

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS  
CÂMPUS JABOTICABAL

**ABORDAGEM CLÍNICA PARA O DIAGNÓSTICO DE  
DOENÇA RENAL CRÔNICA BASEADA EM UMA SÉRIE DE  
CASOS EM CÃES**

**Ana María Fernanda Ramírez Tovar**  
**Médica Veterinária**

**2020**

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS  
CÂMPUS JABOTICABAL

**ABORDAGEM CLÍNICA PARA O DIAGNÓSTICO DE  
DOENÇA RENAL CRÔNICA BASEADA EM UMA SÉRIE DE  
CASOS EM CÃES**

**Discente: Ana María Fernanda Ramírez Tovar**  
**Orientador: 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 Clínica Médica Veterinária.

**2020**

R173a	Ramírez-Tovar, Ana María Fernanda Abordagem clínica para o diagnóstico de doença renal crônica baseada em uma série de casos em cães / Ana María Fernanda Ramírez-Tovar. -- Jaboticabal, 2020 33 p.  Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal Orientadora: Marileda Bonafim Carvalho  1. Medicina veterinária. 2. Insuficiência renal crônica. 3. Veterinária Diagnóstico. I. Título.
-------	---

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

# CERTIFICAFICADO DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal




## CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

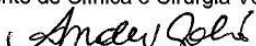
TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: ABORDAGEM CLÍNICA PARA O DIAGNÓSTICO DE DOENÇA RENAL CRÔNICA BASEADA EM UMA SÉRIE DE CASOS EM CÃES

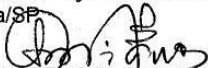
**AUTORA: ANA MARIA FERNANDA RAMÍREZ TOVAR**

**ORIENTADORA: MARILEDA BONAFIM CARVALHO**

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em MEDICINA VETERINÁRIA, área: Clínica Médica Veterinária pela Comissão Examinadora:

  
Profa. Dra. MARILEDA BONAFIM CARVALHO  
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal

  
Prof. Dr. ANDRÉ LUIZ BAPTISTA GALVÃO  
UNIARA / Araraquara/SP

  
Prof. Dr. AUREO EVANGELISTA SANTANA  
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal

Jaboticabal, 27 de fevereiro de 2020

## **DADOS CURRICULARES DO AUTOR**

**ANA MARÍA FERNANDA RAMÍREZ TOVAR** - Nascida em Villavicencio- Colômbia, aos 6 de setembro de 1991, filha de Fabio Augusto Ramírez e Ana Cecilia Tovar. Graduiu-se em dezembro de 2016 como Médica Veterinária e Zootecnista, da Universidad de Los Llanos (UNILLANOS). Em março de 2018, ingressou no curso de mestrado, no programa de Clínica Médica Veterinária, sendo bolsista do programa PEC-PG do CNPq, atuando no Serviço de Nefrologia e Urologia Veterinária, é também integrante do Grupo de Pesquisa Nefrologia- Urologia Veterinária, coordenado pela Profa. Dra. Marileda Bonafim Carvalho.

*"Só é grave aquilo que é necessário,  
só tem valor aquilo que pesa"*

Milan Kundera

**Para mi papá: Hasta  
mañana mi amor...**

## **AGRADECIMENTOS**

A minha mãe, que tem me acompanhado em um dos momentos mais cruciais da minha vida até agora, com seu amor me reconfortou e fortaleceu, assim como meu pai, que não estando em corpo presente sempre faz parte do meu caminhar; Fabio Andrés, Jorge Eduardo, Johana Paola, María Fernanda... Vocês são minha alma.

À minha orientadora Prof<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Marileda Bonafim Carvalho, pela oportunidade de ser sua orientada, assim como o privilegio de aprender de você sobre minha paixão que é a nefrologia e urologia veterinária. A senhora tem sido minha mãe no Brasil, e com seu amor firme me ensinou a procurar conhecimento, a levantar a cabeça e continuar, a tentar ser um melhor ser humano todos os dias e desenvolver minha profissão com ética e honestidade.

À Claudia, que tem sido desde 2014 minha irmã, em TODOS os momentos. Sem julgamento e sem prejuízos. Amo você.

Aos meus amigos mais queridos, Camero, Nana, Gustavo, por me permitir amá-los do meu jeito, simples e desajeitado, mas fiel e leal.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), programa PEC-Pg, pela concessão da bolsa de Mestrado.

Às pós-graduandas do Grupo de Pesquisa em Nefrologia e Urologia Veterinária e Serviço de Nefrologia e Urologia Veterinária do Hospital Veterinário da FCAV-Unesp Jaboticabal, Giovanna Sarri Silva e Amanda Bizare, pela preciosa ajuda no atendimento e amizade nestes dois anos de grande esforço.

A todos os funcionários do Hospital Veterinário da FCAV- Unesp Jaboticabal, por sua ajuda sempre alegre no dia ao dia da atenção aos meus pacientes.

Aos meus filhos caninos, Tobias, Ponto e Cléo por ser minha inspiração. Cada um tem causado em mim profundos desejos de melhorar e de procurar ser a veterinária que gostaria que vocês e meus pacientes merecem.

## SUMÁRIO

Certificado da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) .....	iii
LISTA DE TABELAS .....	iv
LISTA DE FIGURAS .....	v
ABORDAGEM CLÍNICA PARA O DIAGNÓSTICO DE DOENÇA RENAL CRÔNICA BASEADA EM UMA SÉRIE DE CASOS EM CÃES .....	6
RESUMO .....	6
A CLINICAL APPROACH FOR DIAGNOSING CHRONIC KIDNEY DISEASE BASED ON A DOG CASE SERIES .....	7
ABSTRACT .....	7
1. INTRODUÇÃO .....	8
2. REVISÃO DE LITERATURA .....	9
3. MATERIAL E MÉTODOS .....	10
Pacientes .....	10
Elegibilidade e critérios para inclusão dos pacientes .....	11
Avaliação preliminar e constituição dos grupos .....	11
Protocolo de avaliação .....	11
Metodologia das avaliações .....	12
Análises laboratoriais .....	13
Análises bioquímicas séricas e urinárias .....	13
Análise estatística .....	14
4. RESULTADOS .....	14
5. DISCUSSÃO .....	24
6. CONCLUSÕES .....	29
7. LITERATURA CITADA .....	30

unesp



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
Câmpus de Jaboticabal



## CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

### CERTIFICADO

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado "**Lesão tubular ativa na doença renal crônica em cães - Associação entre excreção urinária de biomarcador de lesão tubular e os sinais clínicos de progressão da doença renal**", protocolo nº 008835/18, sob a responsabilidade da Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Marileda Bonafim Carvalho, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 06 de setembro de 2018.

Vigência do Projeto	01/08/2018 a 30/01/2020
Espécie / Linhagem	Canina
Nº de animais	20
Peso / Idade	Peso variável de acordo com a raça. Adultos
Sexo	Ambos
Origem	Pacientes do Serviço de Nefrologia e Urologia – DCCV – HV – Unesp Jaboticabal

Jaboticabal, 06 de setembro de 2018.

*Fabiana Pilarski*  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Fabiana Pilarski  
Coordenadora – CEUA

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias  
Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane, s/n CEP 14884-900 - Jaboticabal/ SP - Brasil  
tel 16 3209 7100 - www.fcav.unesp.br

## LISTADE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Características dos cães sem doença renal e dos estratificados nos quatro estádios da DRC .....	15
<b>Tabela 2.</b> Raças dos 129 cães avaliados e suas distribuições no grupo controle e nos grupos com doença renal crônica .....	16
<b>Tabela 3.</b> Raças dos 129 cães avaliados e suas distribuições no grupo controle e nos grupos com as doenças renais diagnosticadas clinicamente .....	17
<b>Tabela 4.</b> Resultados da estatística descritiva dos parâmetros primários para avaliação da condição renal. ....	18
<b>Tabela 5.</b> Resultados da estatística descritiva dos parâmetros complementares para avaliação da condição renal. ....	19

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Representações gráficas (Tukeyboxplots) das medianas, percentis (75% e 25%), e valores extremos distribuídos por grupos de cães controle (C, n34), e doentes (DRC1, n17), (DRC2, n36), (DRC3, n23), (DRC4 n19). As diferenças significativas estão sinalizadas por letras maiúsculas, acima de cada box, nos gráficos A, B e C. A ausência de sinalização do gráfico D, indica que não houve diferença significativa entre os grupos .....20
- Figura 2.** Representações gráficas (Tukeyboxplots) das medianas, percentis (75% e 25%), e valores extremos distribuídos por grupos de cães controle (C, n34), e doentes (DRC1, n17), (DRC2, n36), (DRC3, n23), (DRC4 n19). As diferenças significativas estão sinalizadas por letras maiúsculas, acima de cada box, nos gráficos A, B e C. A ausência de sinalização do gráfico D, indica que não houve diferença significativa entre os grupos .....21
- Figura 3.** Representação gráfica das frequências de ocorrência das categorias de pressão arterial sistólica: normotensivo (<140 mmHg), pré-hipertensivo (140 a 159 mmHg), hipertensivo (160 a179 mmHg), e hipertensivo grave ( $\geq$  180 mmHg), no grupo controle e em cada estágio de doença renal crônica (IRIS staging of CKD, 2019).....22
- Figura 4.** Representações gráficas das frequências de ocorrência das categorias de proteinúria: não proteinúrico (UP/C < 0,2), limítrofe (UP/C 0,2 a 0,5), proteinúria leve (UP/C 0,6 a 1,9), proteinúria moderada (UP/C 2,0 a 4,9) e proteinúria grave (UP/C  $\geq$  5,0), no grupo controle e em cada estágio de doença renal crônica (IRIS staging of CKD, 2019).....23
- Figura 5.** Representações gráficas das frequências de ocorrência das doenças renais de base, para cada grupo com doença renal crônica estadiadas pelos critérios da IRIS staging of CKD, 2019; considerando os diagnósticos clínicos sugestivos. 24

## **ABORDAGEM CLÍNICA PARA O DIAGNÓSTICO DE DOENÇA RENAL CRÔNICA BASEADA EM UMA SÉRIE DE CASOS EM CÃES**

**RESUMO** - A doença renal crônica (DRC) é a condição mais frequentemente diagnosticada na nefrologia e urologia, em cães. A DRC é progressiva e irreversível, mas o paciente pode ser tratado visando à diminuição da taxa de progressão e melhora da qualidade de vida. Todos os casos de DRC se originam de algum tipo de lesão renal (doença de base), que pode ser eventualmente diagnosticada e passível de intervenção terapêutica. O presente estudo prospectivo teve por objetivo avaliar cães encaminhados para check-up ou por apresentarem algum sinal sugestivo de doença renal. Foram incluídos 129 cães, dos quais 34 não tinham doença renal (grupo controle) e 95 apresentavam DRC. Dentre os pacientes com DRC encontraram-se 17 DRC 1, 36 DRC 2, 23 DRC 3 e 19 DRC 4, de acordo com os critérios de estadiamento da *IRIS staging of CKD - 2019*. Os exames realizados possibilitaram o diagnóstico clínico de quatro categorias de doença renal de base (nefropatia congênita, doença glomerular ou túbulo-intersticial, glomerulopatia e pielonefrite). O estudo realizado pode contribuir como uma ilustração sobre a diversidade de manifestações da DRC, em cães, sendo relevantes neste estudo as detecções de hiperfosfatemia e proteinúria, assim como suas implicações para seleção dos exames laboratoriais prioritários para a prática clínica.

**Palavras-chave:** diagnóstico clínico, nefropatia crônica, doença renal de base, cão.

## **A CLINICAL APPROACH FOR DIAGNOSING CHRONIC KIDNEY DISEASE BASED ON A DOG CASE SERIES**

**ABSTRACT** –Chronic kidney disease (CKD) is the condition most frequently diagnosed in nephrology in dogs. CKD is progressive and irreversible, but the patient can be treated in order to decrease the rate of progression and improve the quality of life. All CKD cases originate from some type of kidney injury (underlying disease), which can be eventually diagnosed and subject to therapeutic intervention. The present prospective study aimed to evaluate dogs referred for check-up or for showing any signs suggestive of kidney disease. The study included 129 dogs, of which 34 had no kidney disease (control group) and 95 had CKD. Among the patients with CKD, 17 CKD 1, 36 CKD 2, 23 CKD 3 and 19 CKD 4 were found, according to the staging criteria of the IRIS staging of CKD - 2019. The tests carried out made possible the clinical diagnosis of four categories of underlying kidney disease (congenital nephropathy, glomerular or tubule-interstitial disease, glomerulopathy and pyelonephritis). The present study may contribute as an illustration of the diversity of CKD manifestations in dogs like hyperphosphatemia and hypoalbuminemia and their implications for the selection of priority laboratory tests for clinical practice.

**Keywords:** chronic nephropathy, clinical diagnosis, dog, underlying kidney disease.

## 1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é a afecção renal mais diagnosticada em cães e gatos, principalmente aqueles de idade mais avançada (GRAUER, 2005; POLZIN, 2011a). O termo DRC descreve alterações heterogêneas que afetam a estrutura e funcionalidade dos rins. A expressão da condição é variável dependendo do tipo e da gravidade da doença de base que originou o processo, assim como de sua taxa de progressão (LEVEY et al., 2003, LEVEY et al., 2005). A perda progressiva da função renal dos pacientes com DRC pode resultar de diminuição linear ou da alternância de períodos de estabilidade e quedas íngremes, até que a doença evolua para fase terminal (LEES, 2004; POLZIN, 2011a).

Muitos fatores podem estar envolvidos na progressão da DRC e devem ser identificados para viabilizar o diagnóstico, tratamento e prognóstico (COWGILL; FRANCEY, 2005; GRAUER, 2007).

Pelo menos inicialmente, a redução da função renal é uma consequência da doença primária do paciente (POLZIN, 2011a). Entretanto, se um número significativo de lesões já tiver ocorrido, a DRC pode se tornar autoperpetuante (LEES, 2004), ou seja, a progressão das lesões já não dependerá da causa inicial (BRENNER; MEYER; HOSTETTER, 1982; HOSTETTER et al., 2001). Como descrito por Polzin (2011b), este processo pode ser denominado “progressão espontânea da DRC”.

A doença renal de base pode ser duradoura ou o paciente pode ser examinado bem antes de haver sinais de doença ou déficit funcional, o que torna possível o diagnóstico precoce da DRC. Contudo, se os exames forem sumários, o diagnóstico pode não ser concluído. Considerando a hipótese de que este tipo de falha possa

ser muito frequente, o objetivo do presente estudo é ressaltar a importância das diversas variáveis que se destacam como biomarcadores efetivos para embasar o diagnóstico do doente renal crônico por meio do estudo de uma série de casos clínicos.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

Os cães podem ser acometidos por diversos tipos de doenças renais congênicas, hereditárias ou adquiridas, cujas lesões predominantes podem ser glomerulares, túbulo intersticiais ou vasculares. Independentemente do tipo de lesão inicial predominante ou do curso clínico ser agudo, crônico ou insidioso, existe a possibilidade de que o paciente se torne um doente renal crônico. Caracteristicamente, a condição denominada doença renal crônica (DRC) tem natureza irreversível e progressiva com perda gradual de parênquima funcional que resulta em insuficiência renal crônica (LEES, 2004; GRAUER, 2005; POLZIN, 2011a; POLZIN, 2011b).

A diminuição na função renal na DRC pode ser gradual ou variar entre períodos estáveis e quedas abruptas. As lesões que implicam diminuição da função renal são resultantes da doença renal primária até o momento em que a quantidade e distribuição das lesões as tornam autoperpetuantes, caracterizando a condição denominada “progressão espontânea da DRC” (POLZIN, 2011a; POLZIN, 2011b).

As lesões principais na DRC incluem esclerose glomerular, lesões túbulo intersticiais e fibrose (HARRIS; NIELSON, 2006). O padrão de fibrose intersticial difuso e resultante de várias condições como hiperfiltração glomerular, proteinúria persistente, lesão de capilares peri-tubulares, reação inflamatória e liberação de substâncias nocivas aos néfrons (EDDY; NEILSON, 2006).

Vários fatores e mecanismos possivelmente implicados na fisiopatologia do processo que culmina em destruição do parênquima renal na DRC, vêm sendo investigados. Entretanto, faltam evidências conclusivas. Como exemplo, há cerca de três décadas investiga-se a possibilidade de que o aumento de oferta de proteínas para o túbulo contornado proximal (TCP) possa estar implicado na geração de uma sucessão de eventos: lesões tubulares, túbulo intersticiais e fibrose (JACOB et al., 2005; HARRIS; NIELSON, 2006). Porém, ainda não se sabe ao certo se a proteinúria colabora para declínio do quadro ou se atua apenas como um marcador de progressão da lesão renal (POLZIN, 2011a). Contudo, sabe-se que a frequência e gravidade das lesões no TCP estão relacionadas com o avanço da DRC. A denominada doença renal aguda sobre a crônica pode responder por esse achado (GrGIC et al., 2012; CARVALHO, 2015; TAKAORI; YANAGITA, 2016). Assim, o envolvimento de lesões adicionais de TCP na progressão da DRC devem ser estudadas, considerando não só os fatores sobre os quais restam dúvidas, mas também outros.

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

#### **Pacientes**

Foram avaliados cães adultos, sem restrição quanto à raça e ao gênero, encaminhados para avaliação do trato urinário. Previamente, o projeto foi submetido à CEUA – Comissão de Ética no Uso de Animais da FCAV – Unesp –campus de Jaboticabal N° 008835/18. A inclusão dos pacientes foi feita sobre consentimento livre e esclarecido dos respectivos tutores.

### **Elegibilidade e critérios para inclusão dos pacientes**

Foram elegíveis para o estudo, os pacientes encaminhados por apresentarem sinais sugestivos de doença renal ou para check-up. Foram incluídos no estudo os pacientes sem qualquer doença renal passível de diagnóstico clínico, e pacientes com DRC, de acordo com os exames realizados.

Critérios de exclusão - Os critérios de exclusão dos pacientes incluíram ocorrências de lesão renal aguda, neoplasia renal, lesão renal traumática, urolitíase como achado único, hidronefrose e diagnóstico clínico inconclusivo.

### **Avaliação preliminar e constituição dos grupos**

As avaliações clínicas e laboratoriais específicas para o estudo compreenderam resenha, histórico, exame físico geral, avaliações clínica e laboratorial do trato urinário, exame ultrassonográfico e outros que foram indicados como complementares ou para fins de diagnóstico diferencial. Resultados documentados de exames já realizados por outras áreas de especialidades, como parte de check-up, foram utilizados para a conclusão diagnóstica de comorbidades. O diagnóstico de DRC e o estadiamento foram feitos de acordo com os critérios estabelecidos pela *IRIS. International Renal Interest Society. Staging Chronic Kidney Disease (CKD) 2019*.

### **Protocolo de avaliação**

Os pacientes elegíveis para o estudo foram avaliados por meio de exames de rotina. Uma vez constatada a possibilidade de inclusão no estudo, a avaliação foi ampliada de modo a obter o mesmo conjunto de dados clínicos e laboratoriais para todos, incluindo repetições de avaliações laboratoriais, quando indicado.

Nos casos de pacientes que estavam se alimentando regularmente, as coletas de amostras de sangue e urina foram realizadas após jejum noturno de 12 horas (sem restrição de água). Para os pacientes anoréticos, as coletas foram realizadas já no dia da primeira consulta. Considerando que a desidratação é comum no doente renal crônico, grau leve de desidratação ( $\leq 5\%$ ) não constituiu restrição para a coleta de amostras. Pacientes em estado crítico foram incluídos após tratamento médico para estabilização do quadro geral.

Sempre que indicado, nos dias que se seguiram ao da coleta de amostras, outros exames necessários para completar, refinar ou confirmar o diagnóstico, tanto da condição renal, quanto de possível comorbidade foram realizados.

Todos os pacientes com DRC passaram a receber os cuidados e tratamentos, de acordo com a condição médica de cada um.

O rol das variáveis incluídas no presente estudo, compreendeu dados obtidos por meio de resenha, anamnese, exame físico, aferição da pressão arterial sistólica (PAS) ultrassonografia do trato urinário, hemograma, urinálise, concentrações séricas de ureia (sUr), creatinina (sCr), fosfato (sP) proteína total (sPt) e albumina (sAlb), razão proteína/creatinina da urina (UP/C).

### **Metodologia das avaliações**

Para a avaliação inicial, foram coletados 6 mL de sangue, por punção de veia jugular ou cefálica. Para o hemograma foram utilizados 2 mL de sangue envasado em tubo contendo anticoagulante (ácido etileno diamino tetra-acético a 10% - EDTA). Os 4 mL restantes foram armazenados em tubo sem anticoagulante, para obtenção de soro, por centrifugação da amostra a 1800 g por 5 minutos, destinado

às análises bioquímicas (sUr, sCr, sP, sPt e sAlb). Outros 3-5 mL foram coletados para as análises pós jejum de 12 horas, quando necessário.

As amostras de urina (10 mL) obtidas preferencialmente por cistocentese foram encaminhadas para realização imediata de urinálise. O excedente de material (sobrenadante obtido por centrifugação a 1800g por 5 min.) foi destinado às dosagens bioquímicas (uCr, uPt).

A pressão arterial sistólica (PAS) foi mensurada por método *doppler*, após ambientação do paciente, por cinco a sete vezes consecutivas. Repetições sobre condição mais favorável foram feitas quando indicado, de acordo com os critérios estabelecidos pela *IRIS. International Renal Interest Society. Staging Chronic Kidney Disease (CKD) 2019*.

### **Análises laboratoriais**

As contagens globais de hemácias, leucócitos e plaquetas foram realizadas por método automatizado (ABXVetpack – ESV-60 – Horiba).

Esfregaços sanguíneos corados com mistura de Metanol, May-Gruwald e Giemsa foram submetidos à microscopia óptica comum. As amostras foram processadas no período máximo de uma hora após a coleta.

### **Análises bioquímicas séricas e urinárias**

A partir das amostras de soro, foram analisadas as concentrações de ureia (Método da Urease), creatinina (Método Jaffé modificado), albumina (Método Verde de Bromocresol), proteína total (método do Biureto) e fosfato (Método Fosfomolibidato). Nas amostras de urina foram dosadas as concentrações de creatinina (Método Jaffé modificado) e proteína (Método do Vermelho de Pirogalol).

A proteinúria foi estimada pela razão proteína/creatinina urinária (UP/C), a partir dos valores de concentração de creatinina e de proteína obtidos na mesma amostra de urina. Para as análises utilizaram-se equipamento automático modelo Labmax Plenno e kits comerciais Labtest Diagnóstica®.

### **Análise estatística**

O rol de variáveis incluídas nas análises compreendeu caracterização dos pacientes (raça, gênero e idade), concentrações de sCr, sPe sAlb. Também foram incluídas densidade urinária, UP/C, número de hemácias (He) e leucócitos (Le), pressão arterial sistólica (PAS) e diagnóstico clínico das doenças renais de base.

O estudo seguiu delineamento em blocos casualizados. Os resultados foram avaliados por estatística descritiva e por análise de variância (One-way ANOVA) para dados não paramétricos (Kruskal-Wallis para a ANOVA e Dunn para a comparação múltipla). As análises estatísticas e os gráficos foram feitos utilizando-se do software GraphPad Prism versão 8.3.1 (549), San Diego, Califórnia, USA.

## **4. RESULTADOS**

Dentre os pacientes encaminhados para avaliação do trato urinário por apresentarem algum sinal clínico ou laboratorial sugestivo de doença ou para *check-up*, foram incluídos no estudo 129 cães que atenderam aos critérios de inclusão. De acordo com o diagnóstico clínico, 34 cães, aparentemente saudáveis, não tinham doença renal detectável (grupo controle) e 95 apresentavam doença renal crônica (17 DRC 1, 36 DRC 2, 23 DRC 3 e 19 DRC 4). Para inclusão dos pacientes, não houve restrição quanto à idade, ao gênero (Tab.1) enquanto às raças (Tab. 2). As idades variaram de 4 meses a 16 anos, e havia machos e fêmeas intactos ou

castrados, sem raça definida e de 29 raças puras distintas, que estão distribuídos de acordo com os estádios de DRC (Tab. 2) e de acordo com a doença renal de base (Tabela 3). À análise de variância houve diferença de idade entre os grupos ( $P < 0,0001$ ) e à comparação múltipla a idade dos cães do grupo controle foi significativamente menor do que a dos quatro grupos de cães com DRC. Dados das análises descritivas dos parâmetros clínicos e laboratoriais estão apresentados nas Tabelas 4 e 5. À análise de variância, foram identificadas diferenças significativas entre os grupos, para as variáveis sCr ( $P < 0,0001$ ), DU ( $P < 0,0001$ ), UP/C ( $P < 0,0001$ ), sP ( $P < 0,0001$ ), sAlb ( $P < 0,0001$ ) e He ( $P < 0,0001$ ). Contudo, as variações não foram significativas para as variáveis PAS ( $P = 0,225$ ) e Le ( $P = 0,875$ ). Os resultados dos testes de comparação múltipla entre os grupos estão apresentados nas Figuras 1 e 2.

**Tabela 1.** Características dos cães sem doença renal e dos estratificados nos quatro estádios da DRC.

Grupos		Controle	DRC 1	DRC 2	DRC 3	DRC 4	Total
Adultos	n	31	15	34	21	18	129
<b>Idade (anos)</b>							
	Mínimo	1	2	1	6	2	
	Mediana	4	9	10	10	8,5	
	Máximo	14	16	15	16	15	
<b>IC da mediana</b>							
	Limite inferior	3	7	9	8	6	
	Limite superior	5	10	13	14	12	
	<b>CV</b>	56,4%	44,27%	46,84%	27,65%	47,48%	
Filhotes/jovens	n	3	2	2	2	1	10
	<b>Idade (meses)</b>	4/8/9	5/5	4/4	4/7	7	
<b>Gênero</b>							
	M intacto(31,0%)	14	4	10	4	8	40
	M castrado(17,8%)	6	2	8	4	3	23
	F intacta (18,6%)	7	4	5	6	2	24
	F castrada (32,6%)	7	7	13	9	6	42
	<b>Total</b>	34	17	36	23	19	129

IC, intervalo de confiança; CV, coeficiente de variação. Controle, sem doença renal; DRC, doença renal crônica estadiada pelos critérios da *IRIS staging of CKD, 2019*; M, macho; F, fêmea.

**Tabela 2.** Raças dos 129 cães avaliados e suas distribuições no grupo controle e nos grupos com doença renal crônica.

Raças	n (%)	Doença renal crônica				
		Controle	DRC 1	DRC 2	DRC 3	DRC 4
Sem raça definida	42 (32,6)	9	3	11	10	9
Pequinês	8 (6,2)	4	2	1	1	0
Shih-Tzu	7 (5,4)	1	2	4	0	0
Cocker Spaniel Inglês	6 (4,7)	0	0	3	2	1
Poodle	6 (4,7)	0	1	2	3	0
Blue Hiller	5 (3,9)	5	0	0	0	0
Golden Retriever	5 (3,9)	3	1	1	0	0
Bulldog inglês	4 (3,1)	0	0	3	0	1
Labrador Retriever	4 (3,1)	1	0	1	1	1
Lhasa Apso	4 (3,1)	0	0	0	2	2
Bulldog Francês	3 (2,3)	1	0	0	0	2
Dálmata	3 (2,3)	1	0	2	0	0
Dachshund Tekel	3 (2,3)	1	1	1	0	0
Maltês	3 (2,3)	1	1	0	1	0
Rottweiler	3 (2,3)	1	1	1	0	0
Schnauzer	3 (2,3)	0	0	2	1	0
Yorkshire Terrier	3 (2,3)	1	0	2	0	0
Beagle	2 (1,6)	1	1	0	0	0
Boxer	2 (1,6)	1	1	0	0	0
Bull Terrier	2 (1,6)	0	0	0	0	2
American Pit Bull Terrier	2 (1,6)	0	0	1	0	1
American Bully	1 (0,8)	0	1	0	0	0
Cavalier King Charles Spaniel	1 (0,8)	0	1	0	0	0
Dogue Alemão	1 (0,8)	1	0	0	0	0
Dogue de Bordeaux	1 (0,8)	0	0	0	1	0
Fila Brasileiro	1 (0,8)	1	0	0	0	0
Terrier Brasileiro	1 (0,8)	0	1	0	0	0
Shar-pei	1 (0,8)	1	0	0	0	0
Spitz Alemão Anão	1 (0,8)	0	0	0	1	0
Weimaraner	1 (0,8)	0	0	1	0	0
TOTAL	129	34	17	36	23	19

**Tabela 3.** Raças dos 129 cães avaliados e suas distribuições no grupo controle e nos grupos com as doenças renais diagnosticadas clinicamente.

Raças	n (%)	Doença renal de base				
		Controle	DG ou TI	DG	NC	PN
Sem raça definida	42 (32,6)	9	19	12	0	2
Pequinês	8 (6,2)	4	0	0	4	-
Shih-Tzu	7 (5,4)	1	4	1	1	-
Cocker Spaniel Inglês	6 (4,7)	-	4	1	-	1
Poodle	6 (4,7)	-	5	1	-	-
Blue Hiller	5 (3,9)	5	-	-	-	-
Golden Retriever	5 (3,9)	3	1	-	1	-
Bulldog Inglês	4 (3,1)	-	1	-	1	2
Labrador Retriever	4 (3,1)	1	2	1	-	-
Lhasa-Apso	4 (3,1)	-	3	1	-	-
Bulldog Francês	3 (2,3)	1	-	-	2	-
Dálmata	3 (2,3)	1	1	1	-	-
Dachshund Tekel	3 (2,3)	1	2	-	-	-
Maltês	3 (2,3)	1	1	-	-	1
Rottweiler	3 (2,3)	1	2	-	-	-
Schnauzer	3 (2,3)	-	1	2	-	-
Yorkshire Terrier	3 (2,3)	1	1	-	-	-
Beagle	2 (1,6)	1	-	1	-	-
Boxer	2 (1,6)	1	-	1	-	-
Bull Terrier	2 (1,6)	-	-	2	-	-
American Pitbull Terrier	2 (1,6)	-	2	-	-	-
American Bully	1 (0,8)	-	-	-	-	1
Cavalier King Charles Spaniel	1 (0,8)	-	1	-	-	-
Dogue Alemão	1 (0,8)	1	-	-	-	-
Dogue de Bordeaux	1 (0,8)	-	1	-	-	-
Fila Brasileiro	1 (0,8)	1	-	-	-	-
Terrier Brasileiro	1 (0,8)	-	-	1	-	-
Shar-pei	1 (0,8)	1	-	-	-	-
Spitz Alemão Anão	1 (0,8)	-	-	1	-	-
Weimaraner	1 (0,8)	-	-	-	1	-
<b>TOTAL</b>	<b>129</b>	<b>34</b>	<b>52</b>	<b>26</b>	<b>10</b>	<b>7</b>

DG, doença glomerular; TI, doença túbulo-intersticial; NC, nefropatia congênita; PN, pielonefrite.

**Tabela 4.** Resultados da estatística descritiva dos parâmetros primários para avaliação da condição renal.

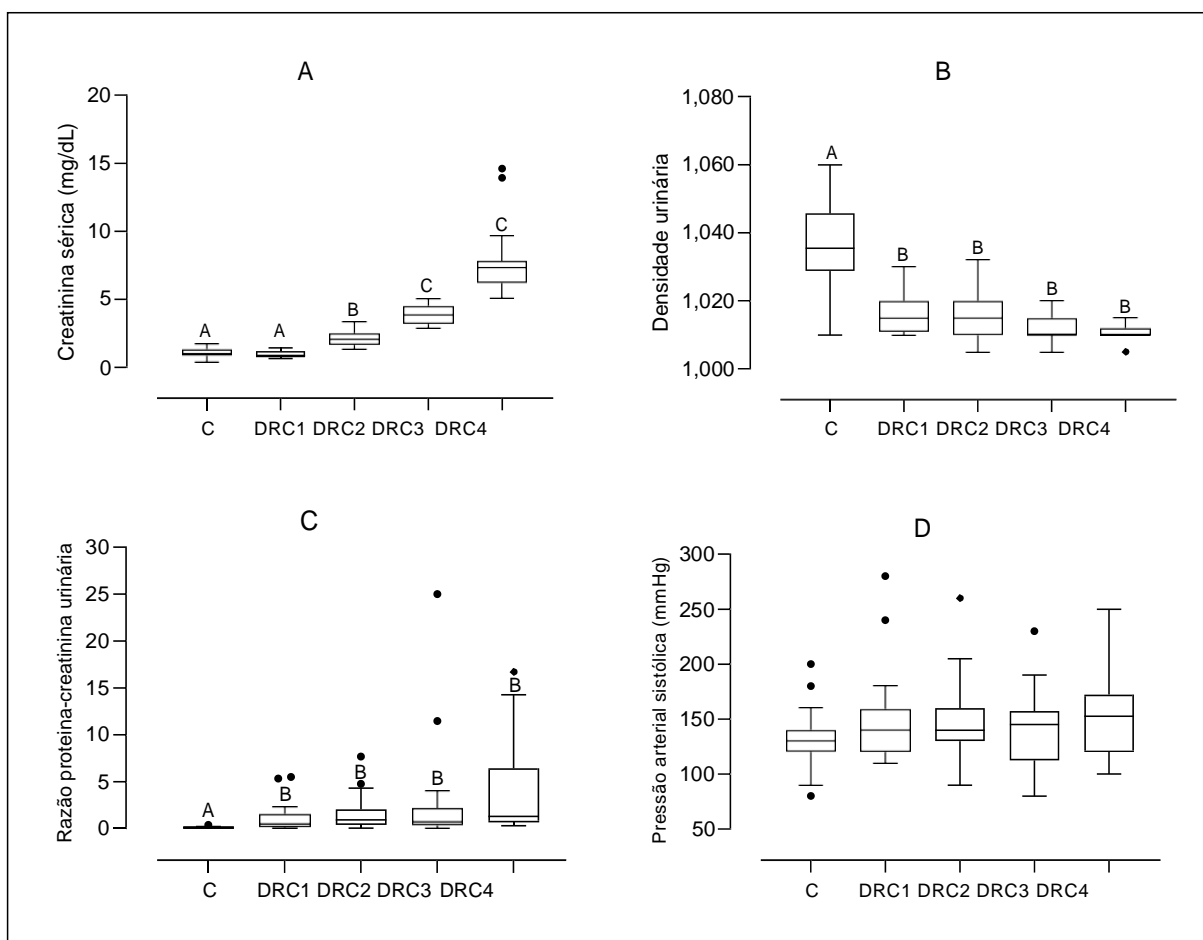
Grupos	Controle	DRC 1	DRC 2	DRC 3	DRC 4
n	34	17	36	23	19
<b>Creatinina sérica (mg/dL)</b>					
Mínimo	0,44	0,65	1,40	2,90	5,10
Mediana	1,01	0,87	2,11	3,84	7,31
Máximo	1,66	1,45	3,34	4,99	14,60
<b>IC da mediana</b>					
Limite inferior	0,90	0,74	1,79	3,40	6,20
Limite superior	1,20	1,20	2,30	4,00	7,80
CV	28,48%	26,93%	23,49%	16,54%	32,78%
<b>Densidade urinária</b>					
Mínimo	1,010	1,010	1,005	1,005	1,005
Mediana	1,036	1,015	1,015	1,010	1,010
Máximo	1,060	1,030	1,032	1,020	1,015
<b>IC da mediana</b>					
Limite inferior	1,030	1,012	1,010	1,010	1,010
Limite superior	1,040	1,020	1,017	1,015	1,012
CV	1,19%	0,59%	0,64%	0,32%	0,23%
<b>Razão proteína/creatinina</b>					
Mínimo	0,04	0,09	0,05	0,09	0,31
Mediana	0,09	0,52	0,91	0,75	1,29
Máximo	0,37	5,51	7,67	25,00	16,71
<b>IC da mediana</b>					
Limite inferior	0,05	0,19	0,60	0,40	0,66
Limite superior	0,14	1,38	1,49	2,12	6,43
CV	65,96%	131,80%	111,80%	213,40%	117,80%
<b>Pressão sistólica (mmHg)</b>					
Mínimo	80	110	90	80	100
Mediana	130	140	140	145	153
Máximo	200	280	260	230	250
<b>IC da mediana</b>					
Limite inferior	120	120	130	120	120
Limite superior	140	180	160	155	170
CV	17,71%	31,83%	23,68%	25,16%	26,40%

IC, intervalo de confiança; CV, coeficiente de variação

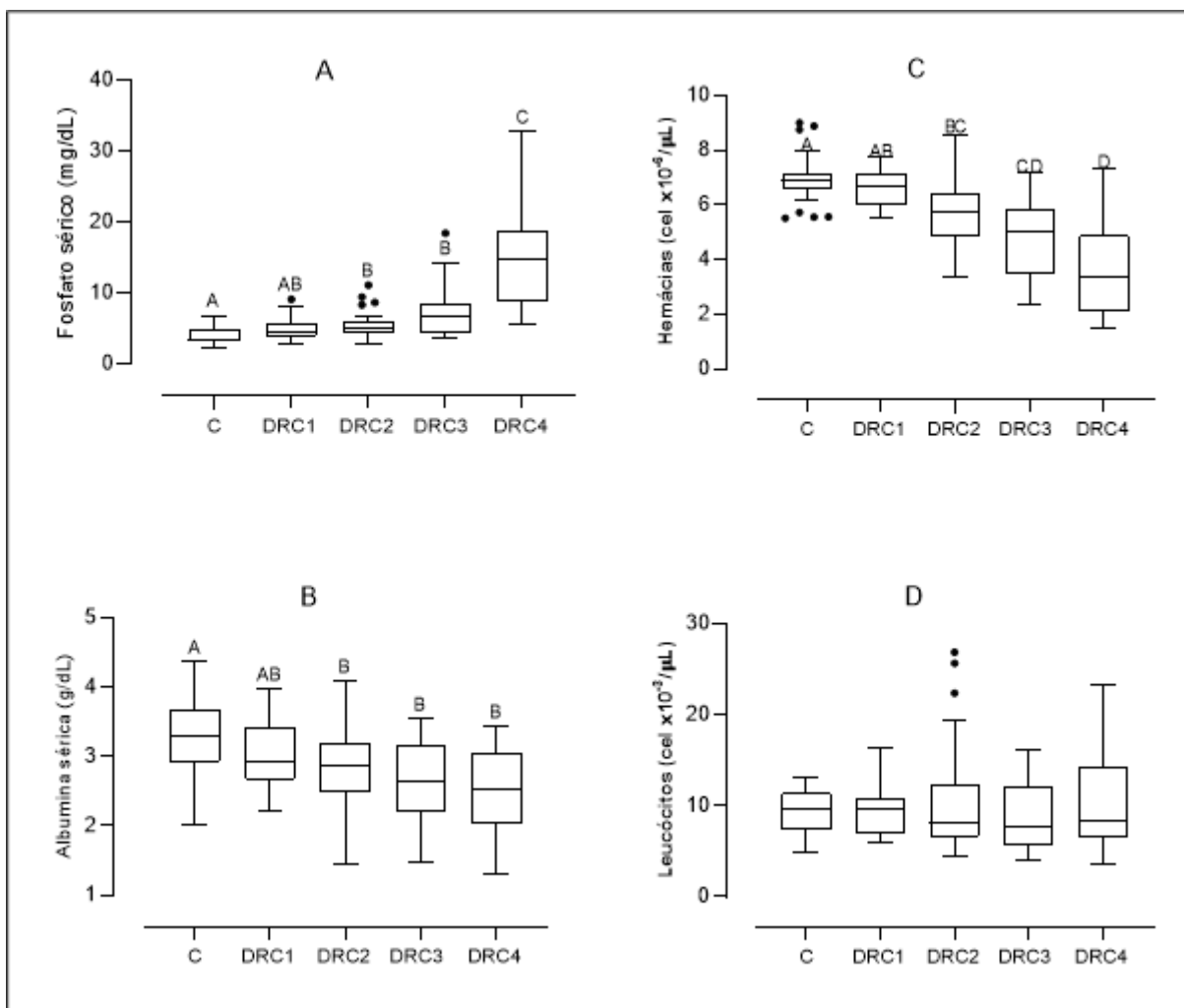
**Tabela 5.** Resultados da estatística descritiva dos parâmetros complementares para avaliação da condição renal.

Grupos	Controle	DRC 1	DRC 2	DRC 3	DRC 4
n	34	17	36	23	19
<b>Fosfato sérico (mg/dL)</b>					
Mínimo	2,26	2,66	2,86	3,70	5,50
Mediana	3,10	4,40	5,10	6,70	14,64
Máximo	6,81	9,10	11,11	18,41	32,86
<b>IC da mediana</b>					
Limite inferior	3,10	3,9	4,60	4,84	8,90
Limite superior	4,60	5,76	5,80	8,11	18,68
<b>CV</b>	29,25%	36,08%	32,65%	50,02%	45,69
<b>Albumina sérica (g/dL)</b>					
Mínimo	2,01	2,20	1,44	1,46	1,31
Mediana	3,30	2,91	2,88	2,65	2,53
Máximo	4,38	3,98	4,10	3,56	3,44
<b>IC da mediana</b>					
Limite inferior	2,99	2,65	2,67	2,37	2,02
Limite superior	3,58	3,46	3,15	2,91	3,06
<b>CV</b>	16,01%	17,68%	23,87%	22,93	26,79
<b>Hemáceas (x 10<sup>-6</sup>cel/<math>\mu</math>L)</b>					
Mínimo	5,52	5,49	3,35	2,32	1,48
Mediana	6,90	6,71	5,71	5,05	3,33
Máximo	9,01	7,74	8,52	7,19	7,36
<b>IC da mediana</b>					
Limite inferior	6,74	6,00	5,22	3,58	2,10
Limite superior	7,05	7,13	6,08	5,72	4,89
<b>CV</b>	12,20%	11,05%	22,21%	31,93%	44,52%
<b>Leucócitos (x 10<sup>-3</sup>cel/<math>\mu</math>L)</b>					
Mínimo	4,90	5,90	4,50	4,00	3,60
Mediana	9,70	9,60	8,10	7,80	8,30
Máximo	13,10	16,40	26,90	16,20	23,20
<b>IC da mediana</b>					
Limite inferior	8,10	7,10	6,60	6,10	6,60
Limite superior	10,18	10,60	10,60	12,10	14,30
<b>CV</b>	24,09%	27,35%	56,09%	41,05%	55,57

IC, intervalo de confiança; CV, coeficiente de variação

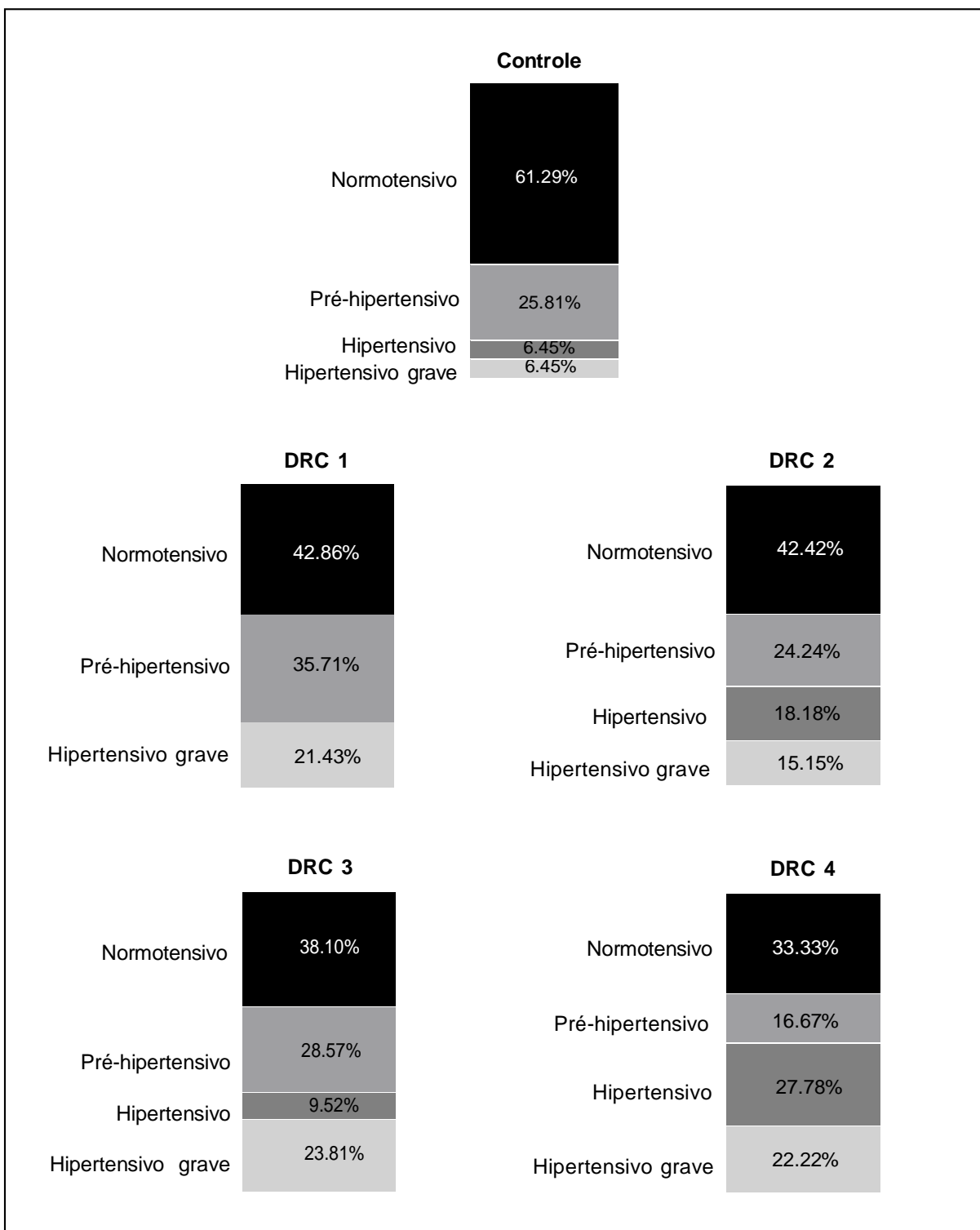


**Figura 1.** Representações gráficas (Tukey boxplots) das medianas, percentis (75% e 25%), e valores extremos distribuídos por grupos de cães controle (C, n34), e doentes (DRC1, n17), (DRC2, n36), (DRC3, n23), (DRC4 n19). As diferenças significativas estão sinalizadas por letras maiúsculas, acima de cada box, nos gráficos A, B e C. A ausência de sinalização do gráfico D, indica que não houve diferença significativa entre os grupos.



**Figura 2.** Representações gráficas (Tukey boxplots) das medianas, percentis (75% e 25%), e valores extremos distribuídos por grupos de cães controle (C, n34), e doentes (DRC1, n17), (DRC2, n36), (DRC3, n23), (DRC4 n19). As diferenças significativas estão sinalizadas por letras maiúsculas, acima de cada box nos gráficos A, B e C. A ausência de sinalização do gráfico D, indica que não houve diferença significativa entre os grupos.

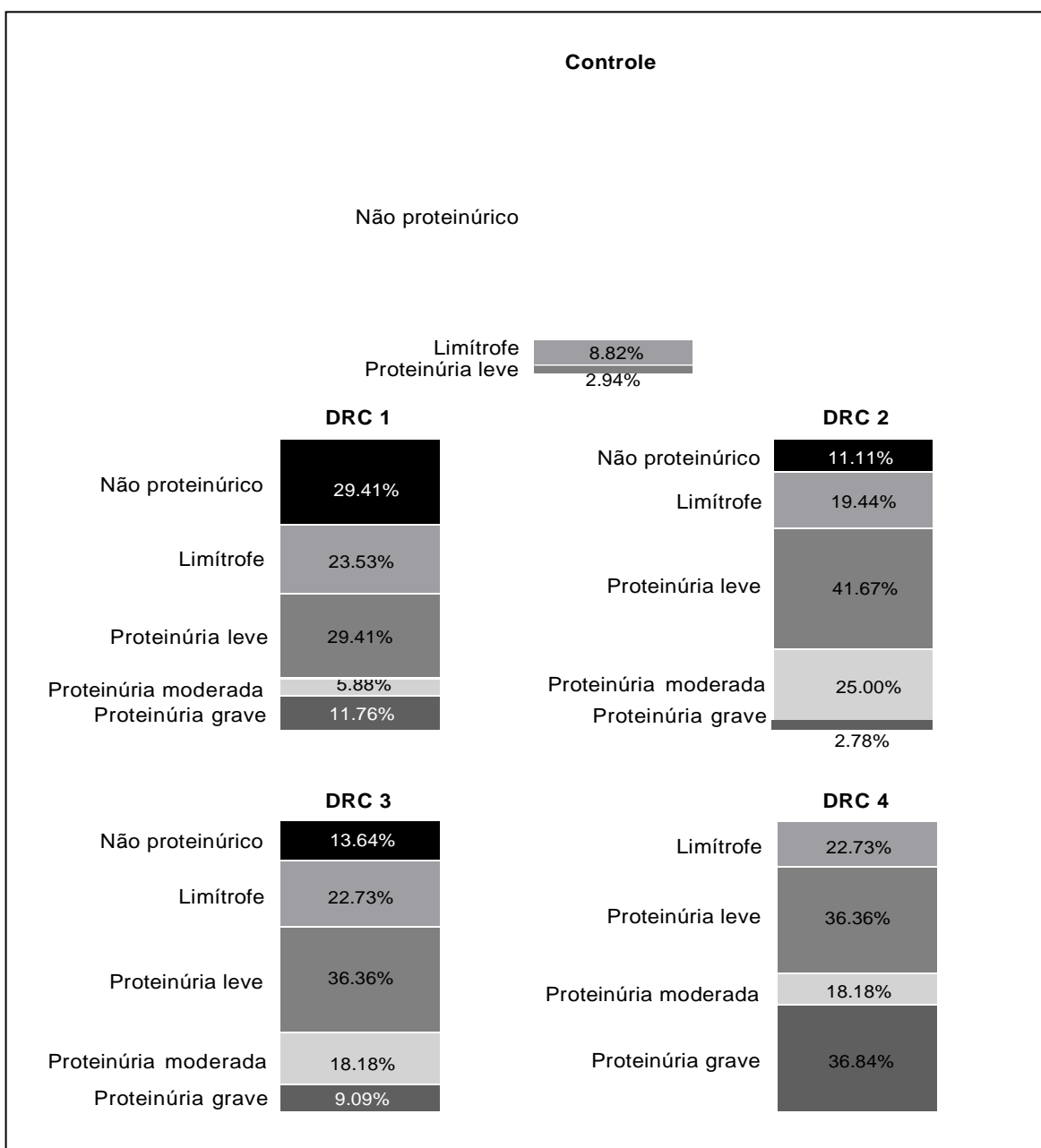
Foram calculadas as frequências de distribuição de PAS (Figura3). Os dados de PAS foram classificados nas categorias: normotensivo (<140 mmHg), pré-hipertensivo (140 a 159 mmHg), hipertensivo (160 a179 mmHg), e hipertensivo grave (≥180 mmHg).



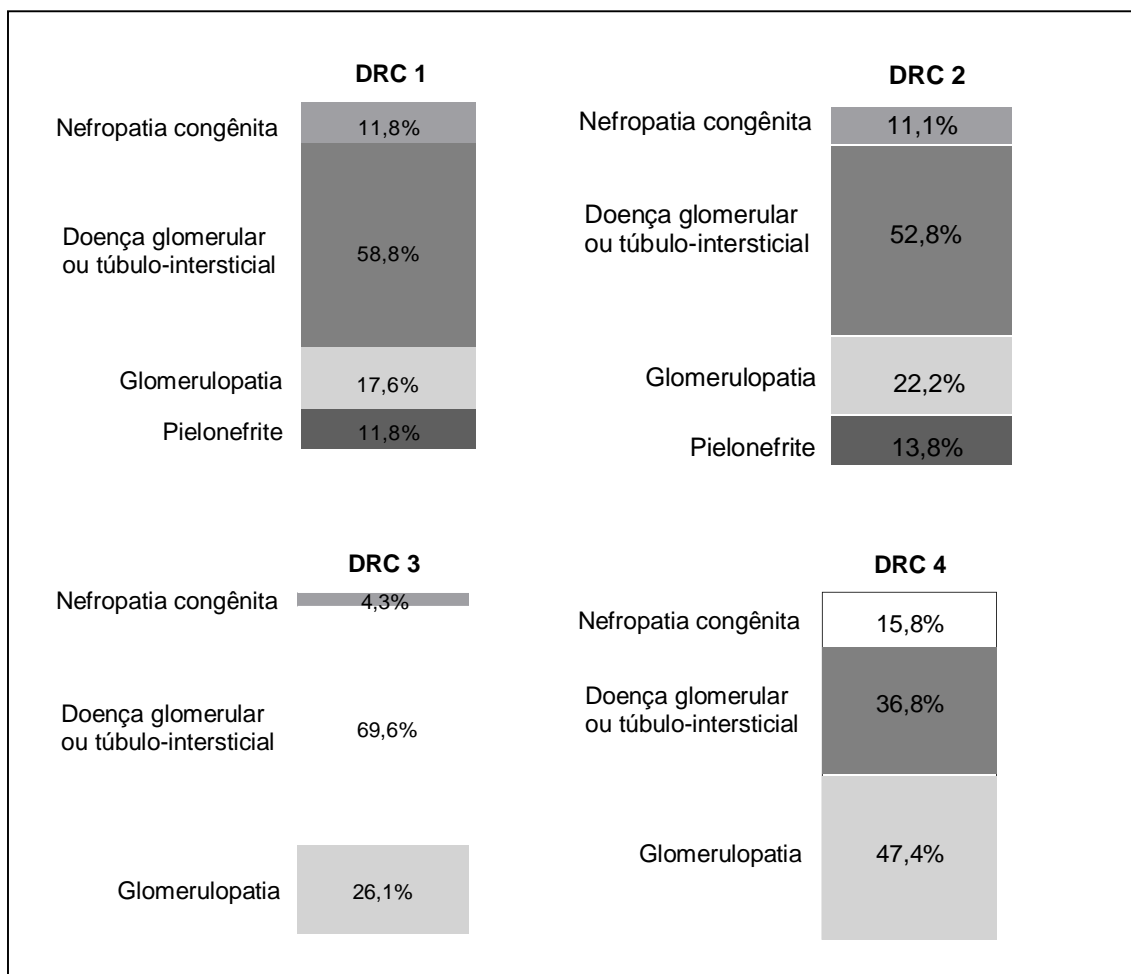
**Figura 3.** Representação gráfica das frequências de ocorrência das categorias de pressão arterial sistólica: normotensivo (<140 mmHg), pré-hipertensivo (140 a 159 mmHg), hipertensivo (160 a 179 mmHg), e hipertensivo grave ( $\geq$  180 mmHg), no grupo controle e em cada estágio de doença renal crônica (*IRIS staging of CKD*, 2019).

Também foram analisadas as frequências de distribuição das intensidades de proteinúria dentro de cada grupo (Fig.4). A proteinúria, estimada pela UP/C, foi

classificada nas categorias: não proteinúrico (UP/C < 0,2), proteinúria limítrofe (UP/C 0,2 a 0,5), proteinúria leve (UP/C 0,6 a 1,9), proteinúria moderada (UP/C 2,0 a 4,9) e proteinúria grave (UP/C  $\geq$  5,0). Considerando os diagnósticos presuntivos das doenças de base, foram calculados os percentuais das frequências de distribuição dentro de cada estágio da DRC (Fig.5).



**Figura 4.** Representações gráficas das frequências de ocorrência das categorias de proteinúria: não proteinúrico (UP/C < 0,2), limítrofe (UP/C 0,2 a 0,5), proteinúria leve (UP/C 0,6 a 1,9), proteinúria moderada (UP/C 2,0 a 4,9) e proteinúria grave (UP/C  $\geq$  5,0), no grupo controle e em cada estágio de doença renal crônica (*IRIS staging of CKD*, 2019).



**Figura 5.** Representações gráficas das frequências de ocorrência das doenças renais de base, para cada grupo com doença renal crônica estadiadas pelos critérios da i, 2019; considerando os diagnósticos clínicos sugestivos.

## 5. DISCUSSÃO

O conjunto de pacientes incluídos no estudo contempla todas as faixas etárias, desde filhotes até idosos, e um número relativamente representativo de diversificação de raças, como esperado na prática clínica. Sabe-se que a DRC é mais prevalente em cães de meia idade ou idosos (POLZIN, 2011a; MANAKI e FINCH, 2018), o que foi confirmado no presente estudo (Tab. 1). Contudo a condição reconhecida como DRC, caracterizada por ser irreversível e progressiva (POLZIN, 2011a), pode afetar cães de qualquer idade. Dentre os 95 pacientes com DRC, sete eram filhotes ou jovens (Tab.1).

Quando, ao avaliar o paciente, são destacados sinais indicativos de DRC, o próximo passo deve ser o estadiamento. Para tanto, utiliza-se o valor de concentração sérica de creatinina como ferramenta única para estadiamento da DRC, em pacientes veterinários (IRIS, 2019). O estadiamento favorece as decisões relativas ao prognóstico, tratamento e acompanhamento. Entretanto, são necessários diversos outros exames para caracterizar a condição particular de cada paciente, dentre os quais destacam-se as avaliações pressão arterial sistêmica e da proteinúria (IRIS, 2019).

A análise dos resultados, do presente estudo, revelou hipertensão em 13 e hipertensão grave em 17 cães DRC, o que representa 32% dos doentes renais. Entretanto, 12% dos cães do grupo controle (dois casos de hipertensão e dois de hipertensão grave) também ocorreram. Nos cinco grupos existiam cães normotensos, pré-hipertensos e hipertensos graves (Fig.3), o que pode explicar parcialmente o fato de não haver diferença significativa da PSA entre os grupos (Fig.1 D).

Os resultados da UP/C do grupo controle foram significativamente menores do que os dos grupos DRC, mas não houve diferença significativa entre os quatro grupos de doentes (Fig.1 C). O que era esperado considerando que a UP/C serve para sub-estadiar cada paciente quanto à intensidade da proteinúria, se houver (IRIS, 2019). Considerando a frequência de distribuição das categorias de UP/C, dentro de cada grupo (Fig.4), nota-se que o grupo DRC 4 teve a maior porcentagem de pacientes com proteinúria grave em relação aos demais grupos. A avaliação da UP/C como parâmetro para estimar a proteinúria é bem destacada na literatura, uma vez que existe relação entre proteinúria e progressão da doença renal

(FINCO et al., 1999; ISEKI et al., 2003; JACOB et al., 2005; ABBATE; ZOJA; REMUZZI, 2006). Como observado por Jacob et al. (2005), animais com UP/C  $\geq 1,0$ , apresentavam maior risco de desenvolvimento de crises urêmicas, progressão da insuficiência renal crônica (IRC) e morte. A inclusão da UP/C como ferramenta na prática clínica para diagnóstico de doenças glomerulares, é muito útil quando a biopsia não é uma opção (BURTON; HARRIS, 1996; MEYER, 2003).

A DRC, a enfermidade renal mais diagnosticada em cães (LEES, 2004, HALL et al., 2016), é caracterizada por anormalidades estruturais e funcionais, presentes por no mínimo três meses, que culminam na redução contínua do número de néfrons funcionais (POLZIN, 2011a). Pelo menos no início da DRC, a redução da função renal é uma consequência da doença renal de base (POLZIN, 2011a), que se origina em um dos quatro componentes principais dos rins – glomérulos, túbulos, interstício ou vasculatura renal (LEES, 2004; GRAUER, 2005). As lesões túbulo-intersticiais podem ser parte das manifestações de algumas enfermidades infecciosas, principalmente a leptospirose, doença imunomediada ou, ainda, decorrer de reações de hipersensibilidade a medicamentos (VADEN, 2005; VADEN; GRAUER, 2011). Dentre as causas primárias de lesão renal, envolvendo especificamente os glomérulos, são citadas glomerulopatia familiar e, mais frequentemente, as doenças infecciosas, parasitárias, inflamatórias, metabólicas e endócrinas, além de neoplasias (VADEN, 2005; VADEN; GRAUER, 2011). Assim, qualquer protocolo de tratamento do paciente com DRC deve ser planejado considerando os possíveis tipos de lesão renal (doença de base) e a possível existência de causa primária de doença renal. Diversos exames complementares

podem ser realizados com a finalidade de refinar o diagnóstico dos pacientes com DRC.

Com base nos dados clínico-laboratoriais e com parecer de especialista, no presente estudo os cães com DRC foram classificados em função da doença de base mais provável, por meio de 'diagnóstico clínico' (Tab.3 e Fig.5). Os grupos de doenças de base foram decididos após avaliação de cada caso, visando à melhor discriminação para o cenário em particular. Foram destacadas as nefropatias congênitas (NC), possivelmente hereditárias, pelas informações relevantes obtidas no histórico de evolução e nos achados de imagem. Diversos tipos de nefropatias congênitas podem ser diagnosticadas em uma grande variedade de raças (LITTMAN, 2015). Neste estudo, os casos de NC foram diagnosticados em seis raças distintas. Destacaram-se, também, as pielonefrites crônicas com base nos achados de imagem e resultados de cultura de urina. Restaram as doenças que poderiam ser diagnosticadas como nefrite túbulointersticial crônica ou glomerulonefrite crônica. Considerando, em separado, os casos de proteinúria moderada e proteinúria grave, constitui-se o grupo de doenças glomerulares. Assim, da totalidade dos doentes renais, 54,7% tinham doença glomerular ou túbulo-intersticial, 27,4% tinham glomerulopatia, 10,5% tinham nefropatia congênita e 7,4% tinham pielonefrite.

A doença glomerular crônica vem se destacando como a causa mais frequente de DRC em cães (LITTMAN et al, 2013). Embora o diagnóstico definitivo de doença glomerular deva ser confirmado por biópsia, a abordagem clínico-laboratorial incluindo a UP/C pode ser reveladora. A proteinúria, especialmente com UP/C >2,0, é sugestiva de doença glomerular (LEES et al, 2005). Dos 95 cães com

DRC, 15 apresentaram UP/C variando de 2,04 a 4,76 e outros 12 tinham UP/C >5,0 (mínimo 5,02 e máximo 25,2) sugerindo o diagnóstico de glomerulopatia em 27 pacientes. Deve ser considerada, ainda, a probabilidade de haver um número bem maior de pacientes com glomerulopatia, provenientes da categoria denominada doença glomerular ou túbulo intersticial (Fig.5).

Outros aspectos igualmente importantes para prognóstico e tratamento dos cães com DRC incluem hemograma e as concentrações séricas de albumina e fosfato. Os resultados deste estudo evidenciaram diminuição gradativa do número de hemácias a partir do estágio 2 (Fig.2 C), evento esperado na DRC. As causas estão relacionadas principalmente ao estado de uremia, que implica diminuição do tempo de vida das hemácias, diminuição gradativa da eritropoiese e perda crônica de sangue por via gastroentérica (KING et al. 1992; POLZIN, 2011b). Quanto à sAlb, houve diminuição significativa, também, a partir do estágio 2 (Fig.2 B). Embora alguns pacientes tenham apresentado concentrações de albumina menores que 1,5 g/dL, na ocasião das avaliações ainda não havia todos os sinais para o diagnóstico de síndrome nefrótica. A hipoalbuminemia na DRC pode resultar da diminuição de absorção entérica, consumo deficiente de proteína e perda de renal (MANIAKI; FINCH, 2018, POLZIN, 2010). A hipoalbuminemia pode diminuir o tempo de sobrevivência (PARKER E FREEMAN, 2011), principalmente se houver síndrome nefrótica. O aumento da concentração sérica de fosfato constitui um dos efeitos mais dramáticos na DRC em função do seu papel no desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário renal. Entre as toxinas urêmicas destaca-se o excesso de paratormônio, que tem efeitos deletérios sobre inúmeras funções fisiológicas. O fosfato sérico acumula-se gradativamente à medida que diminui a

taxa de filtração glomerular (POLZIN, 2011b; CORTADELLAS et al. 2010). As concentrações de fosfato dos pacientes deste estudo (Fig.2 A), aumentaram significativamente a partir do estágio 2. Contudo, se tratando deste parâmetro é importante observar que, já no DRC 1, tem pacientes com valores muito altos do ponto de vista clínico (Tab.5), embora não tenha havido diferença entre os grupos, exceto com o DRC 4.

## 6. CONCLUSÕES

Para o diagnóstico e o estadiamento da DRC em cães, os delineamentos estabelecidos pela *International Renal Interest Society (IRIS)* constituem uma ferramenta útil e relativamente simples na rotina do veterinário, mas não permitem, por si só, como visto no presente estudo, a tomada de decisão sobre tratamento e prognóstico;

O refinamento do diagnóstico, para definição da possível doença de base, sua causa provável e suas consequências imediatas e tardias, é essencial;

Independentemente da sabida importância de cada um dos exames clínicos ou laboratoriais empregados na rotina da nefrologia, devem ser destacadas as relevâncias das detecções de hiperfosfatemia e proteinúria moderada e grave;

O estudo realizado contribui como uma ilustração sobre a diversidade de manifestações da DRC, em cães, e suas implicações para seleção dos exames laboratoriais prioritários para a prática clínica.

## 7. LITERATURA CITADA

ABBATE, M.; ZOJA, C.; REMUZZI, G. How does proteinuria cause progressive renal damage? **Journal of American Society of Nephrology**, Baltimore, v. 17, n. 11, p. 2974-2984, 2006.

ATKINSONS, A.; COLBURN, W.; DE GRUTTOLA, V.; DEMETS, D.; DOWNING, G.; HOTH, D. Biomarkers and surrogate end points: preferred definitions and conceptual framework. **Clinical pharmacology and therapeutics**, v. 69, n. 3, p. 89-95, 2001.

BONOMINI, F.; FOGLIO, E.; RODELLA, L. F.; REZZANI, R. Clinical biomarkers in kidney diseases. **Frontiers in Bioscience**, New York, v. 2, p. 591-615, 2010.

BRENNER, B. M.; MEYER, T. W.; HOSTETTER, T. H. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 307, n. 11. p. 652-659, 1982.

BURTON, C.; HARRIS, K. P. G. The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. **American Journal of kidney diseases**. Philadelphia, v. 27, n. 6, p. 765-775, 1996.

CARVALHO, M. B. Insuficiência renal aguda. In: JERICÓ, M. M.; ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca, cap.158, p.1364-1393, 2015.

CORTADELLAS, O; FERNÁNDEZ, M. J; TALAVERA, J; BAYÓN, A. Calcium and Phosphorus Homeostasis in Dogs with Spontaneous Chronic Kidney Disease at Different Stages of Severity. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 24:73–79, 2010.

COWGILL, L. D; POLZIN, D. J; ELLIOT, J; NABITY, M. B; SEGEV, G; GRAUER, G. F; BROWN, S; LANGSTON, C; VAN DONGEN, A. M. Is progressive Chronic Kidney Disease a Slow Acute Kidney Injury?. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice** 46 (6), 995-1013, 2016.

D'AMICO, G.; BAZZI, C. Pathophysiology of proteinuria. **Kidney International**, New York, v. 63, n. 3, p. 809-825, 2003.

EDDY, A. A.; NEILSON, E. G. Chronic kidney disease progression. **Journal of the American Society of Nephrology**, Washington, v. 17, n. 11, p. 2964 –2966, 2006.

FINCO, D. R.; BROWN, S. A.; BROWN, C. A.; CROWELL, W. A.; COOPER, T. A.; BARSANTI, J. A. Progression of chronic renal disease in the dog. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 13, n. 6, p. 516-528, 1999.

GRAUER, G. F. Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 35, n. 3, p. 581-596, 2005.

GrGIC, I.; CAMPANHOLLE, G.; BIJOL, V.; WANG, C.; SABBISSETTI, V. S.; ICHIMURA, T.; HUMPHREYS, B. D.; BONVENTRE, J. V. Targeted proximal tubule injury triggers interstitial fibrosis and glomerulo sclerosis. **Kidney International**, New York, v. 82, n. 2, p. 172-183, 2012.

HALL, J. A.; YERRAMILI, M.; OBARE, E.; YERRAMILI, M.; ALMES, K.; JEWELL, D. E. Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in dogs with naturally occurring chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 30, n. 3, p. 794-802, 2016.

HARRIS, R. C.; NEILSON, G. E. Toward a unified theory of renal progression. *Annual Reviews of Medicine*, Palo Alto, v. 57, p. 365-380, 2006.

HOKAMP, J. A.; CIANCIOLO, R. E.; BOGGESS, M.; LEES, G. E.; BENALI, S. L.; KOVARSKY, M.; NABITY, M. B. Correlation of urine and serum biomarkers with renal damage and survival in dogs with naturally occurring proteinuric chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 30, n. 2, p. 591-601, 2016.

HOSTETTER, T. H.; OLSON, J. L.; RENNKE, H. G.; VENKATACHALAM, M. A.; BRENNER, B. M. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. **Journal of the American Society of nephrology**, Baltimore, v. 12, n. 6, p. 1315-1325, 2001.

IRIS Canine GN Study Group Diagnosis Subgroup. Littman PM, et al. Consensus Recommendations for the Diagnostic Investigation of Dogs with Suspected Glomerular Disease. **Journal Veterinary Internal Medicine**; 27: S19–S26, 2013.

IRIS. **International Renal Interest Society**. Staging Chronic Kidney Disease (CKD) 2019. Disponível em: < <http://www.iris-kidney.com/pdf/staging-of-ckd.pdf>>. Acesso em 21 janeiro de 2020.

ISEKI, K.; IKEMIYA, Y.; ISEKI, C.; TAKISHITA, S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. **Kidney International**, New York, v. 63, n. 4, p. 1468-1474, 2003.

JACOB, F.; POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; NEATON, J. D.; KIRK, C. A.; ALLEN, T. A.; SWANSON, L. L. Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, New York, v. 226, n. 3, p. 393-400, 2005.

KING, L; GINGER, U; DISERENS, D; NAGODE, L. Anemia of chronic Renal Failure in dogs. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v, 6, n.5, p.264-270, 1992

LEES, G.E.; Brown, S. A.; Elliott J.; GRAUER, G. F.; VADEN, S. L. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (small animal). **Journal Veterinary Internal Medicine** 19: 377-385, 2005

LEES, G. E. Early diagnosis of renal disease and renal failure. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 34, n. 4, p. 867-885, 2004.

LEFEBVRE, H. P. Renal function testing. In: BARTGES, J.; POLZIN, D. J. **Nephrology and urology of small animals**. Hoboken: Wiley-Blackwell, cap. 14, p. 91-96, 2011.

LEVEY, A. S.; CORESH, J.; BALK, E.; KAUSZ, A. T.; LEVIN, A.; STEFFES, M. W.; HOGG, R. J.; PERRONE, R. D.; LAU, J.; EKNOYAN, G. National kidney foundation. Practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 139, n. 2, p. 137-47, 2003.

LEVEY, A. S.; ECKARDT, K. U.; TSUKAMOTO, Y.; LEVIN, A.; CORESH, J.; ROSSERT, J De ZEEUW, D.; HOSTETTER, T. H.; LAMEIRE, N.; EKNOYAN, G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). **International Society of Nephrology**, New York, v. 67, n. 6, p. 2089-2100, 2005.

LITTMAN, M.; DAMINET, S.; GRAUER, G.; LEES, G; VAN DONGEN, A. Consensus Recommendations for the Diagnostic Investigation of Dogs with Suspected Glomerular Disease. **Journal Veterinary Internal Medicine**, 27: S19-S26, 2013.

LITTMAN, M. P. Emerging perspectives on hereditary glomerulopathies in canines. **Advances in Genomics and Genetics**. Philadelphia, 5 179-188, 2015.

MANIAKI, E; FINCH, N. Chronic kidney disease in cats and dogs: managing proteinuria. **In Practice**;40:266-280, 2018.

McDOUGALL, D. F.; COOK, T.; STEWARD, A. P.; CATTELL, V. Canine chronic renal disease: prevalence and types of glomerulonephritis in the dog. **Kidney International**, New York, v. 29, n. 6, p. 1144-1151, 1986.

MEYER, T. W. Tubular injury in glomerular disease. **Kidney International**, New York, v. 63, n. 2, p. 774-787, 2003.

MULLER-PEDDINGHAUS, R.; TRAUTWEIN, G. Spontaneous glomerulonephritis in dogs. I. classification and immunopathology. **Veterinary pathology**, Thousand Oaks, v. 14, n. 1, p. 1-13, 1977.

NABITY, M. B.; LEES, G. E.; CIANCIOLO, R.; BOGGESS, M. M.; STEINER, J. M.; SUCHODOLSKI J. S. Urinary biomarkers of renal disease in dogs with x-linked hereditary nephropathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 26, n. 2. p. 282-293, 2012.

PARKER, V; FREEMAN, L. Association between Body Condition and Survival in Dogs with Acquired Chronic Kidney Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 1306–1311, 2015.

POLZIN, D. J. Chronic kidney disease. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. 7.ed. St. Louis: Saunders Elsevier, p. 1990-2021, 2010.

POLZIN, D. J. Chronic kidney disease. In: BARTGES, J.; POLZIN, D. J. **Nephrology and urology of small animals**. Hoboken: Wiley-Blackwell, cap. 48, p. 433-471, 2011a

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

POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; ROSS, S. Chronic renal failure. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Text book of veterinary internal medicine**. 6. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, cap. 260, p. 1756-1785, 2005.

PRESSLER, B. M. Clinical approach to advanced renal function testing in dogs and cats. **Clinics in Laboratory Medicine**, Philadelphia, v. 35, n. 3, p. 487-502, 2015.

ROUSE, B. T.; LEWIS, R. J. Canine glomerulonephritis: prevalence in dogs submitted at random for euthanasia. **Canadian Journal of Comparative Medicine**, Québec, v. 39, n. 4, p. 365-370, 1975.

SOUMA, T.; YAMAZAKI, S.; MORIGUCHI, T.; SUZUKI, N.; HIRANO, I.; PAN, X.; MINEGISHI, N.; ABE, M.; KIYOMOTO, H.; ITO, S.; YAMAMOTO, M. Plasticity of renal erythropoietin-producing cells governs fibrosis. **Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v. 24, n. 10, p. 1599-1616, 2013.

SYME, H.; ELLIOTT, J. Proteinuria and microalbuminuria. In: BARTGES, J.; POLZIN, D. J. **Nephrology and urology of small animals**. Hoboken: Wiley-Blackwell, cap. 43, p. 410-414, 2011.

TAKAORI, K.; YANAGITA, M. Insights into the mechanisms of the acute kidney injury-to-chronic kidney disease continuum. **Nephron**, Basel, v. 134, n. 3. P. 1-5, 2016.

TANAKA, S.; TANAKA, T.; NANGAKU, M. Hypoxia as a key player in the AKI-to-CKD transition. American Journal of Physiology. **Renal Physiology**, Bethesda, v. 307, n. 11, p. 1187-1195, 2014.

VADEN, S. L. Glomerular disease. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Veterinary internal medicine**. 6. ed. St. Louis: Elsevier-Saunders, cap. 261, p. 1786-1800, 2005.

VADEN, S. L.; GRAUER, G. F. Glomerular disease. In: BARTGES, J.; POLZIN, D. J. **Nephrology and urology of small animals**. Hoboken: Wiley-Blackwell, cap. 53, p. 538-546, 2011.