudáveis (grupo controle) e seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.....	28

Tabela 12. Perfil bioquímico sérico I - concentrações séricas de creatinina, ureia, sódio, potássio, cálcio total e fósforo. Resultados obtidos em sete avaliações de quatro cães doentes renais crônicos estágio 4 tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.....	29
Tabela 13. Fonte de variação (ANOVA) - perfil bioquímico sérico II - concentrações séricas de proteína total, albumina, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina e colesterol. Resultados obtidos em sete avaliações de seis cães saudáveis (grupo controle) e seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.....	32
Tabela 14. Perfil bioquímico sérico II - concentrações séricas de proteína total, albumina, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina e colesterol. Resultados obtidos em sete avaliações de seis cães saudáveis (grupo controle) e seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.....	33
Tabela 15. Perfil bioquímico sérico II - concentrações séricas de proteína total, albumina, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina e colesterol. Resultados obtidos em sete avaliações de quatro cães doentes renais crônicos estágio 4 tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.....	34
Tabela 16. Fonte de variação (ANOVA) - eritrograma e trombograma. Resultados obtidos em sete avaliações de seis cães saudáveis (grupo controle) e seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.....	36
Tabela 17. Eritrograma e trombograma. Resultados obtidos em sete avaliações de seis cães saudáveis (grupo controle) seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.....	37

Tabela 18. Eritrograma e trombograma. Resultados obtidos em sete avaliações de quatro cães doentes renais crônicos estágio 4 tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.....	38
Tabela 19. Fonte de variação (ANOVA) - leucograma. Resultados obtidos em sete avaliações de seis cães saudios (grupo controle) e seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.....	40
Tabela 20. Leucograma. Resultados obtidos em sete avaliações de seis cães saudios (grupo controle) e seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.....	40
Tabela 21. Leucograma. Resultados obtidos em sete avaliações de quatro cães doentes renais crônicos estágio 4 tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.....	41
Tabela A1. Dados das resenhas dos cães saudios (grupo controle) e doentes renais crônicos (grupo DRC) incluídos no experimento. GPNUV-UNESP-Jaboticabal, 2011.....	54
Tabela A2. Classificação dos estágios da doença renal crônica (DRC), de dez cães com doença renal crônica, incluídos no experimento, de acordo com o proposto pela International Renal Interest Society (IRIS 2006). GPNUV-UNESP-Jaboticabal, 2011.....	54
Tabela B1. Valores de referência para os parâmetros de hemograma e bioquímico séricos para a espécie canina. GPNUV-UNESP-Jaboticabal, 2011.....	55

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Esquema explicativo da aplicação do DMSO 0,5mg/kg a cada 24 horas, cronograma de desenvolvimento experimental (ensaio). Jaboticabal, 2011.....	9
Figura 2. Representações gráficas da ingestão de água, ingestão de ração e pressão arterial sistólica de seis cães saudáveis (grupo controle) e seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). (Períodos: 1, 2 e 3 – tratamento; 4 e 5 – pós-tratamento imediato; 6 – pós-tratamento tardio. Barras acima e abaixo dos pontos indicadores de média representam o erro padrão). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.....	19
Figura 3. Representação gráfica das provas de função renal I - <i>clearance</i> de creatinina, razão proteína/creatinina urinária, proteinúria de 24 horas, densidade urinária e volume urinário de seis cães saudáveis (grupo controle) e seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). (Períodos: 1, 2 e 3 – tratamento; 4 e 5 – pós-tratamento imediato; 6 – pós-tratamento tardio. Barras acima e abaixo dos pontos indicadores de média representam o erro padrão). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.....	23
Figura 4. Representação gráfica das provas de função renal II - excreção fracionada de sódio, potássio, cálcio e fósforo de seis cães saudáveis (grupo controle) e seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). (Períodos: 1, 2 e 3 – tratamento; 4 e 5 – pós-tratamento imediato; 6 – pós-tratamento tardio. Barras acima e abaixo dos pontos indicadores de média representam o erro padrão). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.....	27
Figura 5. Representação gráfica do perfil bioquímico sérico I - concentrações séricas de creatinina, ureia, sódio, potássio, cálcio total e fósforo de seis cães saudáveis (grupo controle) e seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). (Períodos: 1, 2 e 3 – tratamento; 4 e 5 – pós-tratamento imediato; 6 – pós-tratamento tardio. Barras acima e abaixo dos pontos indicadores de média representam o erro padrão). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.....	31

- Figura 6. Representação gráfica Perfil bioquímico sérico II - concentrações séricas de proteína total, albumina, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina e colesterol de seis cães saudáveis (grupo controle) e seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). (Períodos: 1, 2 e 3 – tratamento; 4 e 5 – pós-tratamento imediato; 6 – pós-tratamento tardio. Barras acima e abaixo dos pontos indicadores de média representam o erro padrão). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011..... 35
- Figura 7. Representação gráfica do eritrograma e trombograma de seis cães saudáveis (grupo controle) e sete doentes renais crônicos (grupo DRC) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). (Períodos: 1, 2 e 3 – tratamento; 4 e 5 – pós-tratamento imediato; 6 – pós-tratamento tardio. Barras acima e abaixo dos pontos indicadores de média representam o erro padrão). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011..... 39
- Figura 8. Representação gráfica do leucograma de seis cães saudáveis (grupo controle) e sete doentes renais crônicos (grupo DRC) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). (Períodos: 1, 2 e 3 – tratamento; 4 e 5 – pós-tratamento imediato; 6 – pós-tratamento tardio. Barras acima e abaixo dos pontos indicadores de média representam o erro padrão). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011..... 42

LISTA DE QUADROS

	Página
Quadro 1. Sumário dos parâmetros avaliados, agrupados de acordo com a categoria, para avaliação de cães saudáveis ou com doença renal crônica, submetidos a três dias de tratamento com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.....	9
Quadro B1. Sumário das manifestações clínicas apresentadas pelos cães durante e pós-tratamento com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24 horas, 3 dias). GPNUV – UNESP – Jaboticabal, 2011.....	55

LISTA DE APÊNDICES

	Página
Apêndice A. Dados de resenha e classificação dos animais com DRC....	55
Apêndice B. Manifestações clínicas apresentadas pelos cães durante o experimento.....	56
Apêndice C. Valores de referência para os parâmetros analisados.....	57

**AVALIAÇÃO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR E EXCREÇÃO
FRACIONADA DE ELETRÓLITOS DE CÃES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA
TRATADOS COM DIMETILSULFÓXIDO (DMSO)**

RESUMO – O objetivo do presente trabalho foi avaliar os efeitos do tratamento com DMSO sobre alguns aspectos da função renal, do perfil bioquímico sérico, de parâmetros hematológicos e da condição clínica de cães saudáveis e de cães com doença renal crônica (DRC). As avaliações foram feitas antes, durante e após a administração de DMSO a 10% na dose de 0,5g/kg, cada 24h, por três dias. Os resultados mostraram que apesar de não ter havido alterações significativas da maioria dos parâmetros analisados, houve diminuição da ingestão de água e ração no grupo de cães saudáveis durante as primeiras 24 horas pós-tratamento. No grupo DRC, embora tenha havido tendência de diminuição dos valores de hemácias e hematócrito, relacionada ao fator tratamento, o processo foi reversível. O DMSO resultou em alguns efeitos adversos nos cães saudáveis e também nos cães com DRC, nos quais os efeitos foram mais frequentes e mais graves. A gravidade dos efeitos adversos relacionados ao tratamento com DMSO e possível associação com o óbito em cães com DRC em estágio 4, constituem fatores para contraindicação do fármaco. Considerando que o DMSO pode ser indicado para diversas modalidades terapêuticas, os resultados do presente estudo permitem concluir que no que se refere à função renal, tanto para cães saudáveis quanto para cães com DRC em estágios 2 e 3, não há contraindicações para o uso do fármaco. O DMSO pode resultar em modificações leves das funções relacionadas aos glomérulos e aos túbulos, mesmo em cães com DRC, que, sabidamente, são limitados quanto à expectativa de melhora da função renal, fato que merece investigação, principalmente em pacientes que já possam estar se beneficiando de tratamento médico de manutenção para a insuficiência renal crônica.

Palavras-chave: Cão, dimetilsulfóxido, DMSO, função renal.

**ASSESSMENT OF GLOMERULAR FILTRATION RATE AND ELECTROLYTES
FRACTIONAL EXCRETION IN DOGS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE TREATED
WITH DIMETHYL SULFOXIDE (DMSO)**

SUMMARY – The objective of this study was to evaluate the effects of DMSO treatment on some aspects of renal function, serum profile, total blood count parameters and clinical condition of health or chronic kidney disease (CKD) dogs. The evaluations were done before, during and after the administration of DMSO 10% at a dose of 0.5g/kg, each 24h, for three days. The results showed that, although there were no significant changes in the majority of the analyzed parameters, there was decrease of the water and food intake in the health dogs group during the first 24 hours post-treatment. In the CKD group, although there was a tendency toward lower values of red blood cell count and hematocrit, related to the treatment, the process was reversible. DMSO resulted in some adverse effects in both healthy and CKD dogs, however the effects were more frequent and worse in CKD dogs. The severity of adverse effects related to the DMSO and its possible association with death in stage 4 CKD dogs, are contraindications for the drug. Considering that DMSO can be indicated for a variety of therapeutic modalities, the results of this study showed that concerning to the renal function, for both healthy and stages 2 or 3 CKD dogs, there are no contraindications for the drug usage. DMSO can result in some modifications on the functions related to glomeruli and tubules, even in CKD dogs, which are known to be limited on the expectation of renal function improvement, a fact that deserves investigation, especially in patients who are already being benefited from maintenance treatment for chronic renal failure.

Keywords: Dog, dimethyl sulfoxide, DMSO, renal function.

I-INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

Os rins são essenciais à homeostase, não apenas por eliminarem produtos indesejáveis do metabolismo, como também por manterem constantes o volume de líquido extracelular, a pressão osmótica e o equilíbrio eletrolítico. Como órgãos endócrinos, ativam a vitamina D, produzem eritropoietina, renina, prostaglandinas e cininas, além de serem sítios de atuação dos hormônios vasopressina, paratormônio e aldosterona (POLZIN & OSBORNE, 1995).

A doença renal crônica (DRC) define a presença de lesão renal persistente pelo período mínimo de três meses, caracterizada pela perda definitiva e irreversível de massa funcional e estrutural de um ou ambos os rins, podendo-se observar redução da taxa de filtração glomerular (TFG) de até 50% (POLZIN, 2011).

É a principal afecção renal dos cães, apresenta-se como quadro progressivo, e que, independentemente da causa, leva à destruição lenta de número variável de néfrons e hipertrofia compensatória daqueles que remanescem (POLZIN et al., 1997). No entanto, com a progressão das lesões, a população de néfrons hipertrofiados torna-se incapaz de manter a função renal, refletida na perda da capacidade excretora e concentradora dos rins, com redução da filtração glomerular e consequente aumento nas concentrações plasmáticas de substâncias normalmente eliminadas (POLZIN & OSBORNE, 1995).

Quando isso ocorre, o paciente apresenta uma constelação de sinais clínicos, conhecida como síndrome urêmica, que incluem o desequilíbrio hídrico e natrêmico, anemia, intolerância a carboidratos, distúrbios neurológicos, distúrbios gastroentéricos, osteodistrofias (POLZIN et al., 1997), incompetência imunológica, acidose metabólica e processo inflamatório que predispõem fibrose e esclerose renal (OTS et al., 2000).

As doenças renais podem acometer os glomérulos, os túbulos, o tecido intersticial ou os vasos sanguíneos podem ter origem hereditária, congênita, infecciosa, tóxica, imunomediada, por desequilíbrios eletrolíticos e traumática (LEES, 2004).

Partindo do princípio que todo insuficiente renal crônico tem DRC, as autoridades em nefrologia houveram por bem propor uma classificação baseada em estágios que reflète o grau de comprometimento das funções renais. Os critérios para classificação incluem sinais clínicos, achados de imagem, concentração sérica de creatinina (Scr), razão proteína/creatinina urinária (U-P/C) e pressão arterial. Assim, para cães, a *International Renal Interest Society* (IRIS 2006 – *CKD staging*)¹ padronizou a DRC em estágio 1 (sem azotemia, Scr <1,4), estágio 2 (azotemia leve, Scr 1,4 – 2,0), estágio 3 (azotemia moderada, Scr 2,1 – 5,0) e estágio 4 (azotemia severa, Scr >5,0). Para os critérios dos estágios, além dos valores de creatinina sérica, também é considerada a existência de poliúria e dos sinais clássicos da uremia. Adicionalmente, pode ser realizado os subestágios com base na avaliação do U-P/C e na pressão arterial sistêmica.

Dentre os fatores apontados como agravantes na progressão do quadro, destaca-se a ação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (OTS et al., 2000). A angiotensina II, além de poder causar hipertensão arterial sistêmica, causa aumento da pressão glomerular que, antes de culminar em glomerulosclerose, determina proteinúria persistente (TRYGGVASON & PETTERSSON, 2003; LEFEBVRE & TOUTAIN, 2004; LEES, 2004). A proteinúria patológica, observada nas doenças renais, pode ter tanto origem glomerular, por aumento da carga filtrada, quanto tubular, por falha de reabsorção. A quantificação da proteinúria constitui uma ferramenta importante para o diagnóstico clínico do tipo de lesão predominante, principalmente nos casos de doença renal crônica. Nas doenças renais cujos componentes mais afetados são os túbulo-intersticiais a proteinúria é leve, enquanto, as glomerulopatias manifestam-se por proteinúria mais acentuada (POLZIN, OSBORNE, 1995; LEES et al., 2004). Independentemente do tipo de lesão predominante no início da doença, todos os componentes serão afetados ao longo do tempo na DRC e o monitoramento da

¹ <http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS%202006%20Staging%20of%20CKD.pdf>

proteinúria é essencial no acompanhamento da evolução do processo e, principalmente, dos efeitos da terapia (POLZIN, OSBORNE, 1995). Há evidências de que a filtração de quantidade excessiva de proteína, além de promover inflamação intersticial, induz apoptose das células renais. A apoptose é um processo biológico que atua de forma positiva na remodelação tecidual renal após lesão, mas também está implicada na substituição de tecido funcional por tecido cicatricial na DRC (HUGHES, 2001). Assim, a proteinúria está associada com progressão das lesões renais que resultam em diminuição da TFG e estabelecimento de insuficiência renal. Portanto, o tratamento da DRC deve incluir entre seus objetivos a minimização da proteinúria glomerular existente e ter por princípio não causar proteinúria (TRYGGVASON & PETTERSSON, 2003; GRAUER, 2005; BURANAKARL et al., 2007).

Outro fator muito relevante para a progressão da doença e agravamento da uremia é o aumento da secreção de paratormônio (LAZARETTI et al., 2006), associado à hiperfosfatemia que decorre da redução da TFG (POLZIN et al., 1997). O hiperparatireoidismo secundário renal está relacionado com a maioria dos problemas graves observados na uremia crônica, incluindo o desenvolvimento de anemia. Pacientes com doença renal em estágio final podem apresentar anemia muito grave não responsiva ao tratamento médico em função de déficit na produção de eritropoietina (POLZIN & OSBORNE, 1995), uma vez que os rins são sítios importantes de produção do hormônio (MORITZ et al., 1997). Contudo, nas fases intermediárias da DRC, estágios 2 e 3 segundo o proposto pela IRIS, a anemia já se apresenta como um fator preocupante. As alterações da composição dos líquidos orgânicos observadas na insuficiência renal crônica e o desequilíbrio de hormônios, principalmente o paratormônio, são apontados como causas coadjuvantes da anemia (POLZIN & OSBORNE, 1995). Além da perturbação da eritropoiese, pode haver modificação da proporção de fosfolípidos e de colesterol na membrana eritrocitária, o que determina aumento da fragilidade osmótica e conseqüente diminuição do tempo de vida dos eritrócitos (AKMAL et al., 1985; ELIAS et al., 2004). Ademais, essas condições podem ser agravadas pelas lesões urêmicas no trato gastrointestinal que comumente resultam em hemorragias crônicas (POLZIN & OSBORNE, 1995).

O diagnóstico precoce da DRC pode ser decisivo para prevenir ou retardar o agravamento do quadro por meio de intervenções médicas apropriadas para cada paciente (LEES, 2004; WAKI et al. 2010). Mesmo em fases iniciais da DRC, quando não há azotemia, a redução da TFG pode ser detectada pela mensuração do *clearance* de creatinina (POLZIN et al., 1997). De modo análogo, as falhas dos mecanismos de preservação e excreção de água e eletrólitos, podem ser detectadas mesmo antes de haver comprometimento do volume e composição eletrolítica do plasma. Podem ser avaliados o volume urinário e a excreção fracionada de eletrólitos, dentre outros (BURANAKARL et al., 2007).

Embora a DRC seja irreversível e progressiva, os pacientes podem ser tratados com o objetivo de retardar a progressão da doença (ROUDEBUSH et al., 2010). A fluidoterapia parenteral é ainda a conduta terapêutica mais importante para o paciente que apresenta crise urêmica com sinais clínicos e alterações laboratoriais, com o intuito de restauração do volume extracelular, correção do equilíbrio eletrolítico e de outros problemas observados na uremia (POLZIN, 1997). Para o tratamento de manutenção, várias medidas estão disponíveis para os cães acometidos. O tratamento da hipertensão arterial deve ser instituído logo após seu diagnóstico, e mantido *ad eternum* com ajustes periódicos. Nesses casos, Tryggvason & Pettersson (2003), sugerem a utilização dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA). Como tentativa de minimizar a evolução do hiperparatireoidismo, podem ser empregadas as dietas para nefropatas e os quelantes de fósforo (POLZIN, 2011). O uso de bloqueadores de receptores H₂, como a ranitidina e a famotidina, é útil em pacientes com gastrite induzida pela uremia. Em casos de úlceras gastrintestinais pode-se optar pelo uso do sucralfato e do omeprazol (WAKI et al., 2010; POLZIN, 2011).

Muitos outros recursos terapêuticos, além dos citados, estão disponíveis tanto para humanos como para pacientes veterinários com DRC. Parte dos tratamentos é direcionada ao combate ou controle da doença renal de base e o restante tem aplicação geral para a DRC. Contudo, segue a busca por outras opções terapêuticas que possam melhorar o prognóstico desses pacientes. O fármaco dimetilsulfóxido (DMSO) reúne algumas características que o tornam um candidato viável para

umentar o arsenal de medicamentos úteis. O DMSO é uma substância orgânica polar, de tamanho pequeno, com características hidrofílicas e hidrofóbicas, usado como solvente na indústria de celulose. Em 1980, começou também a ser usado na medicina por suas propriedades terapêuticas. Porém, seu uso farmacológico gerou muita discórdia, principalmente pelo fato de nenhuma indústria poder adquirir sua patente (BRAYTON, 1986).

O DMSO pode ser administrado diretamente no local ou órgão que se pretende tratar, tal como pele, ouvidos, olhos, articulações, uretra, bexiga, cavidade peritoneal, vasos sanguíneos (BRAYTON, 1986) e tubo digestivo (SCHEINBERG et al., 1984).

Em soluções a 10%, pode ser utilizado em cães, nas doses de 0,1 a 4g/kg pela via intravascular (STONE, 1993). A principal via de excreção do DMSO é a renal. A via respiratória participa com menos de 3% e é responsável por exalar odor semelhante a alho, indesejado pela maioria dos humanos que o utilizam (SCHEINBERG et al., 1984).

O DMSO tem propriedades antagonistas àquelas da cascata inflamatória, poder miorelaxante (STONE, 1993) e promove estabilização das membranas lisossomais (SCHEINBERG et al., 1984), além de analgesia, não apenas por ser um anti-inflamatório, mas também por ação central análoga à da morfina (BRAYTON, 1986). São descritas também, liberação de histamina com conseqüente vasodilatação (STONE, 1993), melhora da azotemia e sobrevivência de animais submetidos à isquemia renal aguda (KEDAR et al., 1983), redução de radicais livres, e propriedades nefroprotetoras por diminuição do estresse oxidativo (JO et al., 2004). O DMSO é usado como opção no tratamento da amiloidose (RAVID et al., 1982, SCHEINBERG et al., 1984), para redução da pressão intracraniana e das injúrias do sistema nervoso central (JACOB & TORRE, 2009) e como criopreservante de vários tecidos (EGORIN et al., 1998) e células (MASTRO et al., 2001).

Em estudo realizado em cães saudáveis, o DMSO causou aumento na produção urinária, evidenciando ação diurética e também promoveu aumento na taxa de filtração glomerular, reduzindo valores séricos de creatinina e ureia (ORLATO, 2006). O tratamento com DMSO em humanos com amiloidose renal resultou em aumento do *clearance* de creatinina e diminuição significativa da proteinúria (RAVID et al., 1982).

Também em ratos com glomerulonefrite induzida obteve-se redução da proteinúria, que persistiu um mês após cessar o tratamento com o fármaco (LOTAN et al., 1984).

Embora suas contra indicações ainda sejam pouco abordadas, geralmente está restrita ao uso crônico ou relacionados com a sobredosagem. O uso crônico pode resultar em perda de peso (LOTAN et al., 1984), alterações na transparência das lentes oculares, em cães e coelhos (BRAYTON, 1986), hemólise nas administrações intravenosas superiores a 20% (STONE, 1993), havendo também a possibilidade de ser teratogênico e carcinogênico, apesar de seu crescente uso em protocolos de combate ao câncer (EGORIN et al., 1998).

O escopo do presente estudo foi investigar os possíveis efeitos do tratamento com dimetilsulfóxido sobre alguns aspectos da função renal, do perfil bioquímico sérico, de parâmetros hematológicos e da condição clínica de cães com doença renal crônica, com o intuito de avaliar a viabilidade do uso deste medicamento em doentes renais.

II-MATERIAL E MÉTODOS

1. Laboratórios

O experimento foi realizado nas dependências do Laboratório de Nefrologia e Urologia do Grupo de Pesquisa em Nefrologia e Urologia Veterinária (GPNUV) e de Patologia Clínica Veterinária, ambos localizados no Hospital Veterinário da Universidade Estadual Paulista (UNESP), *campus* de Jaboticabal.

2. Animais

Estudaram-se cães clinicamente sadios (Grupo Controle) e cães com doença renal crônica naturalmente adquirida e clinicamente estáveis (Grupo DRC) provenientes do Serviço de Nefrologia e Urologia (SNUV) do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária da FCAV-UNESP, *campus* Jaboticabal e do canil mantido pelo GPNUV. Foram excluídos do estudo os pacientes com infecção do trato urinário e os que se encontravam em crise urêmica. Também não foram incluídos os DRC que apresentavam comorbidades.

O Grupo Controle foi composto por seis cães (quatro machos e duas fêmeas) com idade entre oito e 16 anos ($10,7 \pm 1,2$) e sem raça definida (SRD) (Anexos - Tabela A1). O Grupo DRC foi composto por dez cães com DRC, com idade entre seis e 16 anos ($11,1 \pm 2,8$), sendo quatro cães SRD e seis com raça definida (dois Cocker Spaniels, um Boxer, um Teckel, um Poodle e um Chow Chow) conforme a Tabela A1 (Apêndices). Considerando os sinais associados e o grau de comprometimento da função renal ocasionados pela DRC, os cães do Grupo DRC foram classificados (Apêndices - Tabela A2) de acordo com os critérios estabelecidos pela *International Renal Interest Society* (IRIS 2006 – *CKD staging*)².

² <http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS%202006%20Staging%20of%20CKD.pdf>

A utilização dos animais seguiu o protocolo experimental do presente estudo que foi previamente aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da FCAV-UNESP (protocolo n°006136-09) em 26 de abril de 2009. Em adição, os pacientes do SNUV foram incluídos no experimento mediante consentimento dos proprietários.

3. Protocolo Experimental

O estudo consistiu na avaliação de parâmetros relacionados a alguns aspectos clínicos, provas de função renal, perfil bioquímico sérico e hemograma (Quadro 1) de cães clinicamente saudáveis ou com DRC submetidos ao tratamento com DMSO. O fármaco foi administrado sob a forma de solução a 10% (DMSO diluído em solução de cloreto de sódio a 0,9%), na dose de 0,5g/kg de peso corporal, administrada por via IV na velocidade de 10mL/kg/h, uma vez ao dia, por três dias consecutivos. As administrações, feitas pela manhã, eram iniciadas logo após o encerramento de um ciclo de 24 horas de coleta de dados e amostras.

Todos os animais foram previamente avaliados pelo SNUV e os elegíveis para o estudo foram alocados nos grupos experimentais seguindo um delineamento em blocos casualizados. As avaliações, que compreenderam um total de sete (basal, 1, 2, 3, 4, 5 e 6), foram realizadas em quatro períodos consecutivos denominados pré-tratamento (basal), tratamento (1, 2 e 3) pós-tratamento imediato (4 e 5) e pós-tratamento tardio (6), conforme ilustrado na Figura 1.

Os animais foram instalados em gaiolas metabólicas 24 horas antes do início do estudo, para adaptação e lá permaneceram até o término da avaliação de número 5. Entre as avaliações de número 5 e 6 os animais mantiveram-se em domicílio, sem o uso de medicamentos ou qualquer outra substância, e na avaliação número 6 foram seguidos os mesmos procedimentos anteriores.

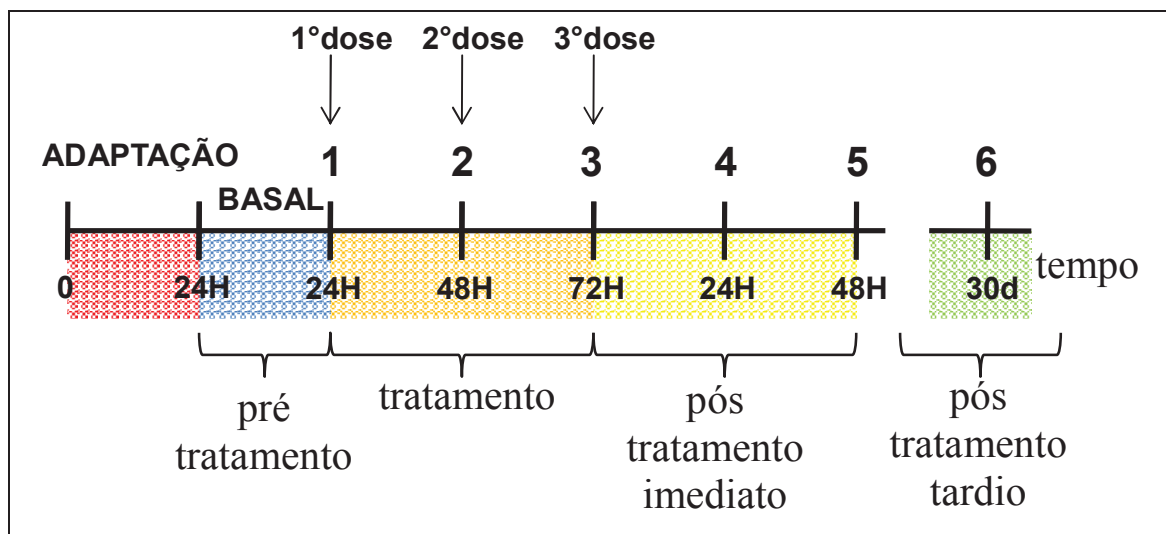


FIGURA 1. Esquema explicativo da aplicação do DMSO 0,5mg/kg a cada 24 horas, cronograma de desenvolvimento experimental (ensaio). Jaboticabal, 2011.

QUADRO 1. Sumário dos parâmetros avaliados, agrupados de acordo com a categoria, para avaliação de cães saudáveis ou com doença renal crônica, submetidos a três dias de tratamento com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.

Categorias	Parâmetros
Aspectos clínicos	Exame físico geral Ingestão de água (mL/kg) Ingestão de ração (g/kg) Pressão arterial sistólica (mmHg)
Provas de função renal I	Clearance de creatinina - 24h (mL/min/kg) Razão proteína/creatinina urinária Proteinúria de 24 horas (mg/24h) Densidade urinária
Provas de função renal II	Excreção fracionada de sódio (%) Excreção fracionada de potássio (%) Excreção fracionada de cálcio (%) Excreção fracionada de fósforo (%)
Perfil bioquímico sérico I	Creatinina (mg/dL) Ureia (mg/dL) Sódio (mEq/L) Potássio (mEq/L) Cálcio total (mg/dL) Fosfato (mg/dL)
Perfil bioquímico sérico II	Proteína total (g/dL) Albumina (g/dL) Alanina aminotransferase (U/L) Fosfatase alcalina (U/L) Colesterol (mg/dL)
Eritrograma e trombograma	Hemácias ($\times 10^6/\mu\text{L}$) Hemoglobina (g/dL) Hematócrito (%) Número de plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
Leucograma	Leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$) Neutrófilos segmentados (%) Linfócitos (%)

4. Avaliação clínica

Durante os primeiros sete dias do experimento e novamente no trigésimo quarto dia, quando os cães ficaram em gaiolas metabólicas, procederam-se os exames físicos, e tomaram-se o peso corporal, avaliação da pressão arterial e dos consumos de ração e de água.

A pressão arterial sistólica foi aferida em três momentos distintos antes do período experimental. Durante o experimento os animais foram avaliados uma vez ao dia, no mesmo horário, em decúbito lateral esquerdo, por método indireto, utilizando-se aparelho ultrassônico com *doppler* (Microem[®]), e manguito (Latex Pri[®]) inflável aplicado ao redor do membro torácico direito entre o cotovelo e o carpo.

5. Obtenção, preparo e conservação das amostras

Cada uma das sete avaliações realizadas teve duração de 24 horas correspondendo a uma mensuração de *clearance* de creatinina. As amostras coletadas incluíram urina de 24 horas e uma coleta de amostra de sangue.

Para a coleta de urina de 24 horas, os animais foram mantidos em gaiolas metabólicas. A urina eliminada por micção espontânea foi recolhida por um sistema coletor fechado a cada quatro horas durante o dia ou oito horas durante o período noturno, e refrigerada até o término do período de 24 horas. A urina foi mantida refrigerada sem uso de conservantes, e ao final das 24 horas os animais foram submetidos à cateterização transuretral para esvaziamento da bexiga. O volume total das 24 horas foi mensurado após reunir as frações obtidas ao longo do dia. Para as dosagens laboratoriais, após centrifugação, frações do sobrenadante foram acondicionadas e mantidas a -18°C até o momento das análises.

Foram coletados de cada animal 10mL de sangue, por venopunção da jugular externa, com auxílio de tubos Vacutainer[®] com EDTA e seco, previamente identificados, sendo 2 a 3mL do sangue para realização de hemograma e 7 a 8mL destinado à obtenção de soro para análises bioquímicas séricas. As amostras de soro, extraído por centrifugação do sangue a 1800G durante 5 minutos, foram

acondicionadas em frações de cerca de 2mL e mantidas a -18°C até o momento das análises laboratoriais.

6. Análises laboratoriais

Hemograma - Foram realizadas as contagens globais de hemácias, leucócitos e plaquetas em contador eletrônico³ de células. A contagem diferencial de leucócitos foi feita por meio de microscopia de luz comum em esfregaço sanguíneo corado com uma mistura de metanol, May-Grunwald e Giemsa.

Urinálise – O exame físico da urina foi realizado por meio da observação macroscópica. A densidade urinária foi mensurada em refratômetro digital⁴. A análise química da urina foi obtida por meio de fita reagente comercial⁵, de acordo com as recomendações do fabricante. Para a sedimentoscopia as amostras foram centrifugadas a 1800G durante cinco minutos, sendo o sobrenadante reservado para análise da U-P/C e o sedimento para confecção da lâmina. O material foi analisado a fresco empregando-se objetivas secas com aumentos de 10 e 40x em microscópio de luz, avaliação quantitativa e qualitativa dos elementos organizados/ campo microscópio.

Análises bioquímicas séricas – as amostras de soro foram processadas para determinação de concentrações de creatinina (método Jaffé modificado), ureia (método enzimático), proteína total (método biureto), albumina (método verde de bromocresol) alanina aminotransferase (método Reitman e Frankel), fosfatase alcalina (método Roy modificado), colesterol (método Enzimático de Trinder) cálcio (reação cromogênica com cresoltaleína complexona) e fósforo (método de Daly e Ertingshausen modificado), utilizando o sistema Labtest⁶ para diagnóstico, as leituras foram realizadas em espectrofotômetro⁷ semi-automático.

³ CONTADOR DE CÉLULAS COUNTER A^oT8 – Coulter Counter, Miami, Flórida

⁴ Refratômetro de Mesa – UGI (1,000 – 1,050) - Atago - Tóquio – Japão

⁵ Combur¹⁰Test[®]UX – Boehringer Mannheim S.A. - Buenos Aires- Argentina

⁶ LABTEST - Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa, Brasil

⁷ LABQUEST-LABTEST – Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa, Brasil

Análises bioquímicas urinárias – Nas amostras de urina foram determinadas as concentrações de creatinina (método Jaffé mdificado), ureia (método enzimático), proteína total (método vermelho de pirogalol), cálcio (reação cromogênica com cresolftaleina complexona) e fósforo (método de Daly e Ertingshausen modificado), utilizando o sistema Labtest⁸ para diagnóstico, as leituras foram realizadas em espectrofotômetro⁹ semi-automático.

Determinação das concentrações séricas e urinárias de sódio e potássio – As amostras de soro foram submetidas à leitura utilizando-se método de íons-seletivos¹⁰. Quanto à urina, cada amostra foi centrifugada e uma fração do sobrenadante foi disponibilizada para leitura, igualmente pelo método íons-seletivos.

7. Procedimentos e cálculos de provas de função renal

Avaliação da excreção urinária de proteína – foi realizada tanto a razão proteína/creatinina urinária (U-P/C), quanto a proteinúria de 24 horas.

Para a avaliação da U-P/C utilizou-se a formula:

$$U-P/C = \frac{UPt \text{ (mg/dL)}}{Ucr \text{ (mg/dL)}}$$

Onde:

U-P/C = razão proteína/creatinina urinária

UPt= concentração urinária de proteína

Ucr = concentração urinária de creatinina

⁸ LABTEST - Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa, Brasil

⁹ LABQUEST-LABTEST – Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa, Brasil

¹⁰ ISLAB – Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa, Brasil

Para avaliação da proteinúria de 24 horas foi utilizada a fórmula:

$$\text{Proteinúria de 24 horas} = \frac{\text{UPt (mg/dL)} \times \text{Uv (mL)}}{\text{p. c. (kg)}} \times 100$$

Onde:

UPt= concentração urinária de proteína

Uv= volume de urina

p. c.= peso corporal

Clearance de creatinina – Com a finalidade de estimar a taxa de filtração glomerular (TFG), foi mensurado o *clearance* de creatinina (Ccr) em período de 24 horas. A fórmula apresentada a seguir descreve o cálculo e apresenta os dados pertinentes ao procedimento.

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

Onde:

Ccr = *clearance* de creatinina

Ucr= concentração urinária de creatinina

Uv= volume de urina

Scr= concentração sérica de creatinina

T= tempo em minutos

p. c.= peso corporal

Excreção fracionada de eletrólitos – foram avaliados as excreções fracionadas de sódio (EF_{Na}), potássio (EF_K), cálcio (EF_{Ca}) e fósforo (EF_P). As concentrações séricas e urinárias de creatinina e de eletrólitos foram obtidas em amostras coletadas durante a realização do *clearance* de creatinina de 24 horas. Os cálculos foram feitos como indicado pela fórmula que segue.

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

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

8. Análise estatística

Os resultados foram submetidos à análise de variância (ANOVA) tendo como fatores de variação o grupo (controle e DRC) e o tempo (sete avaliações). Para comparação de médias foi empregado o teste de comparações múltiplas de Tukey-Kramer. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados significativos. Os cálculos foram feitos por meio do programa estatístico SAS[®] (Statistical Analysis System).

III-RESULTADOS

Aspectos clínicos

Durante os períodos de adaptação e pré-tratamento os cães mantiveram-se clinicamente estáveis. Entretanto, nas etapas de tratamento e pós-tratamento imediato observaram-se alguns sinais clínicos indesejáveis. As manifestações comuns aos grupos foram apatia e vômitos. Apatia foi observada em três animais do grupo controle, em quatro animais do grupo DRC 2 e 3 e nos quatro DRC 4. Vômitos ocorreram em dois cães do grupo controle, três do DRC 2 e 3 e nos quatro do DRC 4. Também ocorreram tremores, em dois animais do grupo controle e em três do grupo DRC 2 e 3, hematoquesia em um cão do DRC 2 e 3, e em dois cães do DRC 4, e temperatura retal inferior a 37,5°C em dois animais do grupo controle, três do grupo DRC 2 e 3 e dois do Grupo DRC 4 (Quadro B1).

Durante o experimento, três animais do grupo DRC 4 vieram a óbito, sendo dois deles durante o período de tratamento com DMSO e o outro após seis dias da última aplicação do fármaco.

De acordo com a análise de variância, a ingestão de água apresentou interação entre os fatores grupo e tempo e significativa diferença entre animais controle e DRC. No que diz respeito à ingestão de ração, não houve influência dos fatores grupo ou tempo ($p > 0,05$), porém a interação foi significativa (Tabela 1). Os animais do grupo controle apresentaram diminuição significativa da ingestão de água e de ração nas primeiras 24 horas do período de pós-tratamento imediato, em relação às médias de consumo dos períodos de pré-tratamento e primeiro dia de tratamento com DMSO. Mas tanto o consumo de água quanto o de ração aumentaram significativamente no segundo dia do pós-tratamento imediato em relação ao dia anterior e também foi maior

no pós-tratamento tardio avaliado 30 dias depois. O grupo DRC 4 apresentou diferenças individuais quanto a ingestão de ração por peso corporal, dificultando sua correlação com os demais grupos.

A pressão arterial sistólica não variou significativamente em função dos fatores grupo ou tempo, mas houve interação ($p \leq 0,01$) entre os fatores (Tabela 1). As médias dos cães do grupo DRC foram maiores tendo havido diferenças significativas entre os grupos durante as primeiras 24 horas do período de tratamento e o pós-tratamento imediato (Tabela 2, Figura 2). Constatou-se que os animais do grupo DRC 4 eram detentores, desde o período pré-tratamento, de pressão arterial sistólica considerada de alto risco ($>180\text{mmHg}$) na classificação da IRIS (2006) (Tabela 3).

Tabela 1. Fonte de variação (ANOVA) - ingestão de água, ingestão de ração e pressão arterial sistólica. Resultados obtidos em sete avaliações de seis cães saudáveis (grupo controle) seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.

Fonte de Variação	Valores mínimos de significância (p)		
	Ingestão de água* (mL/kg)	Ingestão de ração* (g/kg)	PAS (mmHg)
Grupo	0,0014	0,3456	0,1510
Tempo	0,0587	0,0914	0,3812
Animal (grupo)	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Tempo x Grupo	0,0013	0,0101	0,0162
CV	7,46	17,46	8,13
R ²	0,80	0,62	0,87

PAS = Pressão arterial sistólica.

$p \leq 0,05$ significativo a 5%; $p \leq 0,01$ significativo a 1%; $p > 0,05$ não significativo.

*Variáveis transformadas em Log (da observação + 1)

Tabela 2. Aspectos clínicos - ingestão de água, ingestão de ração e pressão arterial sistólica. Resultados obtidos em sete avaliações de seis cães saudáveis (grupo controle) e seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.

Variáveis	Períodos	Avaliações	GRUPOS	
			Controle	DRC
Ingestão de água (mL/kg)	Pré-tratamento	BASAL	38,36±5,96 Aa*	84,68±12,14 Ab
		1	44,74±8,64 Aa	68,19±9,97 Aa
	Tratamento	2	30,29±7,74 ABa	70,57±10,15 Ab
		3	35,27±5,66 ABa	82,72±6,26 Ab
	Pós-tratamento imediato	4	21,84±3,80 Ba	81,04±9,28 Ab
		5	42,21±4,82 Aa	70,10±9,36 Aa
Pós-tratamento tardio	6	43,82±6,69 Aa	59,82±4,48 Aa	
Ingestão de ração (g/kg)	Pré-tratamento	BASAL	12,50±1,99 Aa	14,31±2,71 Aa
		1	16,57±3,60 Aa	12,34±2,53 Aa
	Tratamento	2	13,63±3,39 Aa	15,99±3,93 Aa
		3	12,87±3,29 ABa	16,84±1,49 Aa
	Pós-tratamento imediato	4	7,29±3,22 Ba	16,75±2,88 Ab
		5	14,79±2,96 Aa	13,84±2,24 Aa
Pós-tratamento tardio	6	15,46±3,06 Aa	19,02±4,48 Aa	
Pressão arterial sistólica (mmHg)	Pré-tratamento	BASAL	142,50±10,14 Aa	165,00±12,84 Aa
		1	137,50±3,59 Aa	170,00±12,11 Ab
	Tratamento	2	152,50±10,78 Aa	155,83±13,92 Aa
		3	136,67±10,06 Aa	156,67±13,14 Aa
	Pós-tratamento imediato	4	133,33±7,49 Aa	167,50±15,04 Ab
		5	133,33±10,30 Aa	170,00±15,55 Ab
Pós-tratamento tardio	6	137,50±9,64 Aa	152,50±11,74 Aa	

* Média ± erro padrão. Médias na mesma coluna, da mesma variável, seguidas por pelo menos uma letra maiúscula em comum não diferem significativamente entre si pelo teste de Tukey-Kramer. Médias da mesma linha seguidas por pelo menos uma letra minúscula em comum não diferem significativamente entre si pelo teste de Tukey-Kramer.

Tabela 3. Aspectos clínicos - ingestão de água, ingestão de ração e pressão arterial sistólica. Resultados obtidos em sete avaliações de quatro cães doentes renais crônicos estágio 4 tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.

Variável	Etapas	Avaliações	Pacientes			
			1	2	3	4
Ingestão de água (mL/kg)	Pré-tratamento	BASAL	80,62	62,27	112,23	46,30
		1	42,61	51,19	86,76	27,55
	Tratamento	2	68,92	47,33	49,26	45,59
		3	31,83	60,12	-	-
	Pós-tratamento imediato	4	42,19	56,09	-	-
		5	34,42	53,65	-	-
Pós-tratamento tardio	6	40,47	-	-	-	
Ingestão de ração (g/kg)	Pré-tratamento	BASAL	14,26	9,58	11,51	7,88
		1	7,95	13,09	8,23	4,89
	Tratamento	2	2,57	15,38	1,17	2,07
		3	0,0	11,28	-	-
	Pós-tratamento imediato	4	0,99	9,02	-	-
		5	1,64	4,14	-	-
Pós-tratamento tardio	6	10,03	-	-	-	
Pressão arterial sistólica (mmHg)	Pré-tratamento	BASAL	180	220	260	240
		1	180	230	230	250
	Tratamento	2	160	240	230	250
		3	215	245	-	-
	Pós-tratamento imediato	4	180	230	-	-
		5	215	220	-	-
Pós-tratamento tardio	6	170	-	-	-	

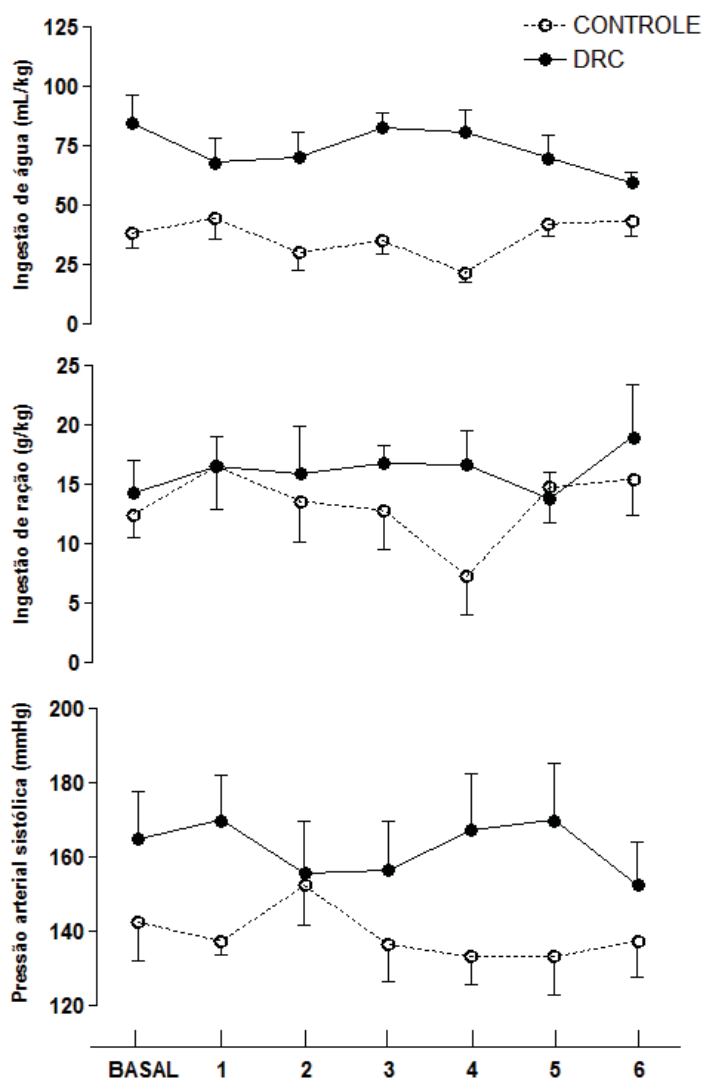


Figura 2. Representações gráficas da ingestão de água, ingestão de ração e pressão arterial sistólica de seis cães saudáveis (grupo controle) e seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). (Períodos: 1, 2 e 3 – tratamento; 4 e 5 – pós-tratamento imediato; 6 – pós-tratamento tardio). Barras acima e abaixo dos pontos indicadores de média representam o erro padrão). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.

Provas de função renal

A análise de variância e o teste de comparação múltipla de médias das variáveis *clearance* de creatinina, U-P/C, proteinúria de 24 horas e densidade urinária revelaram, que houve influência ($p \leq 0,01$) do fator grupo, mas não do tempo. O volume de urina foi influenciado tanto pelo fator grupo quanto fator tempo (Tabela 4). As médias de *clearance* de creatinina e de densidade urinária do grupo DRC foram significativamente menores do que as do grupo controle. Enquanto as médias das variáveis U-P/C, proteinúria de 24 horas e volume urinário do grupo DRC foram significativamente maiores do que as do grupo controle (Tabela 5 e Figura 3).

Os animais do grupo DRC 4 apresentaram valores de *clearance* de creatinina baixos e proteinúria mais acentuadas considerando-se as respectivas médias dos animais do grupo DRC 2 e 3 (Tabela 6).

Tabela 4. Fonte de variação (ANOVA) - provas de função renal I - *clearance* de creatinina, razão proteína/creatinina urinária, proteinúria de 24 horas e densidade urinária. Resultados obtidos em sete avaliações de seis cães saudáveis (grupo controle) seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.

Fonte de variação	Valores mínimos de significância (p)				
	Ccr (mL/min/kg)	U-P/C*	Pt 24 horas* (mg/kg)	Densidade urinária	Volume urinário
Grupo	0,0119	0,0014	0,0005	0,0002	0,0004
Tempo	0,1865	0,2228	0,0763	0,5010	0,0086
Animal (grupo)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Tempo x Grupo	0,2721	0,0290	0,9452	0,2890	0,4730
CV	16,60	21,50	7,84	0,58	25,15
R ²	0,87	0,95	0,98	0,81	0,87

Ccr = *Clearance* de creatinina; U-P/C = razão proteína creatinina urinária; Pt = proteína total
 $p \leq 0,05$ significativo a 5%; $p \leq 0,01$ significativo a 1%; $p > 0,05$ não significativo.

*Variáveis transformadas em Log (da observação + 1).

Tabela 5. Provas de função renal I - *clearance* de creatinina, razão proteína/creatinina urinária, proteinúria de 24 horas, densidade urinária e volume urinário. Resultados obtidos em sete avaliações de seis cães saudáveis (grupo controle) e seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.

Variáveis	Períodos	Avaliações	GRUPOS	
			Controle	DRC
Clearance de creatinina (mL/min/kg)	Pré-tratamento	BASAL	2,12±0,25Aa*	1,21±0,21Ab
		1	2,36±0,29Aa	1,37±0,30Ab
	Tratamento	2	2,27±0,20Aa	1,42±0,26Ab
		3	2,36±0,18Aa	1,65±0,34Ab
	Pós-tratamento imediato	4	2,12±0,18Aa	1,41±0,26Ab
		5	2,42±0,23Aa	1,22±0,18Ab
Pós-tratamento tardio	6	2,39±0,22Aa	1,25±0,19Ab	
Razão proteína/creatinina urinária	Pré-tratamento	BASAL	0,16±0,07Aa	1,17±0,28Ab
		1	0,19±0,07Aa	1,25±0,49Ab
	Tratamento	2	0,36±0,13Aa	1,24±0,33Ab
		3	0,17±0,05Aa	1,36±0,28Ab
	Pós-tratamento imediato	4	0,15±0,05Aa	1,52±0,30Ab
		5	0,18±0,07Aa	1,51±0,35Ab
Pós-tratamento tardio	6	0,18±0,09Aa	1,34±0,40Ab	
Proteinúria (mg/kg/24h)	Pré-tratamento	BASAL	4,67±1,75Aa	55,15±17,84Ab
		1	5,60±2,06Aa	54,90±19,41Ab
	Tratamento	2	6,42±2,23Aa	53,03±15,04Ab
		3	7,70±2,83Aa	58,36±15,71Ab
	Pós-tratamento imediato	4	6,46±1,96Aa	57,94±16,50Ab
		5	5,62±2,26Aa	51,50±15,97Ab
Pós-tratamento tardio	6	5,92±2,48Aa	46,53±11,57Ab	
Densidade urinária	Pré-tratamento	BASAL	1,035±0,005Aa	1,017±0,001Ab
		1	1,033±0,005Aa	1,016±0,001Ab
	Tratamento	2	1,035±0,004Aa	1,013±0,001Ab
		3	1,029±0,005Aa	1,017±0,001Ab
	Pós-tratamento imediato	4	1,040±0,003Aa	1,016±0,001Ab
		5	1,034±0,004Aa	1,016±0,001Ab
Pós-tratamento tardio	6	1,035±0,004Aa	1,018±0,001Ab	
Volume urinário (mL/kg/24h)	Pré-tratamento	BASAL	13,66±1,99Aa	46,38±7,38Ab
		1	20,39±2,32Aa	50,48±8,04Ab
	Tratamento	2	21,43±3,16Aa	57,30±10,28Ab
		3	21,39±3,67Aa	54,42±4,72Ab
	Pós-tratamento imediato	4	12,91±2,25Aa	49,18±6,01Ab
		5	15,64±1,91Aa	44,30±4,76Ab
Pós-tratamento tardio	6	16,50±2,88Aa	39,14±4,67Ab	

* Média ± erro padrão. Médias na mesma coluna, da mesma variável, seguidas por pelo menos uma letra maiúscula em comum não diferem significativamente entre si pelo teste de Tukey-Kramer. Médias da mesma linha seguidas por pelo menos uma letra minúscula em comum não diferem significativamente entre si pelo teste de Tukey-Kramer.

Tabela 6. Provas de função renal I - *clearance* de creatinina, razão proteína/creatinina urinária, proteinúria de 24 horas, densidade urinária e volume de urina. Resultados obtidos em sete avaliações de quatro cães doentes renais crônicos estágio 4 tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.

Variável	Etapas	Avaliações	Pacientes			
			1	2	3	4
<i>Clearance</i> de creatinina (mL/min/kg)	Pré-tratamento	BASAL	0,33	0,40	0,28	0,33
		1	0,40	0,30	0,31	0,22
	Tratamento	2	0,34	0,28	0,25	0,20
		3	0,23	0,51	-	-
	Pós-tratamento imediato	4	0,23	0,37	-	-
		5	0,16	0,41	-	-
Pós-tratamento tardio	6	0,25	-	-	-	
Razão proteína/creatinina urinária	Pré-tratamento	BASAL	2,13	1,55	2,98	3,26
		1	3,05	1,86	3,98	5,91
	Tratamento	2	1,60	2,70	4,98	3,81
		3	1,68	0,80	-	-
	Pós-tratamento imediato	4	1,58	1,90	-	-
		5	2,20	1,97	-	-
Pós-tratamento tardio	6	0,77	-	-	-	
Proteinúria (mg/kg/24h)	Pré-tratamento	BASAL	47,53	88,68	94,27	99,81
		1	53,64	72,38	104,57	84,38
	Tratamento	2	59,19	59,17	81,29	97,72
		3	42,76	78,82	-	-
	Pós-tratamento imediato	4	67,63	77,24	-	-
		5	59,61	78,61	-	-
Pós-tratamento tardio	6	35,68	-	-	-	
Densidade Urinária	Pré-tratamento	BASAL	1,010	1,015	1,012	1,013
		1	1,012	1,014	1,011	1,014
	Tratamento	2	1,011	1,013	1,013	1,015
		3	1,014	1,015	-	-
	Pós-tratamento imediato	4	1,011	1,012	-	-
		5	1,011	1,014	-	-
Pós-tratamento tardio	6	1,011	-	-	-	
Volume Urinário (mL/kg/24h)	Pré-tratamento	BASAL	44,34	62,28	60,43	54,19
		1	42,61	51,19	65,44	48,47
	Tratamento	2	38,49	47,34	54,41	51,81
		3	29,90	60,12	-	-
	Pós-tratamento imediato	4	43,02	56,10	-	-
		5	45,57	53,66	-	-
Pós-tratamento tardio	6	29,93	-	-	-	

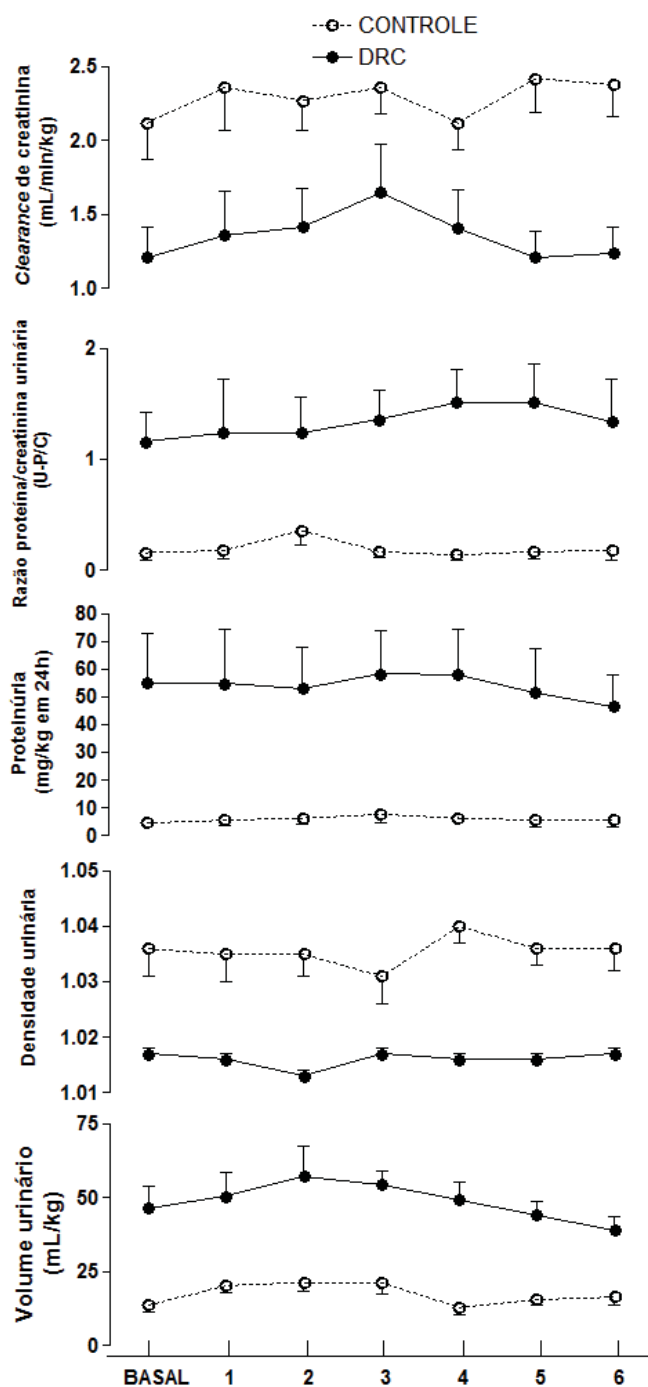


Figura 3. Representação gráfica das provas de função renal I - *clearance* de creatinina, razão proteína/creatinina urinária, proteinúria de 24 horas, densidade urinária e volume urinário de seis cães saudáveis (grupo controle) e seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). (Períodos: 1, 2 e 3 – tratamento; 4 e 5 – pós-tratamento imediato; 6 – pós-tratamento tardio. Barras acima e abaixo dos pontos indicadores de média representam o erro padrão). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.

As excreções fracionadas de sódio e de cálcio foram influenciadas ($p \leq 0,01$) pelo fator grupo e pelo fator tempo (Tabela 7). As médias de ambas as variáveis foram significativamente maiores no grupo DRC (Tabela 8 e Figura 4).

A análise de variância não revelou influência dos fatores grupo ou tempo sobre a excreção fracionada de potássio (Tabela 7). Mas, a média do grupo DRC da primeira avaliação do período de pós-tratamento imediato foi significativamente maior do que a do grupo controle no mesmo momento (Tabela 8 e Figura 4).

A excreção fracionada de fósforo variou ($p \leq 0,01$) em função do fator grupo (Tabela 7). Mas a comparação múltipla das variáveis detectou que somente as médias da segunda e das duas últimas avaliações foram significativamente maiores no grupo DRC em relação às médias correspondentes do grupo controle (Tabela 8 e Figura 4). No grupo DRC 4 os animais apresentaram a maioria dos valores de excreção fracionada de sódio, potássio, cálcio e fósforo maiores que as respectivas médias do grupo DRC 2 e 3 (Tabela 9).

Tabela 7. Fonte de variação (ANOVA) - provas de função renal II - excreção fracionada de sódio, potássio, cálcio e fósforo. Resultados obtidos em sete avaliações de seis cães saudáveis (grupo controle) seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.

Fonte de variação	Valores mínimos de significância (p)			
	EFNa* (%)	EFK* (%)	EFCa* (%)	EFP* (%)
Grupo	0,0026	0,1973	0,0026	0,0007
Tempo	0,0192	0,3891	0,0192	0,1486
Animal (grupo)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0019
Tempo x Grupo	0,7120	0,0827	0,7120	0,1122
CV	17,18	9,37	17,18	10,83
R ²	0,93	0,78	0,93	0,69

EFNa = excreção fracionada de sódio; EFK = excreção fracionada de potássio; EFCa = excreção fracionada de cálcio; EFP = excreção fracionada de fósforo.

$p \leq 0,05$ significativo a 5%; $p \leq 0,01$ significativo a 1%; $p > 0,05$ não significativo.

*Variáveis transformadas em Log (da observação + 1).

Tabela 8. Provas de função renal II - excreção fracionada de sódio, potássio, cálcio e fósforo. Resultados obtidos em sete avaliações de seis cães saudáveis (grupo controle) seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.

Variáveis	Períodos	Avaliações	GRUPOS	
			Controle	DRC
Excreção fracionada de sódio (%)	Pré-tratamento	BASAL	0,30±0,05 Aa *	1,28±0,39 Ab
		1	0,38±0,05 Aa	1,33±0,36 Ab
	Tratamento	2	0,51±0,04 Aa	1,43±0,34 Ab
		3	0,46±0,06 Aa	1,25±0,30 Ab
		4	0,30±0,06 Aa	1,24±0,27 Ab
	Pós-tratamento imediato	5	0,30±0,05 Aa	1,32±0,42 Ab
	Pós-tratamento tardio	6	0,31±0,05 Aa	1,10±0,22 Ab
Excreção fracionada de potássio (%)	Pré-tratamento	BASAL	15,84±2,60 Aa	20,24±3,93 Aa
		1	15,46±2,00 Aa	17,24±3,30 Aa
	Tratamento	2	13,99±1,29 Aa	20,62±4,71 Aa
		3	12,58±0,84 Aa	21,51±4,93 Aa
		4	10,26±2,34 Aa	23,59±5,48 Ab
	Pós-tratamento imediato	5	15,04±1,26 Aa	23,00±4,35 Aa
	Pós-tratamento tardio	6	12,47±1,42 Aa	21,35±3,92 Aa
Excreção fracionada de cálcio (%)	Pré-tratamento	BASAL	0,16±0,03 Aa	0,57±0,23 Ab
		1	0,15±0,02 Aa	0,57±0,19 Ab
	Tratamento	2	0,21±0,02 Aa	0,64±0,18 Ab
		3	0,16±0,03 Aa	0,70±0,19 Ab
		4	0,12±0,02 Aa	0,71±0,16 Ab
	Pós-tratamento imediato	5	0,16±0,02 Aa	0,73±0,21 Ab
	Pós-tratamento tardio	6	0,15±0,03 Aa	0,52±0,20 Ab
Excreção fracionada de fósforo (%)	Pré-tratamento	BASAL	15,43±3,02 Aa	27,30±2,94 Aa
		1	12,42±1,50 Aa	27,07±2,71 Ab
	Tratamento	2	12,54±1,08 Aa	20,23±2,44 Aa
		3	13,59±4,05 Aa	16,14±2,38 Aa
		4	12,71±0,95 Aa	20,91±2,85 Aa
	Pós-tratamento imediato	5	12,60±2,80 Aa	25,76±2,31 Ab
	Pós-tratamento tardio	6	10,36±1,96 Aa	26,70±3,62 Ab

* Média ± erro padrão. Médias na mesma coluna, da mesma variável, seguidas por pelo menos uma letra maiúscula em comum não diferem significativamente entre si pelo teste de Tukey-Kramer. Médias da mesma linha seguidas por pelo menos uma letra minúscula em comum não diferem significativamente entre si pelo teste de Tukey-Kramer.

Tabela 9. Provas de função renal II - excreção fracionada de sódio, potássio, cálcio e fósforo. Resultados obtidos em sete avaliações de quatro cães doentes renais crônicos estágio 4 tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.

Variável	Etapas	Avaliações	Pacientes			
			1	2	3	4
Excreção fracionada de sódio (%)	Pré-tratamento	BASAL	5,10	3,85	10,01	9,11
		1	4,36	4,61	9,14	10,96
	Tratamento	2	3,74	4,80	9,97	11,83
		3	4,00	3,37	-	-
		4	6,33	2,84	-	-
	Pós-tratamento imediato	5	10,30	2,23	-	-
		6	4,31	-	-	-
Excreção fracionada de potássio (%)	Pré-tratamento	BASAL	39,57	111,32	79,65	47,73
		1	35,48	87,59	64,91	59,58
	Tratamento	2	36,41	76,45	66,35	86,70
		3	34,68	60,12	-	-
		4	49,25	52,96	-	-
	Pós-tratamento imediato	5	36,95	50,06	-	-
		6	20,35	-	-	-
Excreção fracionada de cálcio (%)	Pré-tratamento	BASAL	0,53	4,88	6,41	3,43
		1	0,83	6,61	12,17	3,51
	Tratamento	2	0,44	5,87	4,05	4,50
		3	0,35	5,08	-	-
		4	0,76	6,85	-	-
	Pós-tratamento imediato	5	2,98	4,74	-	-
		6	2,36	-	-	-
Excreção fracionada de fósforo (%)	Pré-tratamento	BASAL	36,48	42,85	44,49	29,29
		1	18,79	50,23	30,48	25,56
	Tratamento	2	18,81	42,26	17,77	24,10
		3	22,42	46,60	-	-
		4	22,94	27,60	-	-
	Pós-tratamento imediato	5	37,47	35,02	-	-
		6	28,90	-	-	-

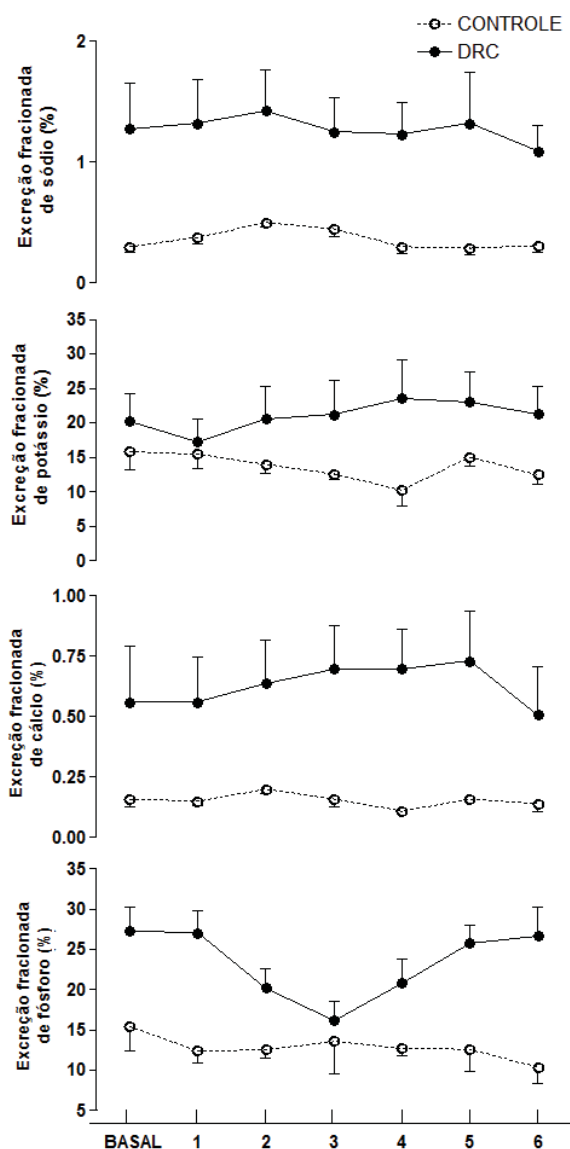


Figura 4. Representação gráfica das provas de função renal II - excreção fracionada de sódio, potássio, cálcio e fósforo de seis cães saudáveis (grupo controle) e seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). (Períodos: 1, 2 e 3 – tratamento; 4 e 5 – pós-tratamento imediato; 6 – pós-tratamento tardio. Barras acima e abaixo dos pontos indicadores de média representam o erro padrão). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.

Perfil bioquímico sérico

Houve diferença significativa entre os grupos estudados no que diz respeito às concentrações séricas de creatinina e ureia ($p \leq 0,01$). Ademais, foi observado que

apenas o tempo teve significativa influencia sobre o sódio. Os parâmetros potássio, cálcio total e fósforo não tiveram diferenças significativas (Tabela 10), apesar das médias do fósforo do grupo DRC terem sido significativamente maiores do que as do grupo controle durante o período de tratamento e no pós-tratamento imediato (Tabela 11 e Figura 5).

Os animais do grupo DRC 4 apresentaram a maioria dos valores de creatinina, ureia e fósforo maiores que as respectivas médias do grupo DRC 2 e 3 (Tabela 12).

Tabela 10. Fonte de variação (ANOVA) - perfil bioquímico sérico I - concentrações séricas de creatinina, ureia, sódio, potássio, cálcio total e fósforo. Resultados obtidos em sete avaliações de seis cães saudáveis (grupo controle) e seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.

Fonte de variação	Valores mínimos de significância (p)					
	Creatinina (mg/dL)	Ureia (mg/dL)	Sódio (mEq/L)	Potássio (mEq/L)	Cálcio total (g/dL)	Fósforo* (mg/dL)
Grupo	0,0117	0,0068	0,9567	0,5661	0,8992	0,1107
Tempo	0,4313	0,3718	0,0178	0,8849	0,4215	0,4924
Animal (grupo)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Tempo x Grupo	0,6739	0,8959	0,9274	0,2900	0,0598	0,1576
CV	10,59	18,93	1,90	5,83	8,39	5,31
R ²	0,97	0,96	0,79	0,78	0,56	0,89

p≤0,05 significativo a 5%; p≤0,01 significativo a 1%; p>0,05 não significativo.

*Variáveis transformadas em Log (da observação + 1).

Tabela 11. Perfil bioquímico sérico I - concentrações séricas de creatinina, ureia, sódio, potássio, cálcio total e fósforo. Resultados obtidos em sete avaliações de seis cães saudáveis (grupo controle) e seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.

Variáveis	Períodos	Avaliações	GRUPOS	
			Controle	DRC
Creatinina (mg/dL)	Pré-tratamento	BASAL	1,10±0,05Aa*	2,41±0,41Ab
		1	1,08±0,04Aa	2,37±0,46Ab
	Tratamento	2	1,08±0,06Aa	2,32±0,43Ab
		3	1,07±0,05Aa	2,21±0,38Ab
		4	1,08±0,08Aa	2,16±0,36Ab
		5	1,05±0,06Aa	2,25±0,36Ab
Pós-tratamento imediato	6	1,05±0,04Aa	2,36±0,40Ab	
Ureia (mg/dL)	Pré-tratamento	BASAL	30,02±4,80Aa	109,09±17,33Ab
		1	29,16±4,86Aa	107,08±22,89Ab
	Tratamento	2	27,69±3,06Aa	99,81±18,92Ab
		3	26,36±2,19Aa	109,78±21,17Ab
		4	30,18±1,82Aa	112,76±34,97Ab
		5	30,98±4,42Aa	116,04±24,14Ab
Pós-tratamento imediato	6	38,53±5,63Aa	113,83±23,61Ab	
Pós-tratamento tardio				

Sódio (mEq/L)	Pré-tratamento	BASAL	140,50±2,67Aa	139,33±0,67Aa
		1	141,00±2,90Aa	141,00±1,10Aa
	Tratamento	2	141,17±2,87Aa	140,83±1,47Aa
		3	141,33±3,02Aa	140,83±1,54Aa
		4	140,33±2,63Aa	138,67±1,23Aa
	Pós-tratamento imediato	5	140,50±3,06Aa	141,17±1,49Aa
6		137,17±1,28Aa	138,00±1,46Aa	
Potássio (mEq/L)	Pré-tratamento	BASAL	4,70±0,22Aa	4,35±0,12Aa
		1	4,73±0,23Aa	4,42±0,15Aa
	Tratamento	2	4,57±0,22Aa	4,35±0,19Aa
		3	4,57±0,22Aa	4,38±0,15Aa
		4	4,52±0,25Aa	4,42±0,18Aa
	Pós-tratamento imediato	5	4,43±0,24Aa	4,45±0,23Aa
6		4,45±0,24Aa	4,53±0,18Aa	
Cálcio total (mg/dL)	Pré-tratamento	BASAL	9,65±0,56Aa	10,77±0,45Aa
		1	11,05±0,36Aa	10,25±0,41Aa
	Tratamento	2	11,12±0,72Aa	10,17±0,51Aa
		3	10,32±0,30Aa	10,35±0,46Aa
		4	9,97±0,29Aa	10,25±0,58Aa
	Pós-tratamento imediato	5	10,03±0,30Aa	10,22±0,39Aa
6		9,80±0,35Aa	10,28±0,43Aa	
Fósforo (mg/dL)	Pré-tratamento	BASAL	4,53±0,45Aa	6,07±1,04Aa
		1	4,75±0,46Aa	6,22±1,02Ab
	Tratamento	2	4,40±0,21Aa	6,12±1,00Ab
		3	4,42±0,21Aa	7,32±1,79Ab
		4	4,51±0,25Aa	6,58±0,83Ab
	Pós-tratamento imediato	5	4,74±0,35Aa	6,32±1,05Ab
6		4,62±0,28Aa	5,60±0,90Aa	

* Média ± erro padrão. Médias na mesma coluna, da mesma variável, seguidas por pelo menos uma letra maiúscula em comum não diferem significativamente entre si pelo teste de Tukey-Kramer. Médias da mesma linha seguidas por pelo menos uma letra minúscula em comum não diferem significativamente entre si pelo teste de Tukey-Kramer.

Tabela 12. Perfil bioquímico sérico I - concentrações séricas de creatinina, ureia, sódio, potássio, cálcio total e fósforo. Resultados obtidos em sete avaliações de quatro cães doentes renais crônicos estágio 4 tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.

Variável	Etapas	Avaliações	Pacientes			
			1	2	3	4
Creatinina (mg/dL)	Pré-tratamento	BASAL	5,35	8,25	7,18	7,94
		1	5,67	8,86	8,37	9,08
	Tratamento	2	5,78	7,29	7,94	9,67
		3	6,05	6,78	-	-
		4	6,59	5,97	-	-
	Pós-tratamento imediato	5	7,02	6,27	-	-
		6	6,73	-	-	-

Ureia (mg/dL)	Pré-tratamento	BASAL	239,4	209,2	371,0	341,6
	Tratamento	1	259,0	216,3	380,0	355,6
		2	210,8	203,7	487,2	401,8
		3	210,0	191,9	-	-
	Pós-tratamento imediato	4	212,8	206,1	-	-
		5	205,8	220,2	-	-
Pós-tratamento tardio	6	165,5	-	-	-	
Sódio (mEq/L)	Pré-tratamento	BASAL	142	135	147	142
	Tratamento	1	144	136	148	143
		2	142	138	153	142
		3	138	136	-	-
	Pós-tratamento imediato	4	142	138	-	-
		5	143	137	-	-
Pós-tratamento tardio	6	143	-	-	-	
Potássio (mEq/L)	Pré-tratamento	BASAL	4,8	4,6	5,0	4,1
	Tratamento	1	4,5	4,5	4,6	4,1
		2	4,0	5,0	4,8	4,2
		3	4,5	4,5	-	-
	Pós-tratamento imediato	4	4,4	4,7	-	-
		5	4,4	4,6	-	-
Pós-tratamento tardio	6	4,6	-	-	-	
Cálcio total (mg/dL)	Pré-tratamento	BASAL	10,7	11,3	-	10,8
	Tratamento	1	9,7	10,9	-	12,7
		2	10,4	12,5	-	10,6
		3	10,2	10,8	-	-
	Pós-tratamento imediato	4	10,0	11,3	-	-
		5	10,9	12,9	-	-
Pós-tratamento tardio	6	9,9	-	-	-	
Fósforo (mg/dL)	Pré-tratamento	BASAL	6,65	14,4	19,48	16,51
	Tratamento	1	7,79	12,5	20,75	18,63
		2	7,25	11,2	26,00	23,03
		3	7,47	9,5	-	-
	Pós-tratamento imediato	4	12,54	11,6	-	-
		5	17,2	11,3	-	-
Pós-tratamento tardio	6	8,59	-	-	-	

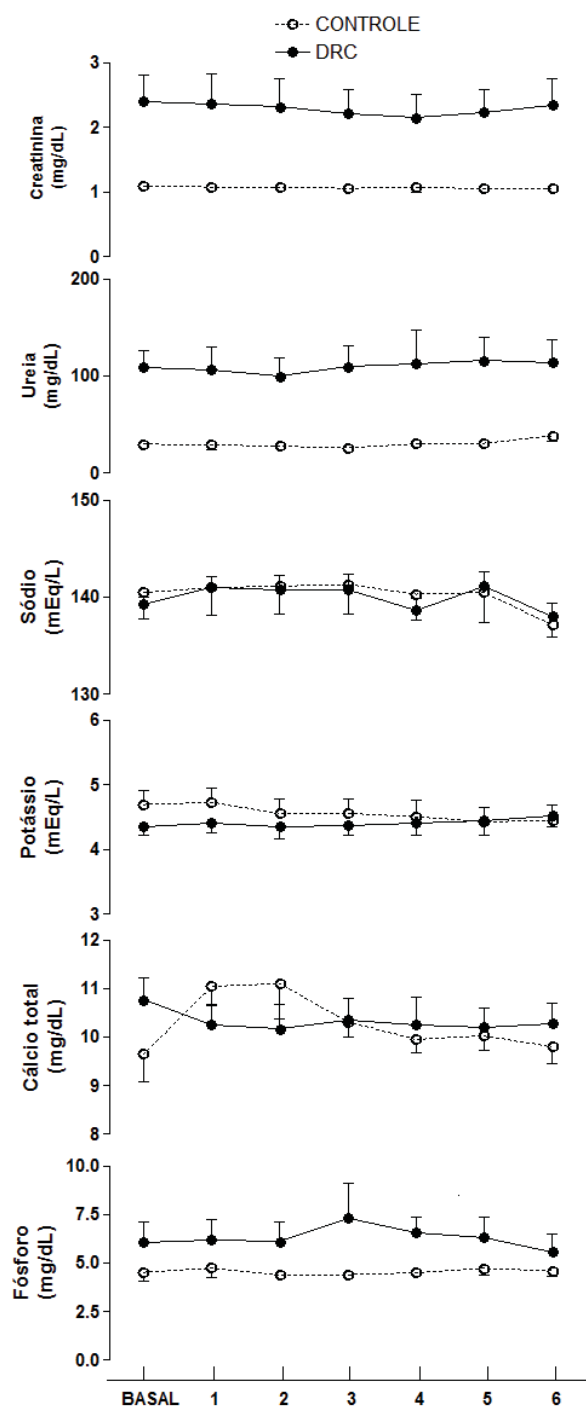


Figura 5. Representação gráfica do perfil bioquímico sérico I - concentrações séricas de creatinina, ureia, sódio, potássio, cálcio total e fósforo de seis cães saudáveis (grupo controle) e seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). (Períodos: 1, 2 e 3 – tratamento; 4 e 5 – pós-tratamento imediato; 6 – pós-tratamento tardio). Barras acima e abaixo dos pontos indicadores de média representam o erro padrão). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.

A despeito de não ter havido diferenças significativas com relação às concentrações séricas de proteína total, observou-se menor concentração de albumina nos animais DRC 2 e 3 ($p < 0,001$) quando comparada àquela dos animais controle (Tabela 14).

As análises de variância não detectaram influência dos fatores grupo e tempo ($p > 0,05$) sobre as concentrações séricas de alanina aminotransferase e colesterol (Tabela 13). Porém, as médias do colesterol sérico, durante o período de tratamento e pós-tratamento imediato, foram significativamente maiores no grupo DRC em relação às respectivas médias do grupo controle.

Apesar das atividades séricas da fosfatase alcalina não terem apresentado diferença entre os grupos, houve menor concentração da enzima no período de pós-tratamento tardio quando comparadas àquelas observadas durante o período de tratamento (Tabela 14 e Figura 6).

O grupo DRC 4 apresentou parâmetros muito diversificados quanto ao perfil bioquímico II, impossibilitando sua comparação aos demais grupos (Tabela 15).

Tabela 13. Fonte de variação (ANOVA) - perfil bioquímico sérico II - concentrações séricas de proteína total, albumina, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina e colesterol. Resultados obtidos em sete avaliações de seis cães sadios (grupo controle) e seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.

Fonte de Variação	Valores mínimos de significância (p)				
	PT (mg/dL)	Albumina (mg/dL)	ALT (U/L)	FA* (U/L)	Colesterol (mg/dL)
Grupo	0,7264	0,0002	0,3052	0,9171	0,2666
Tempo	0,4429	0,2853	0,5427	0,0048	0,1206
Animal (grupo)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Tempo x Grupo	0,0629	0,1978	0,9489	0,3438	0,1085
CV	5,51	6,94	21,59	5,42	10,28
R ²	0,96	0,94	0,87	0,91	0,94

PT = proteína total; ALT = alanina aminotransferase; FA = fosfatase alcalina.

$p \leq 0,05$ significativo a 5%; $p \leq 0,01$ significativo a 1%; $p > 0,05$ não significativo.

*Variáveis transformadas em Log (da observação + 1).

Tabela 14. Perfil bioquímico sérico II - concentrações séricas de proteína total, albumina, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina e colesterol. Resultados obtidos em sete avaliações de seis cães saudáveis (grupo controle) e seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.

Variáveis	Períodos	Avaliações	GRUPOS	
			Controle	DRC
Proteína Total (mg/dL)	Pré-tratamento	BASAL	7,42±0,27Aa*	7,97±1,16Aa
		1	7,78±0,27Aa	7,84±1,12Aa
	Tratamento	2	7,70±0,23Aa	7,90±1,03Aa
		3	7,15±0,28Aa	7,95±0,95Aa
		4	7,24±0,27Aa	7,90±1,05Aa
	Pós-tratamento imediato	5	7,23±0,30Aa	7,85±1,00Aa
6		7,85±0,32Aa	7,69±0,90Aa	
Albumina (mg/dL)	Pré-tratamento	BASAL	3,36±0,22Aa	2,14±0,11Ab
		1	3,31±0,17Aa	2,03±0,15Ab
	Tratamento	2	3,13±0,15Aa	2,12±0,11Ab
		3	3,22±0,18Aa	2,13±0,07Ab
		4	3,22±0,16Aa	2,13±0,07Ab
	Pós-tratamento imediato	5	3,37±0,23Aa	2,11±0,08Ab
6		3,27±0,13Aa	2,35±0,19Ab	
Alanina aminotransferase (U/L)	Pré-tratamento	BASAL	80,89±15,72Aa	63,97±15,90Aa
		1	81,86±16,51Aa	63,10±13,06Aa
	Tratamento	2	80,89±15,57Aa	60,84±11,57Aa
		3	74,16±13,05Aa	61,44±10,04Aa
		4	78,97±12,81Aa	52,44±8,24Aa
	Pós-tratamento imediato	5	76,08±13,22Aa	53,58±8,89Aa
6		76,30±28,01Aa	52,04±11,76Aa	
Fosfatase alcalina (U/L)	Pré-tratamento	BASAL	103,08±24,03Aa	102,43±30,48ABa
		1	99,94±21,81Aa	124,51±36,59Aa
	Tratamento	2	99,85±23,30Aa	124,51±36,41Aa
		3	99,85±23,30Aa	127,19±40,35Aa
		4	91,85±21,99Aa	115,06±39,08ABa
	Pós-tratamento imediato	5	96,71±22,49Aa	102,19±30,81ABa
6		95,79±34,10Aa	69,69±23,59Ba	
Colesterol (mg/dL)	Pré-tratamento	BASAL	186,93±21,45Aa	228,50±26,09Aa
		1	183,65±18,97Aa	227,83±34,59Ab
	Tratamento	2	171,62±14,17Aa	238,50±40,35Ab
		3	176,43±14,71Aa	248,00±48,81Ab
		4	193,90±18,09Aa	247,67±50,94Ab
	Pós-tratamento imediato	5	176,03±15,14Aa	229,00±41,56Ab
6		182,34±12,86Aa	207,17±34,92Aa	

* Média ± erro padrão. Médias na mesma coluna, da mesma variável, seguidas por pelo menos uma letra maiúscula em comum não diferem significativamente entre si pelo teste de Tukey-Kramer. Médias da mesma linha seguidas por pelo menos uma letra minúscula em comum não diferem significativamente entre si pelo teste de Tukey-Kramer.

Tabela 15. Perfil bioquímico sérico II - concentrações séricas de proteína total, albumina, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina e colesterol. Resultados obtidos em sete avaliações de quatro cães doentes renais crônicos estágio 4 tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.

Variável	Etapas	Avaliações	Pacientes			
			1	2	3	4
Proteína Total (mg/dL)	Pré-tratamento	BASAL	6,65	6,70	5,71	5,75
		1	6,40	7,80	5,31	5,92
	Tratamento	2	6,49	6,70	5,07	6,53
		3	7,48	5,90	-	-
	Pós-tratamento imediato	4	5,38	6,50	-	-
		5	6,61	7,60	-	-
Pós-tratamento tardio	6	6,00	-	-	-	
Albumina (mg/dL)	Pré-tratamento	BASAL	2,61	3,29	1,33	2,02
		1	2,60	3,20	1,34	2,12
	Tratamento	2	2,46	3,31	1,37	2,18
		3	2,35	3,12	-	-
	Pós-tratamento imediato	4	2,19	3,40	-	-
		5	2,31	3,65	-	-
Pós-tratamento tardio	6	1,99	-	-	-	
Alanina aminotransferase (U/L)	Pré-tratamento	BASAL	26,19	138,70	136,20	47,14
		1	31,43	138,70	125,70	52,38
	Tratamento	2	32,43	138,70	99,52	52,38
		3	36,67	109,80	-	-
	Pós-tratamento imediato	4	36,67	121,30	-	-
		5	36,67	121,3	-	-
Pós-tratamento tardio	6	41,90	-	-	-	
Fosfatase alcalina (U/L)	Pré-tratamento	BASAL	37,55	103,30	75,10	28,16
		1	37,55	103,30	84,48	28,16
	Tratamento	2	56,32	122,00	103,30	28,16
		3	65,71	122,00	-	-
	Pós-tratamento imediato	4	65,71	112,60	-	-
		5	56,32	112,60	-	-
Pós-tratamento tardio	6	46,94	-	-	-	
Colesterol (mg/dL)	Pré-tratamento	BASAL	321,00	272,00	168,00	198,00
		1	302,00	256,00	183,00	187,00
	Tratamento	2	336,00	260,00	210,00	227,00
		3	210,00	250,00	-	-
	Pós-tratamento imediato	4	212,80	271,00	-	-
		5	205,80	249,00	-	-
Pós-tratamento tardio	6	282,46	-	-	-	

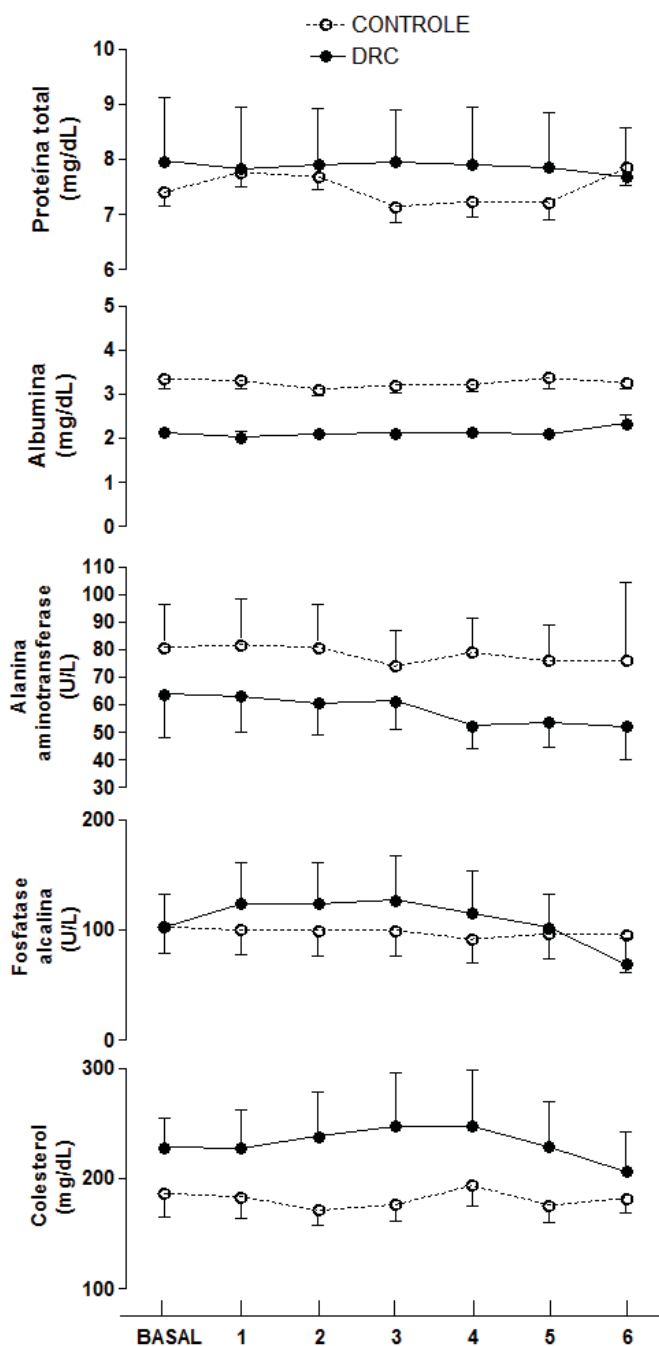


Figura 6. Representação gráfica Perfil bioquímico sérico II - concentrações séricas de proteína total, albumina, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina e colesterol de seis cães saudáveis (grupo controle) e seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). (Períodos: 1, 2 e 3 – tratamento; 4 e 5 – pós-tratamento imediato; 6 – pós-tratamento tardio. Barras acima e abaixo dos pontos indicadores de média representam o erro padrão). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.

Hemograma

As variáveis hematócrito, hemoglobina e hemácias foram influenciadas ($p \leq 0,05$) tanto pelo fator grupo quanto pelo fator tempo (Tabela 16), e suas médias foram significativamente menores no grupo DRC em relação ao controle (Tabela 17), e o grupo DRC 4 apresentou anemia mais severa que o grupo DRC 2 e 3. As médias do número de hemácias e o hematócrito aumentaram significativamente no pós-tratamento tardio em relação às do primeiro e segundo dia do pós-tratamento imediato, respectivamente (Tabela 17).

As plaquetas não foram influenciadas pelo fator grupo e tempo (Tabela 16).

Tabela 16. Fonte de variação (ANOVA) - eritrograma e trombograma. Resultados obtidos em sete avaliações de seis cães saudáveis (grupo controle) e seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.

Fonte de variação	Valores mínimos de significância (p)			
	Hemácias ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	Hb (g/dL)	Ht (%)	Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
Grupo	0,0441	0,0190	0,0518	0,3313
Tempo	0,0001	0,0202	<0,0001	0,2254
Animal (grupo)	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Tempo x Grupo	0,5485	0,8948	0,3124	0,7120
CV	4,03	4,43	3,96	15,55
R ²	0,97	0,97	0,96	0,81

Hb = hemoglobina; Ht = hematócrito.

$p \leq 0,05$ significativo a 5%; $p \leq 0,01$ significativo a 1%; $p > 0,05$ não significativo.

Tabela 17. Eritrograma e trombograma Resultados obtidos em sete avaliações de seis cães saudáveis (grupo controle) seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.

Variáveis	Períodos	Avaliações	GRUPOS	
			Controle	DRC
Hemácias ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	Pré-tratamento	BASAL	6,71 \pm 0,24 Aa*	5,26 \pm 0,51 ABb
		1	6,46 \pm 0,28 Aa	5,09 \pm 0,52 ABb
	Tratamento	2	6,56 \pm 0,32 Aa	5,05 \pm 0,53 ABb
		3	6,30 \pm 0,29 Aa	5,05 \pm 0,60 ABb
	Pós-tratamento imediato	4	6,51 \pm 0,28 Aa	4,88 \pm 0,57 Ab
		5	6,34 \pm 0,25 Aa	4,96 \pm 0,53 ABb
Pós-tratamento tardio	6	6,74 \pm 0,33 Aa	5,39 \pm 0,60 Bb	
Hemoglobina (g/dL)	Pré-tratamento	BASAL	15,55 \pm 0,57 Aa	11,47 \pm 1,12 Ab
		1	15,00 \pm 0,59 Aa	11,28 \pm 1,17 Ab
	Tratamento	2	15,08 \pm 0,77 Aa	11,13 \pm 1,28 Ab
		3	15,00 \pm 0,73 Aa	11,20 \pm 1,32 Ab
	Pós-tratamento imediato	4	15,32 \pm 0,62 Aa	11,02 \pm 1,27 Ab
		5	14,70 \pm 0,57 Aa	10,88 \pm 1,19 Ab
Pós-tratamento tardio	6	15,53 \pm 0,74 Aa	11,77 \pm 1,42 Ab	
Hematócrito (%)	Pré-tratamento	BASAL	47,63 \pm 1,70 Aa	38,40 \pm 3,18 ABb
		1	45,80 \pm 2,06 Aa	37,73 \pm 3,08 ABb
	Tratamento	2	46,50 \pm 2,34 Aa	37,05 \pm 3,18 ABb
		3	44,52 \pm 2,07 Aa	37,47 \pm 3,41 ABb
	Pós-tratamento imediato	4	46,17 \pm 2,03 Aa	36,12 \pm 3,44 ABb
		5	44,93 \pm 1,91 Aa	36,58 \pm 2,86 Ab
Pós-tratamento tardio	6	47,83 \pm 2,27 Aa	40,00 \pm 4,14 Bb	
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	Pré-tratamento	BASAL	308,33 \pm 21,92 Aa	385,83 \pm 63,66 Aa
		1	318,33 \pm 34,06 Aa	379,67 \pm 58,79 Aa
	Tratamento	2	312,50 \pm 24,90 Aa	383,50 \pm 63,16 Aa
		3	302,00 \pm 24,78 Aa	354,17 \pm 43,79 Aa
	Pós-tratamento imediato	4	304,67 \pm 34,43 Aa	311,50 \pm 40,85 Aa
		5	305,67 \pm 24,92 Aa	348,00 \pm 35,24 Aa
Pós-tratamento tardio	6	323,33 \pm 41,72 Aa	397,00 \pm 51,88 Aa	

* Média \pm erro padrão. Médias na mesma coluna, da mesma variável, seguidas por pelo menos uma letra maiúscula em comum não diferem significativamente entre si pelo teste de Tukey-Kramer. Médias da mesma linha seguidas por pelo menos uma letra minúscula em comum não diferem significativamente entre si pelo teste de Tukey-Kramer.

Tabela 18. Eritrograma e trombograma. Resultados obtidos em sete avaliações de quatro cães doentes renais crônicos estágio 4 tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.

Variável	Etapas	Avaliações	Pacientes			
			1	2	3	4
Hemácias ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	Pré-tratamento	BASAL	6,32	4,13	2,90	3,02
		1	5,82	3,69	3,03	2,49
	Tratamento	2	-	3,74	2,73	2,00
		3	5,58	3,60	-	-
	Pós-tratamento imediato	4	5,75	3,64	-	-
		5	5,38	3,49	-	-
Pós-tratamento tardio	6	5,21	-	-	-	
Hemoglobina (g/dL)	Pré-tratamento	BASAL	12,7	9,2	6,2	7,2
		1	11,7	8,0	6,1	5,9
	Tratamento	2	-	8,1	5,7	5,1
		3	11,1	7,8	-	-
	Pós-tratamento imediato	4	11,7	7,7	-	-
		5	11,4	7,6	-	-
Pós-tratamento tardio	6	11,0	-	-	-	
Hematócrito (%)	Pré-tratamento	BASAL	39,5	28,2	19,4	21,2
		1	36,4	25,3	20,4	17,6
	Tratamento	2	-	25,5	18,3	14,2
		3	34,6	24,6	-	-
	Pós-tratamento imediato	4	36,0	24,9	-	-
		5	33,8	23,9	-	-
Pós-tratamento tardio	6	33,0	-	-	-	
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	Pré-tratamento	BASAL	118	501	312	122
		1	102	417	296	136
	Tratamento	2	107	451	257	229
		3	93	482	-	-
	Pós-tratamento imediato	4	91	509	-	-
		5	115	556	-	-
Pós-tratamento tardio	6	111	-	-	-	

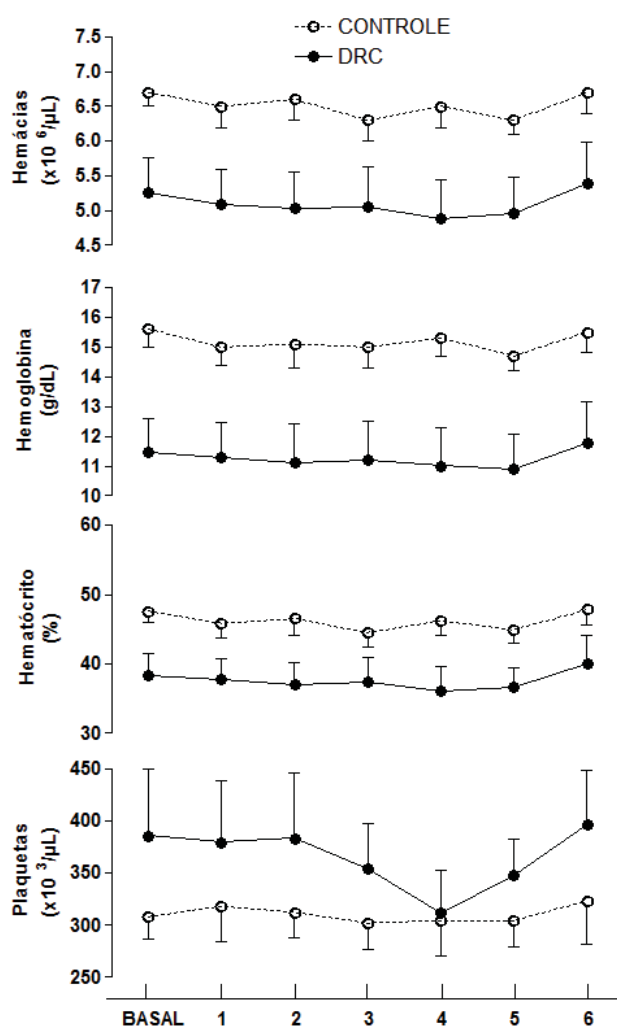


Figura 7. Representação gráfica do eritograma e trombograma de seis cães saudáveis (grupo controle) e sete doentes renais crônicos (grupo DRC) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). (Períodos: 1, 2 e 3 – tratamento; 4 e 5 – pós-tratamento imediato; 6 – pós-tratamento tardio. Barras acima e abaixo dos pontos indicadores de média representam o erro padrão). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.

No leucograma não foi detectada influência dos fatores grupo ou tempo sobre o número total de leucócitos, contagem relativa de neutrófilos segmentados e de linfócitos (Tabela 19). No período pós-tratamento tardio a média do valor relativo de linfócitos do grupo DRC foi significativamente maior do que as observadas na avaliação basal e no segundo dia do período pós-tratamento imediato (Tabela 20 e Figura 8).

Leucocitose transitória foi verificada no paciente n. 3 do grupo DRC 4 após a primeira aplicação de DMSO (Tabela 21).

Tabela 19. Fonte de variação (ANOVA) - leucograma. Resultados obtidos em sete avaliações de seis cães saudáveis (grupo controle) e seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.

Fonte de variação	Valores mínimos de significância (p)		
	Leucócitos* ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	NeutS (%)	Linfócitos* (%)
Grupo	0,0919	0,6222	0,7382
Tempo	0,2976	0,5275	0,1038
Animal (grupo)	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Tempo x Grupo	0,9782	0,2686	0,1103
CV	8,84	9,52	11,25
R ²	0,71	0,75	0,73

NeutS = neutrófilos segmentados.

p \leq 0,05 significativo a 5%; p \leq 0,01 significativo a 1%; p>0,05 não significativo.

*Variáveis transformadas em Log (da observação + 1).

Tabela 20. Leucograma. Resultados obtidos em sete avaliações de seis cães saudáveis (grupo controle) e seis doentes renais crônicos (grupo DRC 2 e 3) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.

Variáveis	Períodos	Avaliações	GRUPOS	
			Controle	DRC
Leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	Pré-tratamento	BASAL	7,20 \pm 0,62Aa*	10,53 \pm 1,56Aa
		1	7,88 \pm 1,02Aa	10,03 \pm 1,53Aa
	Tratamento	2	7,63 \pm 0,54Aa	12,48 \pm 3,20Aa
		3	8,47 \pm 0,83Aa	11,42 \pm 2,26Aa
	Pós-tratamento imediato	4	7,13 \pm 0,52Aa	10,40 \pm 1,26Aa
		5	7,57 \pm 0,90Aa	10,52 \pm 1,68Aa
Pós-tratamento tardio	6	6,65 \pm 0,71Aa	8,60 \pm 0,40Aa	
Neutrófilos segmentados (%)	Pré-tratamento	BASAL	68,00 \pm 2,99Aa	72,83 \pm 4,69Aa
		1	70,17 \pm 4,00Aa	69,17 \pm 4,54Aa
	Tratamento	2	67,83 \pm 4,74Aa	70,83 \pm 4,26Aa
		3	67,50 \pm 5,35Aa	67,50 \pm 6,97Aa
	Pós-tratamento imediato	4	67,50 \pm 4,17Aa	70,83 \pm 3,78Aa
		5	64,67 \pm 4,45Aa	76,17 \pm 4,47Aa
Pós-tratamento tardio	6	65,67 \pm 4,25Aa	65,33 \pm 6,21Aa	
Linfócitos (%)	Pré-tratamento	BASAL	17,00 \pm 1,81Aa	14,83 \pm 3,88Aa
		1	15,33 \pm 2,60Aa	16,67 \pm 4,54ABa
	Tratamento	2	17,33 \pm 3,28Aa	15,50 \pm 4,37ABa
		3	17,50 \pm 4,02Aa	19,83 \pm 7,66ABa
	Pós-tratamento imediato	4	17,33 \pm 2,93Aa	15,83 \pm 3,16ABa
		5	19,67 \pm 3,46Aa	13,83 \pm 4,45Aa
Pós-tratamento tardio	6	19,33 \pm 3,29Aa	27,33 \pm 6,47Ba	

* Média \pm erro padrão. Médias na mesma coluna, da mesma variável, seguidas por pelo menos uma letra maiúscula em comum não diferem significativamente entre si pelo teste de Tukey-Kramer. Médias da mesma linha seguidas por pelo menos uma letra minúscula em comum não diferem significativamente entre si pelo teste de Tukey-Kramer.

Tabela 21. Leucograma. Resultados obtidos em sete avaliações de quatro cães doentes renais crônicos estágio 4 tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.

Variável	Etapas	Avaliações	Pacientes			
			1	2	3	4
Leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	Pré-tratamento	BASAL	11,5	11,0	16,1	9,8
	Tratamento	1	13,5	9,9	28,9	7,5
		2	11,6	9,5	20,0	8,5
		3	12,7	9,5	-	-
	Pós-tratamento imediato	4	16,8	13,3	-	-
		5	11,5	14,4	-	-
	Pós-tratamento tardio	6	11,0	-	-	-
Neutrófilos segmentados (%)	Pré-tratamento	BASAL	83	70	89	81
	Tratamento	1	74	75	84	80
		2	72	74	80	80
		3	87	77	-	-
	Pós-tratamento imediato	4	88	79	-	-
		5	83	74	-	-
	Pós-tratamento tardio	6	73	-	-	-
Linfócitos (%)	Pré-tratamento	BASAL	10	16	4	10
	Tratamento	1	17	11	8	11
		2	13	15	12	12
		3	7	10	-	-
	Pós-tratamento imediato	4	6	13	-	-
		5	8	16	-	-
	Pós-tratamento tardio	6	15	-	-	-

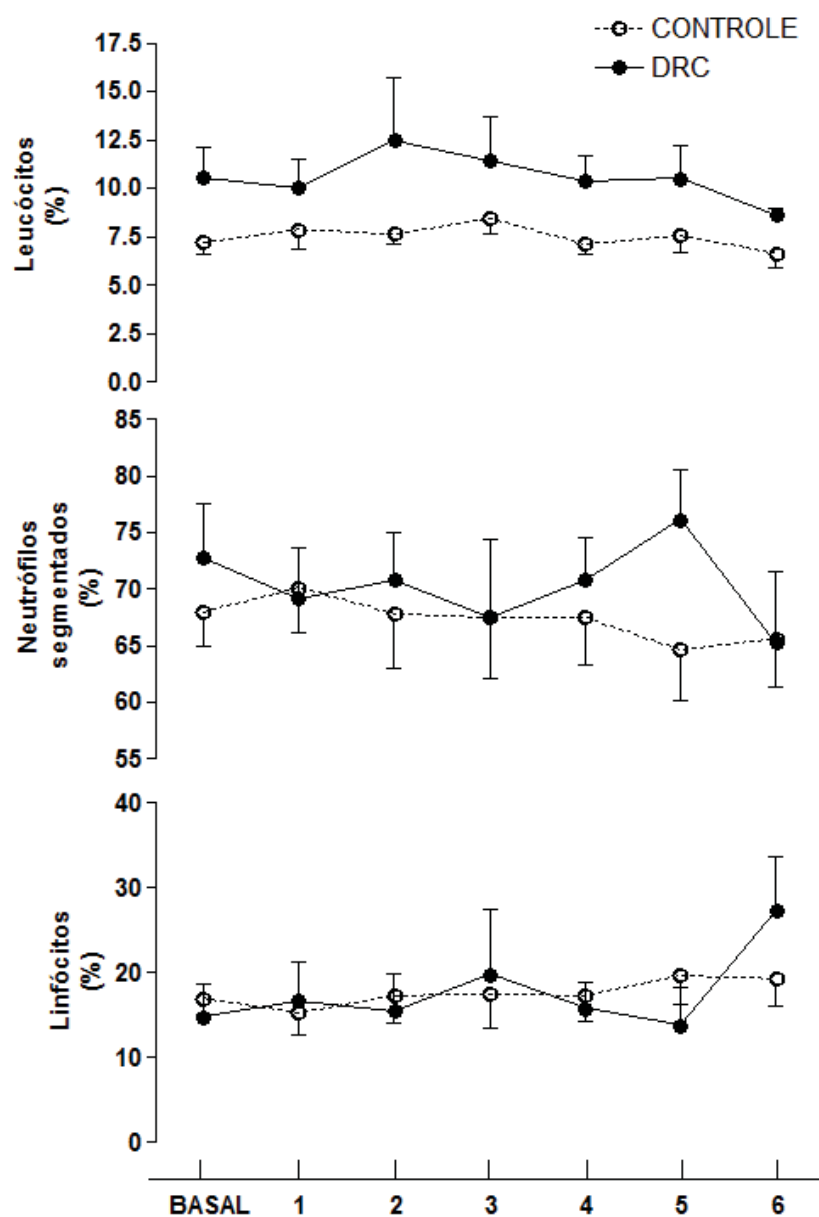


Figura 8. Representação gráfica do leucograma de seis cães saudios (grupo controle) e sete doentes renais crônicos (grupo DRC) tratados com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24h, 3 dias). (Períodos: 1, 2 e 3 – tratamento; 4 e 5 – pós-tratamento imediato; 6 – pós-tratamento tardio. Barras acima e abaixo dos pontos indicadores de média representam o erro padrão). GPNUV-UNESP – Jaboticabal, 2011.

IV - DISCUSSÃO

Os sinais clínicos e exames laboratoriais dos pacientes com DRC podem ter ampla variação dependendo da velocidade de progressão, natureza e duração do processo patológico (POLZIN et al., 1997; LEES, 2004). Mas também é possível que, independente do estágio da DRC, o paciente encontre-se clinicamente estável, como era o caso dos que foram estudados. Embora os sinais clínicos manifestados à partir do início do tratamento tenham sido os mesmos descritos na síndrome urêmica (POLZIN et al., 1997), possivelmente tenham sido desencadeadas pelo DMSO.

Inúmeros efeitos adversos já foram associados à administração de doses letais e semi-letais do DMSO, dentre os quais se destacam diminuição na atividade motora espontânea, tremores, dispnéia, estupor, hipotermia e convulsões (SMITH et al., 1967). Devido às semelhanças dos sinais clínicos apresentados pelos doentes renais crônicos após a administração do DMSO e da intensificação dos mesmos nos DRC estágio 4, sugere-se que quanto maior a azotemia do paciente, maiores são as chances de ocorrerem efeitos adversos ao fármaco. Enfatiza-se a ocorrência de tremores, dispnéia, diarreia, hematoquesia, vômito, hipotermia e, inclusive, morte de animais em tratamento com DMSO neste experimento.

Polzin et al. (1997) descreveram que a hiporexia manifestada pelos DRC pode ser exacerbada por alterações ambientais, as quais frequentemente resultam em redução da ingestão hídrica, desidratação e piora do quadro. No experimento em questão, observou-se que o apetite dos animais do grupo DRC 2 e 3 não foram influenciados pelo DMSO, porém alguns animais do grupo controle e DRC estágio 4 apresentaram hiporexia ou anorexia, em alguns momentos do tratamento. Redução do apetite já havia sido relatada por Lotan et al (1984) em ratos tratados com DMSO, contudo, devido à instabilidade clínica dos cães DRC 4, a ocorrência de anorexia neste grupo não pode ser totalmente atribuída aos efeitos do DMSO.

A hipertensão arterial encontra-se entre as complicações mais comuns da DRC, chegando a ocorrer em 50 a 93% dos casos (POLZIN et al., 1997). Corroborando os dados da literatura, verificou-se que a maioria dos animais com doença renal crônica deste trabalho era hipertenso, com destaque para os DRC 4. Mas não foram detectadas variações relacionadas ao tratamento com DMSO.

A U-P/C apresenta alta correlação com a proteinúria de 24 horas, considerada a melhor metodologia para avaliação da perda protéica renal (LEES, 2004). No presente estudo avaliou-se a proteinúria de 24 horas, por ser mais fidedigna, e a U-P/C, por sua praticidade na aplicação clínica. Embora os cães DRC tenham apresentado proteinúria maior que os sadios pode-se inferir que a proteinúria não foi influenciada pelo DMSO. Achado semelhante foi obtido por Orlato (2006), em estudo realizado com cães sadios.

Da forma semelhante à da proteinúria, o colesterol sérico, parece não ter sofrido influência do tratamento com DMSO, apesar de apresentar-se em maior concentração nos DRC, quando comparado ao controle, em alguns momentos do experimento. Saliencia-se que, a hipercolesterolemia é uma das possíveis consequências da proteinúria acentuada, e contribui para a progressão da lesão glomerular (POLZIN, 1997).

Diferentemente dos trabalhos que relataram a possibilidade de resultados promissores na sobrevida e na diminuição da azotemia com uso do DMSO no tratamento de injúrias renais, sejam elas decorrentes de isquemia (KEDAR et al., 1983), nefrotoxinas (ALI & MOUSA, 2001; JO et al., 2004) ou glomerulopatias induzidas (LOTAN et al., 1984), os pacientes com DRC deste experimento não apresentaram redução significativa das variáveis séricas creatinina e ureia. Entretanto, no presente experimento os cães examinados eram doentes renais crônicos já urêmicos. Segundo Orlato (2006), a administração de DMSO na dose de 1g/kg a cada 12 horas durante 3 dias foi capaz de aumentar o *clearance* de creatinina de cães sadios. Embora o mesmo não possa ser dito sobre os cães do experimento em tela, observou-se tendência ao aumento desta variável nos animais com DRC estágios 2 e 3.

Quando avaliado em neonatos de coelhos, o DMSO foi capaz de aumentar a TFG até certo ponto, pois doses elevadas causaram significativa redução do fluxo

sanguíneo renal, aumento da resistência vascular renal e consequente diminuição da produção de urina (RIJITEMA et al., 1999). Crê-se que o mesmo possa ter ocorrido neste experimento, em função dos DRC apresentarem variáveis déficits de eliminação de substâncias com a progressão da doença.

Dentre os indicadores da função tubular, a excreção fracionada de sódio é a mais conhecida e pode ser utilizada clinicamente para diferenciar azotemias pré-renais das renais, casos de nefrites túbulo-intersticiais e doenças renais crônicas, especialmente quando a taxa de filtração glomerular já se encontra diminuída (BURANAKARL et al., 2007). Durante o processo de evolução da DRC, a fim de manter o balanço eletrolítico, os túbulos diminuem a reabsorção de sódio, aumentando gradativamente sua concentração na urina (ZATZ, 2002). Neste trabalho observou-se que a excreção fracionada de sódio foi influenciada pelo fator doença, pois se apresentou maior no grupo DRC, principalmente nos do estágio 4. Supõe-se que a tendência ao aumento da excreção fracionada de sódio e do volume urinário durante o período de tratamento com o DMSO, embora não significativa, seja advinda das propriedades diuréticas do fármaco e do fato de sua eliminação ser feita por via renal (BRAYTON, 1986; STONE, 1993).

Embora não tenha ocorrido influência significativa do DMSO nas excreções fracionadas de cálcio e fósforo, pode-se notar que, os cães doentes renais crônicos tiveram aumento destas variáveis quando comparados aos do grupo controle, corroborando os dados fornecidos por Martínez & Carvalho (2010), os quais além de detectarem aumentos na excreção fracionada de cálcio e fósforo nos DRC associaram-nas à ocorrência de hiperparatireoidismo secundário renal.

A hiperfosfatemia pode promover o aparecimento do hiperparatireoidismo, mineralização de tecidos e progressão da DRC, eventos diretamente relacionados com aumento da mortalidade em humanos, cães e gatos (POLZIN, 2011). Neste estudo foi observado diferença significativa na concentração de fósforo entre o grupo DRC estágio 2 e 3 e o grupo controle nos períodos de tratamento e pós-tratamento imediato (Tabela 11). Vale ainda ressaltar que os animais que vieram a óbito apresentaram concentrações altas de fósforo corroborando com os dados da literatura.

Segundo Bush (2006) devido ao aumento da remodelagem óssea nos animais com DRC, determinada pelo hiperparatireoidismo secundário renal, pode-se encontrar elevações na atividade sérica da enzima fosfatase alcalina. No presente trabalho não foi evidenciada diferença significativa das médias gerais entre os grupos, porém verificou-se diminuição da atividade enzimática durante o período de pós-tratamento tardio nos animais com DRC. Do ponto de vista clínico, parece adequado considerar tal modificação irrelevante, haja visto que a atividade desta enzima manteve-se dentro dos valores de referência para a espécie canina (Tabela B1). Contudo, não deve ser desconsiderada a hipótese de que a diminuição da atividade da enzima possa estar relacionada com algum grau de redução da atividade de remodelação óssea relacionada ao tratamento com o DMSO.

A anemia é um dos achados mais comuns em cães com DRC (POLZIN et al., 1997), a qual pode ser agravada por lesões do trato gastrointestinal, com perda de sangue (POLZIN & OSBORNE, 1995), e também pela fragilidade osmótica dos eritrócitos e redução de sua vida útil consequentes à modificação da proporção de fosfolípidos e de colesterol na membrana eritrocitária (AKMAL et al., 1985), além dos outros fatores relacionados à eritropoiese. De fato, neste trabalho foi observado menor número de hemácias, hemoglobina e hematócrito no grupo DRC, quando comparado ao controle. De acordo com Stone (1993) apenas concentrações superiores a 20% do DMSO são capazes de gerar hemólise, porém observou-se diferença significativa entre os parâmetros hemácias e hematócrito relacionada ao uso do fármaco. Embora essa ocorrência possa estar associada à hemólise durante o período de tratamento, provavelmente secundária à fragilidade osmótica eritrocitária supracitada, a hipótese de que se trate de consequência da perda sanguínea no trato digestório parece plausível.

Não houve alteração significativa na contagem de leucócitos relacionado ao tratamento com DMSO, porém observou-se que um animal apresentou leucocitose neutrofílica súbita durante a fase de tratamento. Apesar do DMSO apresentar propriedades anti-inflamatórias (STONE, 1993), cogita-se a possibilidade de resposta inflamatória ao possível quadro de gastrinterite, manifestado por hematoquesia, neste animal.

Ainda com relação às variáveis leucocitárias, observou-se aumento na contagem relativa dos linfócitos no pós-tratamento tardio dos animais com DRC quando comparado ao seu valor basal. Tais dados mostraram-se irrelevantes, pois, como é de praxe, através da avaliação da contagem absoluta deste tipo celular, verificou-se que esta população manteve-se por todo o período experimental, dentro dos valores de normalidade para a espécie canina (WEISER & THRALL, 2004, 2004; BUSH, 2006).

V - CONCLUSÕES

O DMSO administrado na dose de 0,5g/kg, IV, a cada 24 horas, durante três dias pode resultar em alguns efeitos adversos leves em cães sadios e também em cães com DRC, e, nesses, a intensidade, tipo e frequência de ocorrência são maiores.

A gravidade dos efeitos adversos relacionados ao tratamento com DMSO e possível associação com o óbito em cães com DRC em estágio 4, constatadas neste estudo, constituem fatores de contraindicação para uso do fármaco.

O DMSO pode resultar em modificações leves das funções relacionadas aos glomérulos e aos túbulos, mesmo em cães com DRC, que, sabidamente são limitados quanto à expectativa de recuperação funcional. Este fato merece investigação, principalmente em pacientes que já possam estar se beneficiando de tratamento médico de manutenção para a insuficiência renal crônica.

Considerando que o DMSO pode ser indicado para diversas modalidades terapêuticas, os resultados do presente estudo permitem concluir que no que se refere à função renal, tanto para cães sadios quanto para cães com DRC em estágios 2 e 3, não há contraindicações para o uso do fármaco.

VI - REFERÊNCIAS

AKMAL, M.; TELFER, N.; ANSARI, A. N.; MASSRY, S. G. Erythrocyte survival in chronic renal failure role of secondary hyperparathyroidism. **Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 76, p. 1695-1698, 1985.

ALI, B. H.; MOUSA, H. M. Effect of dimethyl sulfoxide on gentamicin induced nephrotoxicity in rats. **Human & Experimental Toxicology**, London, v. 20, p. 199-203, 2001.

BRAYTON, C. F. Dimethyl sulfoxide (DMSO): a review. **The Cornell Veterinarian**, Ithaca, v. 76, n. 1, p. 76 – 90, 1986.

BURANAKARL, C.; ANKANAPORN, K.; THAMMACHAROEN, S.; TRISIRIROJ, M.; MALLERATMONGKOL, 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**, Amsterdam, v. 31, p. 245-257, 2007.

BUSH, B. M. Bioquímica Plasmática. In: _____. **Interpretação de resultados laboratoriais para clínicos de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2004. p.167-223.

EGORIN, M. J.; ROSEN, D. M.; SRIDHARA, R.; SENSENBRENNER, L.; FOX, M. C. Plasma concentrations and pharmacokinetics of dimethylsulfoxide and its metabolites in patients undergoing peripheral-blood stem-cell transplants. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 16, n. 2, p. 610-615, 1998.

ELIAS, F.; LUCAS, S. R. R.; HAGIWARA, M. K.; KOGIKA, M. M.; MIRANDOLA, R. M. S. Fragilidade osmótica eritrocitária em gatos acometidos por hepatopatias em gatos com insuficiência renal. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 34, n. 2, p. 413-418, 2004.

GRAUER, G. F. Canine glomerulonephritis: new thoughts on proteinuria and treatment. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 46, p. 469-478, 2005.

HUGHES, J. Life and death in the kidney: prospects for future therapy. **Nephrology, Dialysis, Transplantation**: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, Oxford, v. 16, p. 879-882, 2001.

JACOB, S. W.; TORRE, J. C. Pharmacology of dimethyl sulfoxide in cardiac and CNS damage. **Pharmacological Reports**, Kraków, v. 61, p. 225-235, 2009.

JO, S. K.; HU, X.; YUEN, P. S. T.; SLAMKHAN, A. G.; PRITCHARD, J. B.; DEAR, J. W.; STAR, R. A. Delayed DMSO administration protects the kidney from mercuric chloride-induced injury. **Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v.15, p. 2648-2654, 2004.

KEDAR, I.; JACOB, E. T.; BAR-NATAN, N.; RAVID, M. Dimethyl sulfoxide in acute ischemia of the kidney. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York. v. 411, p. 131-134, 1983.

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

LEES, G. E. Early diagnosis of renal disease and renal failure. *Veterinary Clinics of North America*. **Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 34, p.867, 2004.

LEFEBVRE, H. P.; TOUTAIN, P. L. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the therapy of renal diseases. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 27, p. 265–281, 2004.

LOTAN, D.; KAPLAN, B. S.; FONG, J. S. C.; GOODYER, P. R.; CHADAREVIAN, J. P. Reduction of protein excretion by dimethyl sulfoxide in rats with passive heyman nephritis. **Kidney International**, New York, v. 25, p. 778-788, 1984.

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

MORITZ, K. M.; GIK, B. L.; WINTROUR, E. M. Developmental regulation of erythropoietin and erythropoiesis. **American Physiology Society**, Bethesda, v. 273, n. 6, p. 1829-1844, 1997.

ORLATO, D. **Efeitos do DMSO (dimetilsulfóxido), administrado por via intravenosa, sobre as funções renal e hepática, perfil hidrossalino e hemograma de cães sadios**, 2006, 50f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária). Faculdade Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Jaboticabal, 2006.

OTS, M.; PECHTER, U.; TAMM, A. Characteristics of progressive renal disease. **Clinica Chimica Acta**, Amsterdam, v. 297, p. 29-41, 2000.

POLZIN, D. J. Chronic kidney disease in small animals. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 41, p. 15-30, 2011.

POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A. Pathophysiology of renal failure and uremia. In: OSBORNE, C. A.; FINCO, D. R. **Canine and feline nephrology and urology**, Baltimore: Williams e Wilkins, 1995, p 335-367.

POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; BARTGRS, J. W.; JAMES, K. M.; CHURCHILL, J. A. Insuficiência renal crônica In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna**. 4 ed. São Paulo: Manole, 1997. v. 2, capítulo 134, p. 2394-2431.

RAVID, M.; SHAPIRA, J.; LANG, R.; KEDAR, I. Prolonged dimethylsulphoxide treatment in 13 patients with systemic amyloidosis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, London. v. 41, p. 587-592, 1982.

RIJITEMA, M.; MOSING, D.; DRUKKER, A.; GUIGNARD, J. P. The effects of dimethyl sulfoxide on renal function of the newborn rabbit. **Biology of the Neonate**, Basel, v. 76, p. 355-361, 1999.

ROUDEBUSH, P.; POLZIN, D. J.; ADAMS, L. G.; TOWELL, T. L.; FORRESTER, S. D. An evidence-based review of therapies for canine chronic kidney disease. **The Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 51, p. 244-252, 2010.

RUIZ-DELGADO, G. J.; MANCÍAS-GUERRA, C.; TAMEZ-GÓMEZ, E. L.; RODRÍGUEZ-ROMO, L. N.; LÓPEZ-OTERO, A.; HERNÁNDEZ-ARIZPE, A.; GÓMEZ-ALMAGUER, D.; RUIZ-ARGÜELLES, G. J. Dimethyl sulfoxide-induced toxicity in cord blood stem cell transplantation: report of three cases and review of the literature. **Acta Haematologica**, Basel, v. 122, p. 1–5, 2009.

SCHEINBERG, M. A.; PERNAMBUCO, J. C.; BENSON, M. D. DMSO and colchicine therapy in amyloid disease. **Annals of the Rheumatic Diseases**, London. v. 43, p. 421-423, 1984.

SMITH, E. R.; HADIDIAN, Z.; MASON, M. M. The single and repeated dose toxicity of dimethyl sulfoxide. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 141, p. 96-109, 1967.

STONE, R. W. Clinical updates on the use of dimethyl sulfoxide. **Canine Practice**, Santa Barbara. v. 18, p. 16 – 18, 1993.

TRYGGVASON, K.; PETTERSSON, E. Causes and consequences of proteinuria: the kidney filtration barrier and progressive renal failure. **Journal of Internal Medicine**, Oxford, v. 253, p. 216-224, 2003.

WAKI, M. F.; MARTORELLI, C. R.; MOSKO, P. E.; KOGIKA, M. M. Classificação em estágios da doença renal crônica em cães e gatos – abordagem clínica, laboratorial e terapêutica. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 40, n. 10, p. 2260-2234, 2010.

WEISER, G.; THRALL, M. A. Introduction to leukocytes and the leukogram In: THRALL, M. A.; BAKER, D. C.; CAMPBELL, T. W.; DENICOLA, D.; FETTMAN, M. J.; LASSEN, E. D.; REBAR, A.; WEISER, G. **Veterinary hematology and clinical chemistry**. Lippincott Williams & Wilkins, 2004, p.125-130.

ZATZ, R. Distúrbios da filtração glomerular. In:_____ **Fisiopatologia renal**. 2. ed. Atheneu, 2002, p.3-49.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Dados de resenha e classificação dos animais com DRC.

Tabela A1. Dados das resenhas dos cães saudáveis (grupo controle) e doentes renais crônicos (grupo DRC) incluídos no experimento. GPNUV-UNESP-Jaboticabal, 2011.

GRUPO	ANIMAL	RAÇA	PESO	SEXO	IDADE
GRUPO CONTROLE	1	SRD	15,1	M	9 anos
	2	SRD	10,8	M	9 anos
	3	SRD	22,4	F	12 anos
	4	SRD	11,3	M	10 anos
	5	SRD	8,95	F	16 anos
	6	SRD	11,4	M	8 anos
GRUPO DRC 2 e 3	1	SRD	7,05	F	12 anos
	2	SRD	6,6	M	16 anos
	3	Boxer	25,2	M	12 anos
	4	Cocker	16,75	M	9 anos
	5	Chow chow	19,7	M	6 anos
	6	Cocker	11,3	F	9 anos
GRUPO DRC 4	1	SRD	31,25	M	14 anos
	2	Poodle	8,35	M	12 anos
	3	Teckel	6,95	M	14 anos
	4	SRD	10,15	F	10 anos

*SRD – sem raça definida

Tabela A2. Classificação dos estágios da doença renal crônica (DRC), de dez cães com doença renal crônica, incluídos no experimento, de acordo com o proposto pela *International Renal Interest Society* (IRIS 2006). GPNUV-UNESP-Jaboticabal, 2011.

Animal	Estágio relacionado à DRC e ao comprometimento funcional (Scr - mg/dL)	Sub-estágio relacionado à perda urinária de proteína (U-P/C)	Sub-estágio relacionado ao risco de complicações decorrentes de hipertensão (pressão arterial sistólica – mmHg)
1	DRC 2 (1,65)	Proteinúrico (1,16)	Risco alto (180)
2	DRC 2 (1,64)	Proteinúrico (0,64)	Risco baixo (150)
3	DRC 2 (1,63)	Proteinúrico (1,47)	Risco alto (180)
4	DRC 3 (2,26)	Proteinúrico (0,85)	Risco moderado (170)
5	DRC 3 (3,39)	Proteinúrico (0,50)	Risco mínimo (110)
6	DRC 3 (3,91)	Proteinúrico (2,35)	Risco alto (200)
1	DRC 4 (5,35)	Proteinúrico (2,13)	Risco alto (180)
2	DRC 4 (8,25)	Proteinúrico (1,55)	Risco alto (220)
3	DRC 4 (7,18)	Proteinúrico (2,98)	Risco alto (260)
4	DRC 4 (7,94)	Proteinúrico (3,26)	Risco alto (240)

Estágios para a DRC - 1, 2, 3 e 4; sub-estágios para U-P/C – não proteinúrico, proteinúria limítrofe e proteinúrico; sub-estágios para a pressão arterial – risco mínimo (0), risco baixo (1), risco moderado (2) e risco alto (3).

U-P/C – Razão proteína/creatinina urinária

APÊNDICE B – Manifestações clínicas apresentadas pelos cães durante o experimento.

Quadro B1. Sumário das manifestações clínicas apresentadas pelos cães durante e pós-tratamento com DMSO a 10% (0,5g/kg, IV, cada 24 horas, 3 dias). GPNUV – UNESP – Jaboticabal, 2011.

	Grupo Controle						Grupo DRC 2 e 3						Grupo DRC 4			
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4
Apatia	X		X		X		X	X	X			X	X	X	X	X
Vômitos	X				X		X	X				X	X	X	X	X
Hematoquesia							X		X		X		X			X
Tremores			X		X		X	X	X							
Temperatura retal <37,5°C		X							X	X	X				X	X
Óbito													X	X	X	

APÊNDICE C – Valores de referência para os parâmetros analisados.

Tabela C1. Valores de referência para os parâmetros de hemograma e bioquímico séricos para a espécie canina. GPNUV-UNESP-Jaboticabal, 2011.

Hemácias ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	5,5-8,5
Leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	6-18
Hemoglobina (g/dL)	12-18
Hematócrito (%)	37-55
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	180-400
Neutrófilos segmentados	60-77
Linfócitos	13-30
Creatinina (mg/dL)	0,5-1,5
Ureia (mg/dL)	15-65
Sódio (mEq/L)	146-156
Potássio (mEq/L)	3,5-5,1
Fósforo (mg/dL)	2,2-5,5
Cálcio (mg/dL)	8,6-11,2
Proteína total (g/dL)	5,9-7,9
Albumina (g/dL)	2,6-4,0
Alanino aminotransferase (U/L)	10-88
Fosfatase alcalina (U/L)	20-150
Colesterol (mg/dL)	125-270

Laboratório de Patologia Clínica – Hospital Veterinário UNESP – campus de Jaboticabal