MARIANA FARAONE WAKI

Estudo da progressão da doença renal crônica em cães, segundo a classificação em estágios, pela avaliação sequencial da proteinúria pela eletroforese de proteínas urinárias e determinaçao de albuminúria

São Paulo
2013

MARIANA FARAONE WAKI

Estudo da progressão da doença renal crônica em cães, segundo a classificação em estágios, pela avaliação sequencial da proteinúria pela eletroforese de proteínas urinárias e determinação de albuminúria

Dissertação apresentada no Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Departamento:
Clínica Médica

Área de concentração:
Clínica Veterinária

Orientador:
Profa. Dra. Márcia Mery Kogika

De acordo: _____

Orientador(a)

São Paulo
2013

Versão corrigida

Obs: A versão original se encontra disponível na Biblioteca da FMVZ/USP

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T.2774
FMVZ

Waki, Mariana Faraone
Estudo da progressão da doença renal crônica em cães, segundo a classificação em estágios, pela avaliação sequencial da proteinúria pela eletroforese de proteínas urinárias e determinaçao de albuminúria / Mariana Faraone Waki. -- 2013.
194 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Clinica Médica, São Paulo, 2013.

Programa de Pós-Graduação: Clinica Veterinária.

Área de concentração: Clinica Veterinária.

Orientador: Profa. Dra. Márcia Mery Kogika.

1. Cães. 2. Doença renal crônica. 3. Proteinúria. 4. Albuminúria. 5. Eletroforese. I. Título.

Comissão de Ética no uso de animais

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Estudo da progressão da doença renal crônica em cães, segundo a classificação em estágios, pela avaliação sequencial da proteinúria pela eletroforese de proteínas urinárias e determinação de albuminúria", protocolado sob o nº 2059/2010, utilizando 15 (quinze) cães, sob a responsabilidade da Profa. Dra. Marcia Mery Kogika, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da "Comissão de Ética no uso de animais" da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado em reunião de 08/12/2010.

We certify that the Research "Study of chronic kidney disease progression in dogs, according to classification of stages, by sequential evaluation of urinary proteins by electrophoresis and albuminuria", protocol number 2059/2010, utilizing 15 (fifteen) dogs, under the responsibility Profa. Dra. Marcia Mery Kogika, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by "Ethic Committee in the use of animals" of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of University of São Paulo and was approved in the meeting of day 12/08/2010.

São Paulo, 09 de dezembro de 2010

Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni
Presidente

Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, nº87
Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"
São Paulo/SP – Brasil
05508-270

Fax: +55 11 3032-2224 / 3091-77
Fone: + 55 11 3091-7671/76
E-mail: fmvz@usp
http://www.fmvz.usp

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

HOSPITAL VETERINÁRIO

/jsc

À Ilustríssima Senhora
Professora Doutora **Márcia Mery Kogika**

DECLARAÇÃO

Declaramos que o projeto "Estudo da progressão da doença renal crônica em cães, segundo a classificação em estágios, pela avaliação sequencial da proteinúria pela eletroforese de proteínas urinárias e determinação de albuminúria" desenvolvido pela Pós-Graduanda Mariana F Waki sob a sua responsabilidade, previamente aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais desta Faculdade, foi analisado e atende às normas da Comissão de Ética desse Hospital, que acompanhará administrativamente sua execução. Substituição do responsável, inserção de novos colaboradores e mudanças na metodologia proposta deverão ser imediatamente comunicadas a esta Comissão, bem como, as datas de suspensão ou término do projeto.

São Paulo, 15 de abril de 2011.

Profª. Drª. Silvia Regina Ricci Lucas
Presidente da Comissão de Ética Hospitalar
HOVET-FMVZ-USP

Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87
Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"
São Paulo/SP – Brasil
05508-270

Fone: +55 11 3091-1291 / 3091-1240
Fax: +55 11 3091--1291
E-mail: hovet@edu.usp.br
http://www.fmvz.usp.br

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: WAKI, Mariana Faraone

Título: Estudo da progressão da doença renal crônica em cães, segundo a classificação em estágios, pela avaliação sequencial da proteinúria pela eletroforese de proteínas urinárias e determinaçao de albuminúria

Dissertação apresentada no Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Data: ___/___/___

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição _____ Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____ Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____ Julgamento _____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho
ao mais novo Anjo morador do Céu...
mãe querida e especial,
que deixou na Terra muita saudade...
TE AMO!!
E ao meu bebê
que chega ainda este ano,
Rebeca Tie Waki!!

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu grande pai José Carlos, aos meus irmãos queridos Daniela e Marcos e ao meu amado marido Fabio, pelo apoio que me deram durante toda minha vida acadêmica e profissional, também pela confiança em mim depositada, pois acreditaram no meu sonho e aqui ele fica consagrado.

Agradeço à minha querida Orietadora Professora Márcia Mery Kogika pelos anos de ensinamento, durante minhas Iniciações Científicas, "período de limbo" e mestrado, sendo este último correspondente a uma fase muito difícil de minha vida. Agradeço pelas lições de vida tanto no âmbito profissional como também pessoal.

Agradeço aos meus amigos, companheiros de atendimento e laboratório Cínthia Martorelli e Douglas Caragelasco, pelos momentos bons que passamos juntos e digo que já deixaram saudades... e também ao Luciano Giovaninni amigo e companheiro de profissão, um grande professor!!

Agradeço também a todo o corpo de funcionários do HOVET – USP (veterinários, enfermeiros, técnicos de laboratório), pois sem eles não seria possível a realização deste sonho, pois estes nos ajudam desde a seleção de animais, a coleta de sangue, no processamento e armazenamento de amostras e também na hora da execução das análises laboratoriais.

Agradeço a todos os professores do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia Da USP pela minha formação acadêmica e também profissional.

Agradeço aos proprietários dos cães (Stephany, Sushi, Cacau, Tootsie, Mel, Thaila, Lion, Ralph, Dudu, Sandy, Bolinha, Antônia, Nina, Buca, Bruno e King) doentes renais crônicos que aceitaram participar de meu projeto de pesquisa.

E por último agradeço a Instituição Financeira FAPESP qua possibilitou esta pesquisa tanto com o auxílio financeiro de pesquisa como através de minha bolsa de mestrado.

RESUMO

WAKI, M. F. **Estudo da progressão da doença renal crônica em cães, segundo a classificação em estágios, pela avaliação sequencial da proteinúria pela eletroforese de proteínas urinárias e determinaçao de albuminúria**. [Study of chronic kidney disease progression in dogs, according to the stages classification, through the sequential evaluation of proteinuria by urine protein electrophoresis and determination of albuminuria]. 2013. 194 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

Durante a evolução da doença renal crônica (DRC) em cães, um dos mecanismos importantes envolvidos na autoperpetuação e progressão da lesão renal envolvem, teoricamente, o comprometimento inicial do glomérulo pelo mecanismo de hiperfiltração glomerular, e este processo pode acarretar no desenvolvimento de microalbuminúria ou de proteinúria pela presença de proteínas de alto peso molecular (albumina). Com o progredir da doença, as altas concentrações de proteína no filtrado glomerular pode também desencadear lesões tubulares e intersticiais, ocasionando a perda urinária também de proteínas de baixo peso molecular (PM) pelo comprometimento da reabsorção dessas proteínas pelos túbulos renais. Outras teorias de progressão da lesão renal também são suscitadas tais como o comprometimento inicial da porção túbulo-intersticial. Assim, espera-se que durante a evolução da DRC, a avaliação das proteínas urinárias quanto à qualidade (determinação de albumina e os pesos moleculares) e a quantidade possam trazer informações relevantes sobre a velocidade de progressão e o local da lesão renal. O objetivo deste estudo foi de avaliar, sequencialmente, a albuminúria e a proteinúria (pelos métodos quantitativos e qualitativos – eletroforese de proteínas) dos cães com DRC nos estágios 1, 2 ou 3 ao longo do período de pelo menos 5 meses, e verificar a existência de alterações na intensidade ou no aparecimento de proteinúria e/ou albuminuria. Dezesseis cães (Grupo 1= 5 cães do estágio 1; Grupo 2= 5 cães do estágio 2 e Grupo 3= 6 cães do estágio 3), 9 fêmeas e 7 machos de raças variadas e idades entre 24 a 168 meses, foram acompanhados por 5 a 18 meses e os exames clínico e laboratorial realizados a cada 30 dias. Os cães dos Grupos 1 e 2 apresentaram bom controle clínico, entretanto o Grupo 3 apresentou evolução mais rápida da doença (3 cães vieram a óbito). No Grupo 1, o aumento da razão proteína:creatinina urinária (RPC; variação de 0,154 a 1,14) foi observada somente em um dos cães (nº 1) e esta não era decorrente de albuminúria, mas sim da presença de proteínas de baixo peso molecular (lesão tubular) e também foi constatada diminuição progressiva da taxa de filtração glomerular pelo

o aumento das concentrações de cistatina C sérica; os demais cães deste grupo apresentaram RPC e razão albumina:creatinina urinária (RAC) normais, entretanto com predomínio de proteínas de baixo peso molecular em 2 cães. No Grupo 2 fato semelhante também foi constatado, nos cães nº 6 (inicialmente hipertenso) e 8 em que a RPC variou de 4,89 a 12,77 e 0,5 a 1,0, respectivamente; no cão nº6 foi não foi detectada macroalbuminuria, mas somente microalbuminúria e com o predomínio de proteínas de baixo PM (lesão tubular), como também no cão nº 8 (ausência de micro ou macroalbuminuria) em que houve o predomínio de 78 a 100% de proteínas de baixo PM e com 3 a 6 bandas. No Grupo 3, proteinúria foi constatada nos cães de nº 11, 13 e 15 e a microalbuminúria somente no cão nº11; o predomínio de proteínas de baixo PM foi observada nos cães nº 11 e 13 e proteinúria mista no cão nº 15. Assim, a avaliação sequencial ou seriada da proteinúria, pelo conjunto de informações obtido pela RPC, RAC e eletroforese de proteínas urinárias nos com cães com doença renal crônica, ao longo de um período, trouxe informações mais precisas acerca da qualidade das proteínas, identificando os segmentos do néfron que provavelmente foram comprometidos ao longo da evolução da doença.

Palavras-chave: Cães. Doença renal crônica. Proteinúria. Albuminúria. Eletroforese.

ABSTRACT

WAKI, M. F. **Study of chronic kidney disease progression in dogs, according to the stages classification, through the sequential evaluation of proteinuria by urine protein electrophoresis and determination of albuminuria**. [Estudo da progressão da doença renal crônica em cães, segundo a classificação em estágios, pela avaliação sequencial da proteinúria pela eletroforese de proteínas urinárias e determinaçao de albuminúria]. 2013 194 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

During the course of chronic kidney disease (CKD) in dogs, one of the mechanisms involved in the autoperpetuation and progression of renal disease, in theory, is glomerular hyperfiltration, and this process may result in the development of microalbuminuria or proteinuria due to the presence of high molecular weight proteins (albumin). As the disease progresses, the presence of high concentrations of proteins in the glomerular filtrate may also cause the development of interstitial and tubular injuries, and in consequence the presence of low molecular weight proteins in urine as the impairment of tubular reabsorption mechanism of proteins is affected. Other theories of progression of renal injury are also raised such as the initial involvement of the tubulointerstitial segment. Thus, it is expected that during the course of CKD, the evaluation of the quality (determination of albumin and molecular weights) and quantity of urinary proteins may indicate relevant information about the location and rate of progression of renal injury. The objective of this study was to evaluate, longitudinally, albuminuria and proteinuria (by quantitative and qualitative methods - protein electrophoresis) of dogs with CKD in stages 1, 2 and 3 over the period of at least 5 months, and observe the changes in intensity or the appearance of proteinuria and / or albuminuria. Sixteen dogs (Group 1 = 5 dogs in stage 1, Group 2 = 5 dogs in stage 2 and Group 3 = 6 dogs in stage 3), 9 females and 7 males of various breeds and ages ranging from 24 to 168 months, were followed-up for 5-18 months and medical and laboratory monitoring data were recorded every 30 days. Dogs of Groups 1 and 2 showed good clinical control, however the Group 3 had a progressive deterioration of the disease (3 dogs died). In Group 1, the increase in urinary protein-to-creatinine ratio (UPC; ranging from 0.154 to 1.14) was observed in only one dog (n^{o}. 1) and albuminuria was not involved, however low molecular weights proteins (LMWP) were detected (tubular injury) and also the progressive decrease in glomerular filtration rate was noticed by the increase of serum concentrations of cystatin C; the remaining dogs in this group demonstrated normal UPC and UAC (urinary albumin-to-creatinine ratio),

however the predominance of LMWP in 2 dogs was observed. In Group 2, similar findings were also noticed in CKD dogs n^{o}. 6 (initially hypertensive) and 8 , UPC ranged from 4.89 to 12.77 and 0.5 to 1.0, respectively; dog n^{o}. 6 demonstrated no macroalbuminuria but only microalbuminuria, and the predominance of LMWP (tubular injury) was observed as well as the dog n^{o}. 8 that had 78 to 100% of LMWP with 3 to 6 bands and no micro or macroalbuminuria was detected. Group 3 presented proteinuria in dogs n^{o}. 11, 13 and 15 and microalbuminuria was only observed in dog n^{o}. 11; the predominance of LMWP was noticed in dogs n^{o}.11 and 13, and mixed proteinuria in dog n^{o}. 15. Thus, the sequential or longitudinal study of proteinuria by means of several information obtained of UPC, UAC and urine protein electrophoresis in dogs with chronic kidney disease, followed-up over a period, could give more accurate information about the quality of proteins, allowing the possible identification of the segments of the nephron involved that could probably be affected throughout the course of the disease.

Key-words: Dogs. Chronic renal disease. Proteinuria. Albuminuria. Electrophoresis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Imagem ilustrativa do padrão de peso molecular (Precision Plus Protein™ Kaleidoscope Standards #161-0375 – Bio-Rad®) para demonstrar a delimitação das regiões A e B, de acordo com o peso 55

Figura 2 - Perfil eletroforético de bandas de proteínas urinárias do cão número 1 (Stephany) do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica), demostrando as bandas de proteínas com diferentes pesos moleculares ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 88

Figura 3 - Perfil eletroforético de bandas de proteínas urinárias do cão número 2 (Mel) do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica, demostrando as bandas de proteínas com diferentes pesos moleculares, observado ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 88

Figura 4 - Perfil eletroforético de bandas de proteínas urinárias do cão número 3 (Sushi) do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica), demostrando as bandas de proteínas com diferentes pesos moleculares, observado ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 88

Figura 5 - Perfil eletroforético de bandas de proteínas urinárias do cão número 4 (Tootsie) do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica), demostrando as bandas de proteínas com diferentes pesos moleculares, observado ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 89

Figura 6 - Perfil eletroforético de bandas de proteínas urinárias do cão número 6 (Thaila) do Grupo 2 (estágio 2 da doença renal crônica), demonstrando as bandas de proteínas com diferentes pesos moleculares ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 122

Figura 7 - Perfil eletroforético de bandas de proteínas urinárias do cão número 11 (Bolinha) do Grupo 3 (estagio 3 da doença renal crônica), demostrando as bandas de proteínas com diferentes pesos moleculares ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 155

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Cães de número 1, 2, 3, 4 e 5 com doença renal crônica (DRC) pertencentes ao Grupo 1 – Estágio 1 da doença renal crônica – São Paulo, 2013.....59

Quadro 2 - Dados individuais das proteínas urinárias identificadas pela eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE), segundo o peso molecular (PM) nas regiões A (PM> 60 kDa) e B (PM< 60 kDa), referentes aos cães do Grupo Controle e correspondentes porcentagens de proteínas por região, São Paulo, 2013.....81

Quadro 3 - Dados individuais das proteínas urinárias identificadas pela eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE), segundo o peso molecular (PM) nas regiões A (PM> 60 kDa) e B (PM< 60 kDa), referentes aos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) e correspondentes porcentagens de proteínas por região, ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013.....82

Quadro 4 – Cães de numero 6, 7, 8, 9 e 10 com doença renal crônica (DRC) pertencentes ao Grupo 2 – Estágio 2 da doença renal crônica – São Paulo, 2013.....94

Quadro 5 - Dados individuais das proteínas urinárias identificadas pela eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE), segundo o peso molecular (PM) nas regiões A (PM> 60 kDa) e B (PM< 60 kDa), referentes aos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) e correspondentes porcentagens de proteínas por região, ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013.....116

Quadro 6 – Cães de número 11, 12, 13, 14, 15 e 16 com doença renal crônica (DRC) pertencentes ao Grupo 3 – Estágio 3 da doença renal crônica – São Paulo, 2013...127

Quadro 7 - Dados individuais das proteínas urinárias identificadas pela eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE), segundo o peso molecular (PM) nas regiões A (PM> 60 kDa) e B (PM< 60 kDa), referentes aos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) e correspondentes porcentagens de proteínas por região, ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013.....149

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Perfis dos valores individuais das concentrações de ureia sérica (mg/dL) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 62

Gráfico 2 - Perfis dos valores individuais das concentrações de creatinina sérica (mg/dL) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 62

Gráfico 3 - Perfis dos valores individuais das concentrações de cistatina C sérica (mg/L) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 64

Gráfico 4 - Perfis das concentrações individuais de fósforo sérico (mg/dL) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 66

Gráfico 5 - Perfis dos valores individuais das concentrações de cálcio total sérico (mg/dL) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 66

Gráfico 6 - Perfis dos valores individuais das concentrações de sódio sérico (mEq/L) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 68

Gráfico 7 - Perfis dos valores individuais das concentrações de potássio sérico (mEq/L) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 69

Gráfico 8 - Perfis dos valores individuais de pressão arterial sistólica (mmHg) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 70

Gráfico 9 - Perfis dos valores individuais das concentrações de triglicérides sérico (mg/dL) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013.. 72

Gráfico 10 - Perfis dos valores individuais das concentrações de colesterol sérico (mg/dL) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013. 73

Gráfico 11 - Perfis dos valores individuais das concentrações de albumina sérica (g/dL) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013. 73

Gráfico 12 - Perfis dos valores individuais da razão proteína:creatinina urinária (RPC) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 75

Gráfico 13 - Perfis dos valores individuais da razão albumina:creatinina urinária (RAC) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 77

Gráfico 14 - Perfis dos valores individuais da razão proteína:creatinina urinária da região A (RPCa) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 78

Gráfico 15 - Perfis dos valores individuais da razão proteína:creatinina urinária da região B (RPCb) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 80

Gráfico 16 - Perfis dos valores individuais do hematócrito (%) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 90

Gráfico 17 - Perfis dos valores individuais do número de hemácias ($10^6/mm^3$) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 92

Gráfico 18 - dos valores individuais das concentrações de hemoglobina (g%) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 93

Gráfico 19 - Perfis dos valores individuais das concentrações de ureia sérica (mg/dL) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 97

Gráfico 20 - Perfis dos valores individuais das concentrações de creatinina sérica (mg/dL) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 98

Gráfico 21 - Perfis dos valores individuais das concentrações da cistatina C sérica (mg/L) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 99

Gráfico 22 - Perfis dos valores individuais das concentrações de fósforo sérico (mg/dL) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 101

Gráfico 23 - Perfis dos valores individuais das concnetrações de cálcio total sérico (mg/dL) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 102

Gráfico 24 - Perfis dos valores individuais das concentrações de sódio sérico (mEq/L) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 104

Gráfico 25 - Perfis dos valores individuais das concentrações de potássio sérico (mEq/L) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 104

Gráfico 26 - Perfis dos valores individuais de pressão arterial sistólica (mmHg) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 106

Gráfico 27 - Perfis dos valores individuais das concentrações de triglicérides sérico (mg/ dL) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 108

Gráfico 28 - Perfis dos valores individuais das concentrações de colesterol sérico (mg/ dL) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 108

Gráfico 29 - Perfis dos valores individuais das concentrações de albumina sérica (g/ dL) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 109

Gráfico 30 - Perfis dos valores individuais da razão proteína:creatinina urinária (RPC) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 111

Gráfico 31 - Perfis dos valores individuais da razão albumina:creatinina urinária (RAC) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 112

Gráfico 32 - Perfis dos valores individuais da razão proteína:creatinina urinária da região A (RPCa) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 114

Gráfico 33 - Perfis dos valores individuais da razão proteína:creatinina urinária da região B (RPCb) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 116

Gráfico 34 - Perfis dos valores individuais de hematócrito (%) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 123

Gráfico 35 - Perfis dos valores individuais do número de hemácias ($10^6/mm^3$) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 125

Gráfico 36 - Perfis dos valores individuais das concentrações de hemoglobina (g%) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 126

Gráfico 37 - Perfis dos valores individuais das concentrações de ureia sérica (mg/dL) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 130

Gráfico 38 - Perfis dos valores individuais das concentrações de creatinina sérica (mg/dL) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013.....130

Gráfico 39 - Perfis dos valores individuais das concentrações de cistatina C sérica (mg/L) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013.....132

Gráfico 40 - Perfis dos valores individuais das concentrações de fósforo sérico (mg/dL) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 134

Gráfico 41 - Perfis dos valores individuais das concentrações de cálcio sérico (mg/dL) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 134

Gráfico 42 - Perfis dos valores individuais das concentrações de sódio sérico (mEq/L) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 136

Gráfico 43 - Perfis dos valores individuais das concentrações de potássio sérico (mEq/L) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013.....137

Gráfico 44 - Perfis dos valores individuais de pressão arterial sistólica (mmHg) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 138

Gráfico 45 - Perfis dos valores individuais das concentrações de triglicérides sérico (mg/dL) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013.....141

Gráfico 46 - Perfis dos valores individuais das concentrações de colesterol sérico (mg/dL) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal

crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013.....141

Gráfico 47 - Perfis dos valores individuais das concentrações de albumina sérica (g/dL) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013.....142

Gráfico 48 - Perfis dos valores individuais da razão proteína:creatinina urinária (RPC) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 144

Gráfico 49 - Perfis dos valores individuais da razão albumina:creatinina urinária (RAC) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013.....145

Gráfico 50 - Perfis dos valores individuais da razão proteína:creatinina urinária da região A (RPCa) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013.....147

Gráfico 51 - Perfis dos valores individuais da razão proteína:creatinina urinária da região B (RPCb) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013.....149

Gráfico 52 - Perfis dos valores individuais do hematócrito (%) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 156

Gráfico 53 - Perfis dos valores individuais do número de hemácias ($10^6/mm^3$) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 158

Gráfico 54 - Perfis dos valores individuais das concentrações de hemoglobina (g%) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença, São Paulo, 2013 159

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de ureia sérica (mg/dL) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica), segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 61

Tabela 2 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de creatinina sérica (mg/dL) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 61

Tabela 3 – Comparação dos valores das concentrações de ureia sérica entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T8 e entre os tempos T1 e T8 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 62

Tabela 4 – Comparação dos valores das concentrações de creatinina sérica entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T8 e entre os tempos T1 e T8 dos cães do Grupo 1 (doença renal crônica – Estágio 1) - São Paulo – 2013..... 63

Tabela 5 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações da cistatina C sérica (mg/L) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica), segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 64

Tabela 6 – Comparação dos valores das concentrações de cistatina C sérica entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T4 e entre os tempo T1 e T4 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 64

Tabela 7 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de fósforo sérico (mg/dL) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 65

Tabela 8 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de cálcio total sérico (mg/dL) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 66

Tabela 9 – Comparação dos valores das concentrações de fósforo sérico entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T8 e entre os tempos T1 e T8 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 67

Tabela 10 – Comparação dos valores das concentrações de cálcio total sérico entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T8 e entre os tempos T1 e T8 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 67

Tabela 11 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de sódio sérico (mEq/L) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 68

Tabela 12 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de potássio sérico (mEq/L) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 68

Tabela 13 – Comparação dos valores das concentrações de sódio sérico entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T7 e entre os tempos T1 e T7 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 69

Tabela 14 – Comparação dos valores das concentrações de potássio sérico entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T7 e entre os tempos T1 e T7 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 69

Tabela 15 - Valores individuais e estatística descritiva de pressão arterial sistólica (mmHg) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013.... 70

Tabela 16 – Comparação dos valores de pressão arterial sistólica entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T7 e entre os tempos T1 e T7 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 70

Tabela 17 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de triglicérides sérico (mg/dL) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 71

Tabela 18 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de colesterol sérico (mg/dL) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 72

Tabela 19 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de albumina sérica (g/dL) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal

crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 72

Tabela 20 – Comparação dos valores das concentrações de triglicérides sérico entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T8 e entre os tempos T1 e T8 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 73

Tabela 21 – Comparação dos valores das concentrações de colesterol sérico entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T8 e entre os tempos T1 e T8 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 73

Tabela 22 – Comparação dos valores das concentrações de albumina sérica entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T8 e entre os tempos T1 e T8 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 74

Tabela 23 - Valores individuais e estatística descritiva da razão proteína:creatinina urinária (RPC) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 75

Tabela 24 – Comparação dos valores da razão proteína:creatinina urinária (RPC) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T7 e entre os tempos T1 e T7 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 75

Tabela 25 - Valores individuais e estatística descritiva da razão albumina:creatinina urinária (RAC) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 76

Tabela 26 – Comparação dos valores da razão albumina:creatinina urinária (RAC) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T7 e entre os tempos T1 e T7 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 77

Tabela 27 - Valores individuais e estatística descritiva da razão proteina:creatinina urinária região A (RPCa) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 78

Tabela 28 – Comparação dos valores da razão proteína:creatinina urinária da região A (RPCa) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T7 e entre os tempos T1 e T7 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 79

Tabela 29 - Valores individuais e estatística descritiva da razão proteina:creatinina urinária da região B (RPCb) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 80

Tabela 30 – Comparação dos valores da razão proteína:creatinina urinária da região B (RPCb) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T7 e entre os tempos T1 e T7 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 80

Tabela 31 - Valores individuais e estatística descritiva do hematócrito (%) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 90

Tabela 32 – Comparação dos valores do hematócrito (%) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T8 e entre os tempos T1 e T8 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 90

Tabela 33 - Valores individuais e estatística descritiva do número de hemácias (106/mm3) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 91

Tabela 34 – Comparação dos valores do número de hemácias (106/mm3) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T8 e entre os tempos T1 e T8 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 92

Tabela 35 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de hemoglobina (g%) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 93

Tabela 36 – Comparação dos valores das concentrações de hemoglobina (g%) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T8 e entre os tempos T1 e T8 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 93

Tabela 37 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de ureia sérica (mg/dL) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica), segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 97

Tabela 38 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de creatinina sérica (mg/dL) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica), segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 97

Tabela 39 – Comparação dos valores das concentrações de ureia sérica (mg/dL) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T4 e entre os tempos T1 e T4 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 98

Tabela 40 – Comparação dos valores das concentrações de creatinina sérica (mg/dL) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T4 e entre os tempos T1 e T4 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 98

Tabela 41 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações da cistatina C sérica (mg/L) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica), segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 99

Tabela 42 – Comparação dos valores das concentrações da cistatina C sérica (mg/L) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T2 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 100

Tabela 43 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de fósforo sérico (mg/dL) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 101

Tabela 44 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de cálcio total sérico (mg/dL) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 101

Tabela 45 – Comparação dos valores das concentrações de fósforo sérico (mg/dL) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T4 e entre os momentos T1 e T4 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 102

Tabela 46 – Comparação dos valores das concentrações de cálcio total sérico (mg/dL) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T4 e entre os momentos T1 e T4 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 102

Tabela 47 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de sódio sérico (mEq/L) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 103

Tabela 48 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de potássio sérico (mEq/L) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal

crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 103

Tabela 49 – Comparação dos valores das concentrações de sódio sérico (mEq/L) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T4 e entre os momentos T1 e T4 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 104

Tabela 50 – Comparação dos valores das concentrações de potássio sérico (mEq/L) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T4 e entre os momentos T1 e T4 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 104

Tabela 51 - Valores individuais e estatística descritiva de pressão arterial sistólica (mmHg) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 105

Tabela 52 – Comparação dos valores de pressão arterial sistólica (mmHg) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T5 e entre os momentos T1 e T5 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 106

Tabela 53 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de triglicérides sérico (mg/dL) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 107

Tabela 54 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de colesterol sérico (mg/dL) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 107

Tabela 55 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de albumina sérica (g/dL) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 108

Tabela 56 – Comparação dos valores das concentrações de triglicérides sérico (mg/dL) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T4 e entre os momentos T1 e T4 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 109

Tabela 57 – Comparação dos valores das concentrações de colesterol sérico (mg/dL) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T4 e entre os momentos T1 e T4 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 109

Tabela 58 – Comparação dos valores das concentrações de albumina sérica (g/dL) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T4 e entre os momentos T1 e T4 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 109

Tabela 59 - Valores individuais e estatística descritiva da razão proteína:creatinina urinária (RPC) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o cursoo da doença - São Paulo – 2013..... 110

Tabela 60 – Comparação dos valores da razão proteína:creatinina urinária (RPC) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T5 e entre os momentos T1 e T5 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 111

Tabela 61 - Valores individuais e estatística descritiva da razão albumina:creatinina urinária (RAC) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 112

Tabela 62 – Comparação dos valores da razão albumina:creatinina urinária (RAC) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T5 e entre os momentos T1 e T5 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 113

Tabela 63 - Valores individuais e estatística descritiva da razão proteina:creatinina urinária região A (RPCa) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 114

Tabela 64 – Comparação dos valores da razão proteína:creatinina urinária da região A (RPCa) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T5 e entre os momentos T1 e T5 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 114

Tabela 65 - Valores individuais e estatística descritiva da razão proteina:creatinina urinária região B (RPCb) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 115

Tabela 66 – Comparação dos valores da razão proteína:creatinina urinária da região A (RPCb) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T5 e entre os momentos T1 e T5 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 116

Tabela 67 - Valores individuais e estatística descritiva do hematócrito (%) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013.....123

Tabela 68 – Comparação dos valores de hematócrito (%) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T4 e entre os momentos T1 e T4 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 123

Tabela 69 - Valores individuais e estatística descritiva do número de hemácias (106/mm3) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 124

Tabela 70 – Comparação dos valores do número de hemácias (106/mm3) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T4 e entre os momentos T1 e T4 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 125

Tabela 71 - Valores individuais e estatística descritiva da concentrações de hemoglobina (g%) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 126

Tabela 72 – Comparação dos valores das concentrações de hemoglobina (g%) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T4 e entre os momentos T1 e T4 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 126

Tabela 73 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de ureia sérica (mg/dL) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 129

Tabela 74 – Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de creatinina sérica (mg/dL) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 130

Tabela 75 – Comparação dos valores das concentrações de ureia sérica (mg/dL) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T6 e entre os momentos T1 e T6 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 131

Tabela 76 – Comparação dos valores das concentrações de creatinina sérica (mg/dL) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T6 e entre os momentos T1 e T6 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 131

Tabela 77 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações da cistatina C sérica (mg/L) dos cães 611, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da

doença renal crônica), segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 132

Tabela 78 - Comparação dos valores das concentrações de cistatina C sérica (mg/L) entre o grupo controle e o tempo T1 e entre o grupo controle e o tempo T2 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 132

Tabela 79 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de fósforo sérico (mg/dL) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 133.

Tabela 80 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de cálcio sérico (mg/dL) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 134

Tabela 81 – Comparação dos valores das concentrações de fósforo sérico (mg/dL) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T6 e entre os tempos T1 e T6 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 135

Tabela 82 – Comparação dos valores das concentrações de cálcio sérico (mg/dL) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T5 e entre os tempos T1 e T5 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 135

Tabela 83 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de sódio sérico (mEq/L) dos cães 10, 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 136

Tabela 84 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de potássio sérico (mEq/L) dos cães 10, 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 136

Tabela 85 – Comparação dos valores das concentrações de sódio sérico (mEq/L) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T6 e entre os tempos T1 e T6 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 137

Tabela 86 – Comparação dos valores das concentrações de potássio sérico (mEq/L) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T6 e entre os tempos T1 e T6 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 137

Tabela 87 - Valores individuais e estatística descritiva de pressão arterial sistólica (mmHg) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 138

Tabela 88 – Comparação dos valores de pressão arterial sistólica (mmHg) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T5 e entre os tempos T1 e T5 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 139

Tabela 89 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de triglicérides sérico (mg/dL) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 140

Tabela 90 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de colesterol sérico (mg/dL) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 140

Tabela 91 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de albumina sérica (g/dL) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 141

Tabela 92 – Comparação dos valores das concentrações de triglicérides sérico (mg/dL) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T5 e entre os s T1 e T5 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 142

Tabela 93– Comparação dos valores das concentrações de colesterol sérico (mg/dL) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T5 e entre os tempos T1 e T5 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 142

Tabela 94 – Comparação dos valores das concentrações de albumina sérica (g/dL) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T5 e entre os tempos T1 e T5 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 142

Tabela 95 - Valores individuais e estatística descritiva da razão proteína:creatinina urinária (RPC) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o cursoo da doença - São Paulo – 2013..... 143

Tabela 96 – Comparação dos valores da razão proteína:creatinina urinária (RPC) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T5 e entre os

tempos T1 e T5 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 144

Tabela 97 - Valores individuais e estatística descritiva da razão albumina:creatinina urinária (RAC) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 145

Tabela 98 – Comparação dos valores da razão albumina:creatinina urinária (RAC) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T5 e entre os tempos T1 e T5 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 146

Tabela 99 - Valores individuais e estatística descritiva da razão proteina:creatinina urinária região A (RPCa) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 147

Tabela 100 – Comparação dos valores da razão proteina:creatinina urinária região A (RPCa) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T5 e entre os tempos T1 e T5 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 147

Tabela 101 - Valores individuais e estatística descritiva da razão proteina:creatinina urinária região B (RPCb) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 148

Tabela 102 – Comparação dos valores da razão proteina:creatinina urinária região B (RPCb) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T5 e entre os tempos T1 e T5 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 149

Tabela 103 - Valores individuais e estatística descritiva do hematócrito (%) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 156

Tabela 104 – Comparação dos valores do hematócrito (%) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T6 e entre os tempos T1 e T6 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 156

Tabela 105 - Valores individuais e estatística descritiva do número de hemácias (106/mm3) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 10 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 157

Tabela 106 – Comparação dos valores do número de hemácias (106/mm3) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T6 e entre os tempos T1 e T6 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 158

Tabela 107 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de hemoglobina (g%) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013..... 159

Tabela 108 – Comparação dos valores das concentrações de hemoglobina (g%) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T6 e entre os tempos T1 e T6 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013..... 159

LISTA DE APÊNDICES

Apêndice A - Dados referentes à idade, definição racial ou sem raça definida, sexo dos cães do grupo controle – São Paulo, 2013.....184

Apêndice B - Valores individuais das concentrações de proteína urinária pela técnica de Bradford (azul brilhante de Coomassie), de creatinina urinária, da razão proteína: creatinina urinária (RPC), das concentrações urinária de albuminina (método ELISA) e da razão albumina: creatinina urinária (RAC) dos cães do grupo controle–São Paulo, 2013 185

Apêndice C - Valores individuais de glicemia em jejum, frutosamina sérica, pressão arterial sistólica (PAS), cistatina C sérica, sódio sérico, potássio sérico, cálcio total sérico e fósforo sérico dos cães do grupo controle – São Paulo, 2013.....186

Apêndice D - Valores séricos individuais de uréia, creatinina, colesterol, triglicérides, alaninoaminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), albumina e proteínas totais dos cães do grupo controle – São Paulo, 2013.....187

Apêndice E - Dados individuais das variáveis do eritrograma e do leucograma de cães do grupo controle – São Paulo, 2013.....188

Apêndice F - Dados individuais do exame de urina relaciondos a densidade, pH, proteína, glicose, corpos cetônicos, bilirrubina, urobilinogênio e sangue oculto dos cães do grupo controle – São Paulo, 2013.....190

Apêndice G - Dados individuais das variáveis do exame do sedimento das amostras de urina dos cães do grupo controle – São Paulo, 2013.....191

Apêndice H - Exame ultrassonográfico do abdômen dos cães do grupo controle –São Paulo, 2013.....192

LISTA DE ABREVIATURAS

DRC – Doença Renal Crônica

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

IRIS - *International Renal Interest Society*

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

PA – Pressão Arterial

SRAA – Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

PM – Peso Molecular

TCP – Tubulo Contornado Proximal

RPC – Razão Proteína Creatinina Urinária

RAC – Razão Albumina Creatinia Urinária

SDS-Page – Gel de Sódio Duodecil Sulfato de Poliacrilamida

ECA – Enzima de Conversão da Angiotensina

ALT – Alanina Amino Transferase

FA – Fosfatase Alcalina

Med – Mediana

DP – Desvio Padrão

Min – Valor Mínimo

Max – Valor Máximo

EPM – Erro Padrão da média

SID – a cada 24 horas (uma vez ao dia)

RPCa- Razão Proteína Creatinina Urinária região A

RPCb- Razão Proteína Creatinina Urinária região B

NAG - N-acetil-β-D-glucosaminidase

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA 36
2 JUSTIFICATIVA 46
3 OBJETIVOS 47
4MATERIAL E MÉTODOS 48
4.1 ANIMAIS 48
4.2. MÉTODOS 49
4.2.1 Coleta de material biológico e realização de exames 49
4.2.1.1 Coleta de urina 49
4.2.1.2 Sangue 50
4.2.1.3 Exame ultrassonográfico 50
4.2.1.4 Exame de urinae urocultura 50
4.2.1.5 Determinações séricas de cálcio e fósforo 50
4.2.1.6 Determinações séricas de creatinina, ureia, albumina e proteínas totais 51
4.2.1.7 Determinação da concentração urinária de creatinina 51
4.2.1.8 Determinação da concentração urinária de proteína 51
4.2.1.9 Determinação de albuminúria 52
4.2.1.10 Determinação da razão proteína:creatinina urinária (RPC) e da razão 52
albumina:creatinina urinária 52
4.2.1.11 Determinação de eletroforese de proteínas urinárias 52
4.2.1.12 Determinação da pressão arterial sistêmica 55
4.2.1.13 Determinação de cistatina C sérica 56
4.2.1.14 Determinação dos períodos de atendimento ou acompanhamento 56
4.2.2 Análise dos Dados 57
5 RESULTADOS 59
5.1 RESULTADOS DO GRUPO 1 59
5.1.1 Ureia e creatinina sérica 60
5.1.2 Cistatina C sérica 63
5.1.3 Fósforo e cálcio sérico 65
5.1.4 Sódio e potássio sérico 67
5.1.5 Pressão arterial sistólica 69
5.1.6 Triglicérides, colesterol e albumina sérico 71
5.1.7 Razão proteína:creatinina urinária (RPC) 74
5.1.8 Razão albumina:creatinina urinária (RAC) 76
5.1.9 Eletroforese de proteínas urinárias 77
5.1.9.1 Razão proteína:creatinina urinária da região A (PM > 60kDa) 77
5.1.9.2 Razão proteína:creatinina urinária da região B (PM < 60kDa) 79
5.1.10 Variáveis do hemograma 89
5.1.10.1 Hematócrito 89
5.1.10.2 Hemácias 91

5.1.10.3 Hemoglobina 92
5.2 RESULTADOS DO GRUPO 2 94
5.2.1 Ureia e creatinina sérica 96
5.2.2 Cistatina c sérica 98
5.2.3 Fósforo e cálcio total sérico 100
5.2.4 Sódio e potássio sérico 102
5.2.5 Pressão arterial sistólica 105
5.2.6 Triglicérides, colesterol e albumina sérico 106
5.2.7 Razão proteína:creatinina urinária (RPC) 110
5.2.8 Razão albumina:creatinina urinária (RAC) 111
5.2.9 Eletroforese de proteínas urinárias 113
5.2.9.1 Razão proteína:creatinina urinária da região A (PM > 60 kDa) 113
5.2.9.2 Razão proteína:creatinina urinária da região B (PM < 60 kDa) 115
5.2.10 Variáveis do hemograma 122
5.2.10.1 Hematócrito 122
5.2.10.2 Hemácias 124
5.2.10.3 Hemoglobina 125
5.3 RESULTADOS DO GRUPO 3 127
5.3.1 Ureia e creatinina sérica 129
5.3.2 Cistatina c sérica 131
5.3.3 Fósforo e cálcio sérico 133
5.3.4 Sódio e potássio sérico 135
5.3.5 Pressão arterial sistólica 137
5.3.6 Triglicérides, colesterol e albumina sérico 139
5.3.7 Razão proteína:creatinina urinária (RPC) 143
5.3.8 Razão albumina:creatinina urinária (RAC) 144
5.3.9 Eletroforese de proteínas urinárias 146
5.3.9.1 Razão proteína:creatinina urinária da região A (PM > 60kDa) 146
5.2.9.2 Razão proteína:creatinina urinária da região B (PM < 60kDa) 148
5.3.10 Variáveis do hemograma 155
5.3.10.1 Hematócrito 155
5.3.10.2 Hemácias 157
5.3.10.3 Hemoglobina 158
6 DISCUSSÃO 160
7 CONCLUSÃO 175
REFERÊNCIAS 176
APÊNDICES 184

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

A doença renal crônica (DRC) compreende um grupo de doenças em que a função excretória e de reabsorção de água pelos rins está cronicamente comprometida, sendo que geralmente é resultante de lesões renais estruturais e, na maioria das vezes, cursa de forma irreversível e progressiva (BROWN, 1999; POLZIN, 2010; POLZIN, 2011; LÓPEZ-NOVOA et al., 2011).

A DRC evoluiu devido a perda gradual do número de néfrons que conduz ao desenvolvimento adaptativo dos néfrons remanescentes, com consequente ativação de mecanismos compensatórios na tentativa de manter a homeostase renal (POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2005; POLZIN, 2009). A diminuição gradativa do número de néfrons compromete as funções dos rins, ocasionando várias alterações tais como a diminuição na excreção renal de fósforo, perda da manutenção do equilíbrio ácido-base e eletrolítico, diminuição da síntese de eritropoetina, diminuição da ativação da vitamina D, incapacidade de concentração urinária e comprometimento da taxa de filtração glomerular (TFG) (POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2005; POLZIN, 2009).

Com a redução da TFG observa-se o aumento das concentrações séricas de ureia e creatinina, que são apenas marcadores bioquímicos, que indiretamente avaliam a retenção dos compostos nitrogenados não proteicos (toxinas urêmicas) no sangue, os quais deveriam ser eliminados do organismo por excreção renal. Mesmo com a perda de néfrons, é possível observar valores de ureia e creatinina normais e que se deve, provavelmente, em virtude da hipertrofia compensatória dos néfrons remanescentes na tentativa de manter a função renal (POLZIN et al., 2004; CHEW; BiBARTOLA; SCHENCK, 2011; POLZIN, 2011).

A DRC pode ser desencadeada por comprometimento de diversas estruturas: perda de néfrons por lesão glomerular (glomerulonefrite primária ou secundária - amiloidose, infecciosa renal ou sistêmica, imunomediada, hiperadrenocorticismo) ou por lesão de células tubulares (isquemia, nefrotoxinas, leptospirose, infecções virais e inflamação), por fibrose que atinge o glomérulo e/ou os túbulos, por alterações vasculares (diabetes melitus), também de origem intersticial (pielonefrite, cálculo renal, obstrução do trato urinário inferior) e de origem mista (doenças congênita ou hereditária – displasia renal, nefropatia familial) (POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2005; BOYD et al., 2008; NELSON; COUTO, 2009; LÓPEZ-NOVOA et al., 2011). No entanto, na DRC nem sempre é possível identificar a(s) causa(s) que desencadeou a lesão renal inicial e, na maioria dos casos, a lesão renal por qualquer das

causas citadas evolui para uma doença crônica, irreversível e progressiva que acarreta em lesões consecutivas, piora da função renal e progressão para os estágios finais da DRC (LÓPEZ-NOVOA et al., 2011).

Independente da causa que incitou a lesão renal, se esta foi de origem glomerular, tubular e ou vascular, a doença crônica eventualmente converge para alterações histológicas comuns, como também de alterações funcionais que levarão ao comprometimento de grande parte das estruturas renais e que pode ser observado, principalmente, no exame histopatológico com a presença de lesões do tipo nefrite túbulo-intersticial linfoplasmocítica de grau variado, fibrose, hipertrofia do epitélio tubular, mineralização intersticial e da membrana basal tubular e glomeruloesclerose (McGROTTY, 2008; CHEW; DiBARTOLA; SCHENCK, 2011; NABITY et al., 2011; LÓPEZ-NOVOA et al., 2011).

A DRC pode ser detectada pelas alterações microscópicas ou também por alterações macroscópicas, por exames laboratoriais (no sangue e na urina) e de imagem, denominados de marcadores precoces de lesão renal. A magnitude do comprometimento das estruturas renais e da função renal é o que determina as variações das manifestações clínicas (McGROTTY, 2008). No cão, a primeira manifestação clínica só ocorre quando há perda de 2/3 (ou 66%) do número de néfrons funcionais, representada pela isostenúria e urina com densidade baixa, resultando clinicamente em poliúria e polidipsia compensatória (McGROTTY, 2008), no entanto estas manifestações nem sempre são percebidas pelos proprietários e a procura da assistência do clínico veterinário só ocorre quando há manifestações mais tardias como emagrecimento progressivo, vômito e falta de apetite (McGROTTY, 2008; CHEW; BiBARTOLA; SCHENCK, 2011; POLZIN, 2011).

De acordo com a *International Renal Interest Society* (IRIS), a evolução da doença renal crônica pode ser classificada em quatro estágios para o cão: (1) no estágio 1, o cão não apresenta azotemia, mas constatam-se alterações nos marcadores de doença renal tais como proteinúria persistente, ou da presença de outros marcadores de lesão renal tais como os de imagem dos rins e/ou de hipertensão arterial sistêmica (HAS); (2) no estágio 2, o animal apresenta azotemia discreta e persistente (creatinina sérica entre 1,4 mg/dL e 2,0 mg/dL em cães hidratados) com presença de alterações nos marcadores de doença renal e podem ou não apresentar manifestações clínicas; (3) no estágio 3, a azotemia persistente é de intensidade moderada (creatinina sérica entre 2,1 mg/dL e 5,0 mg/dL em cães hidratados) e com manifestações clínicas mais marcantes como poliúria, polidipsia, emagrecimento progressivo entre outras; e (4) no estágio 4, a azotemia persistente já é mais intensa (creatinina sérica superior a 5,0 mg/dL em cães hidratados) e as manifestações clínicas são mais evidentes. É

importante ressaltar que a concentração sérica de creatinina é também influenciada pelo índice de massa muscular (BROWN, 1999; LEES, 2004; POLZIN, 2006; NELSON; COUTO, 2009).

Assim, os valores das concentrações séricas de ureia e creatinina são considerados, de forma geral, como marcadores da doença renal detectados no sangue, como também a concentração aumentada de fósforo e hipopotassemia ou hiperpotassemia na dependência da evolução do quadro clínico, além da acidose metabólica. Na urina, os marcadores de doença renal seriam aqueles, principalmente, relacionados à presença de isostenúria, proteinúria, glicosúria renal e cilindrúria, e na imagem (ultrassonografia e radiografia) pode-se considerar como marcadores as alterações relativa ao tamanho, forma, localização, arquitetura do parênquima, número e ecogenicidade dos rins (POLZIN; OSBORNE; ROSS 2005; NELSON, COUTO, 2009).

Ainda, durante a evolução da DRC podem ocorrer alterações na regulação da pressão arterial (PA) devido ao aumento da retenção de sódio, expansão do volume extracelular, ativação do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), diminuição da atividade de substâncias vasodilatadoras e entre outras. Desta forma há o desenvolvimento da hipertensão glomerular, a qual pode acarretar em maior lesão glomerular nos néfrons remanescentes e, consequentemente, ocorre o extravasamento de proteínas pela barreira glomerular, resultando em proteinúria renal (POLZIN; OSBORNE; ROSS 2005; POLZIN, 2008). Também, outro mecanismo importante que compromete ainda mais a integridade dos rins seria a infiltração de células inflamatórias, nos glomérulos e no interstício, favorecendo o desencadeamento do processo de glomeruloesclerose (FINCO, 2004). Além disso, a hipertensão pode lesionar as arteríolas e causar degeneração tubular e fibrose intersticial, reduzindo ainda mais o número de néfrons funcionantes e contribuir, mais ainda, para a progressão da DRC (FINCO, 2004).

Esta teoria supracitada se baseia na justificativa de que a progressão da DRC é resultante das alterações hemodinâmicas do glomérulo, fundamentada em estudos como o de Brenner e colegas (BRENNER; MEYER; HOSTETTER, 1982), no entanto, estudos mais recentes demonstraram que a análise patológica do comprometimento funcional dos rins é mais bem correlacionada com o grau de lesão túbulo-intersticial e não glomerular (NANGAKU, 2004; NANGAKU, 2006; HODGIKINS; SCHNAPER, 2012). Assim, por sua vez, estes achados conduziram ao reconhecimento de que a ampla via comum que levará aos estágios finais da DRC, tem atuação principal na porção túbulo-intersticial dos rins, a qual corresponde a 80% do volume renal (EDDY, 1994; NANGAKU, 2004; NANGAKU, 2006; HODGIKINS; SCHNAPER, 2012).

Assim, estes novos achados são baseados na teoria de que o dano túbulo-intersticial acarretaria na diminuição da TFG por vários mecanismos: (1) atrofia tubular que causa o aumento da distribuição de fluido para a mácula densa e assim desencadeia queda na TFG pelo feedback túbulo-glomerular; (2) a lesão tubular também converge para o desenvolvimento de glomérulos atubulares e diminui o número de nefróns funcionais e (3) a fibrose túbulo-intersticial compromete o fluxo sanguíneo na região correspondente e induz lesões isquêmicas adicionais nos néfrons remanescentes (NANGAKU, 2006; HODGIKINS; SCHNAPER, 2012).

Ainda, a proteinúria é considerada como um indicador de lesão glomerular, como também de lesão tubular, na dependência do tipo de proteína presente na urina, mesmo na ausência de anormalidades estruturais na barreira de filtração ou nas células tubulares; ademais, a proteinúria pode ser detectada antes do desenvolvimento de azotemia ou do agravamento da lesão renal (POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2005; POLZIN, 2007; GRAUER, 2007). Em animais saudáveis é considerada normal a presença de pequena quantidade de proteína na urina. Entretanto, uma maior concentração urinária de proteínas pode indicar lesão renal, sendo classificada, então, como proteinúria renal patológica e esta apresenta caráter persistente (LEES, 2004).

A classificação da proteinúria é definida de acordo com o local onde ocorreu a perda daquela proteína para a urina e esta pode ter origem pré-renal, renal ou pós-renal, como também ser decorrente de ordem fisiológica ou patológica (LEES, 2004; GRAUER, 2007). A proteinúria fisiológica renal está presente quando a capacidade absortiva tubular é ultrapassada ou quando há o aumento da permeabilidade da barreira glomerular, e normalmente isto acontece após exercício físico intenso, episódios de estresse ou febre. As principais características da proteinúria fisiológica são: de intensidade baixa a moderada e transitória, ou seja, a proteinúria cessa quando o evento que a desencadeou é interrompido; neste caso é observado proteínas de baixo peso molecular (PM) (abaixo de 69 kDa, como fragmentos de imunoglobulinas) (TRYGGVASON; PETTERSSON, 2003; LEES, 2004; GRAUER, 2007).

Nas doenças sistêmicas pode ocorrer o desencadeamento de proteinúria patológica pré-renal, uma vez que estas doenças podem levar ao aumento da concentração sérica de proteínas de baixo peso molecular, como no mieloma múltiplo, por exemplo, no qual se observa a excreção aumentada de proteínas de Bence-Jones (uma proteína de baixo peso molecular, aproximadamente 44 kDa) (MAACK et al., 1979; LEES, 2004; GRAUER, 2007). A definição de proteinúria pós-renal é a adição de proteínas na urina após a passagem desta

pela pelve renal, a qual ocorre nos casos de inflamação ou hemorragia do trato urinário inferior ou do trato genital, o que também pode ser observado nas urolitíases, infecções do trato urinário e doenças prostáticas (LEES, 2004; GRAUER, 2007).

Já no atinente a proteinúria de origem renal patológica, esta pode ser de origem glomerular ou tubular. A proteinúria patológica glomerular é decorrente de lesão estrutural na membrana basal glomerular, por lesão no endotélio fenestrado ou nos podócitos das células epiteliais; tais lesões podem ser secundárias à deposição de imunecomplexos ou vasculite, na presença ou ausência de hipertensão glomerular. Neste caso verifica-se a presença de proteínas de alto peso molecular na urina, e a principal proteína encontrada é a albumina, mas pode-se observar também outras proteínas com pesos moleculares maiores (acima de 69 kDa) (TRYGGVASON; PETTERSSON, 2003; VIEIRA, 2006; GRAUER, 2007; RUSSO et al., 2007a, b).

A proteinúria renal quando de origem tubular é resultante da lesão túbulo-intersticial. Nesta situação, as células tubulares têm sua capacidade absortiva comprometida, e desta forma a reabsorção de macromoléculas e micromoléculas ocorre de maneira inadequada com consequente proteinúria, sendo que esta é constituída de proteínas de baixo peso molecular e de pequena quantidade de albumina (ZATZ, 2002; LEES, 2004; ZATZ, 2011). A identificação das proteínas de baixo peso molecular tais como as β_2-microglobulinas (11 kDa), α_1-microglobulinas (27 kDa) e proteínas ligadoras do retinol (21 kDa) podem auxiliar na identificação de comprometimento da função de reabsorção das células tubulares (BLOCKLEBANK; COOPER; RICHMOND, 1991; TRYGGVASON; PETTERSSON, 2003; GRAUER, 2007; SMETS et al., 2010 a, b).

Ademais, a proteinúria tubular pode ser consequência da diminuição da expressão de lipoproteínas, como a megalina, a clatrina e a cubilina, as quais participam do mecanismo de endocitose da albumina na membrana apical dos túbulos contornados proximais (TCP), ou também de alterações dos receptores de megalina e/ou cubilina na membrana apical, desta forma o processo de endocitose não ocorre de forma apropriada e há a perda de parte da albumina na urina, sem a presença de lesão em glomérulo (RUSSO et al., 2007a, b). De acordo com os estudos de Birn e Christensen (2006), a deficiência de megalina nos TCP pode levar a maior perda de proteínas de baixo peso molecular na urina, e em relação à cubilina, sua deficiência pode acarretar em maior perda de albumina na urina, já que esta é considerada a principal proteína envolvida no processo de endocitose da albumina (BIRN et al., 2000; BIRN; CHRISTENSEN, 2006).

Ainda, a proteinúria persistente, nos cães, é definida após a detecção de proteína na urina, sendo que esta deve ser confirmada em três ou mais ocasiões diferentes, e as determinações laboratoriais devem ser realizadas com intervalos de duas a quatro semanas (POLZIN, 2007; GRAUER, 2007). A proteinúria persistente é considerada um fator de progressão da doença renal, independentemente da causa inicial que acarretou na lesão do parênquima (LEES, 2004; GRAUER, 2007). A proteinúria persistente é indicativa da existência de lesão renal e o aumento da sua magnitude reflete a progressão da lesão, tal como ocorre foi descrito para a patogenia da DRC (JACOB et al., 2005; GRAUER, 2007). E ainda, Finco (2004) relatou que a lesão renal mais grave (glomerulonefrite ou amiloidose) está, geralmente, correlacionada a proteinúria mais intensa (FINCO, 2004).

Assim, a avaliação da proteinúria pelo valor da razão proteína: creatinina urinária (RPC) pode fornecer informações importantes em relação à perda de proteína renal, que pode ser de origem glomerular e/ ou tubular, gravidade da doença, evolução da mesma, detecção precoce de doença renal, bem como resposta ao tratamento (SCHULTZE; JENSEN, 1989; JACOB et al., 2005; NABITY et al., 2011). Na ausência de azotemia, tanto cães quanto gatos que apresentam RPC entre 1,0 e 3,0, devem ser monitorados. Entretanto, quando há presença de azotemia, os valores de RPC considerados patológicos são outros, para cães os valores seriam maiores que 0,5 e para gatos maiores que 0,4 (GRAUER et al., 2000; POLZIN, 2009).

A proteinúria é determinada por métodos semiquantitativos, na rotina clínica, por meio do uso da fita reagente (método de química seca). Este é um teste colorimétrico e que detecta concentrações de 30 a 1000 mg/dL de proteína (GRAUER, 2001), por esta razão é considerado pouco sensível; este método identifica, principalmente, albumina e pode, ainda, resultar em falsos positivos quando realizado em urina alcalina, com alta turbidez e com alta concentração ou em pacientes que estejam submetidos ou fizeram uso recente de alguns medicamentos como de cefalosporinas, penicilinas, sulfonamidas ou mesmo contrastes radiográficos (POLZIN, 2006; GRAUER, 2007).

Outro exame laboratorial de disponibilidade comercial seria a avaliação da microalbuminúria, o qual também é um teste semiquantitativo, que detecta concentrações muito pequenas de albumina na urina, como valores a partir de 01 mg/dL. A microalbuminúria é a excreção de albumina com valores entre 01 e 30 mg/dL (GRAUER, 2007). A indicação do referido exame seria nos casos em que exista a suspeita de perda renal de albumina em pequenas quantidades, com resultados duvidosos no teste de triagem pela fita reagente (BROWN, 1999; PRESSLER et al., 2002; McGROTTY, 2008).

Desta forma é necessária a introdução de novos métodos para a avaliação adequada da magnitude de proteinúria. Para esta finalidade são indicados os seguintes exames laboratoriais: determinação da razão proteína urinária/creatinina urinária (RPC), razão albumina urinária/creatinina urinária (RAC) e quantificação, em miligramas, de proteína por decilitro de excreção de proteína em urina produzida em 24 horas (BROWN, 1999; PRESSLER et al., 2002; McGROTTY, 2008). Devido à dificuldade da colheita de amostra de urina no período de 24 horas, o cálculo da RPC e RAC são as opções mais viáveis para rotina da clínica veterinária. A RPC ou RAC refletem a excreção de proteína total ou albumina, respectivamente, na urina em 24 horas devido à correção realizada pela razão com a creatinina urinária, que apresenta taxa de excreção urinária contínua e estável ao longo do dia (LEES, 2004; POLZIN; OSBORNE; ROSS 2005; GRAUER, 2007).

Ainda, a detecção de microalbuminúria também é considerada um bom indicador precoce de doença renal nos cães, principalmente quando há o comprometimento dos glomérulos (RUSSO et al., 2003; RUSSO et al., 2007a,b; SMETS et al., 2010 a, b). Ainda, a presença de microalbuminúria também pode indicar comprometimento das células tubulares do segmento proximal do néfron, pois normalmente, pequena quantidade de albumina está presente no filtrado glomerular e esta deveria ser reabsorvida no referido segmento; a microalbuminúria relacionada à lesão tubular é suscitada em estudos de nefropatia diabética e em algumas doenças renais (RUSSO et al., 2003; RUSSO et al., 2007a, b; RUSSO et al., 2009; SMETS et al., 2010 a, b), e também em situações em que as lipoproteínas carreadoras de albumina do TCP estão deficientes (BIRN; CHRISTENSEN, 2006). No entanto, a microalbuminúria também foi associada a doenças inflamatórias não infecciosas, metabólicas e doenças cardíacas em cães, ou seja, de ocorrência secundária, nestes casos, os rins são apenas sentinelas do organismo (GRAUER, 2011).

A persistência de microalbuminúria indica a existência de progressão da lesão renal durante a evolução da DRC ou também auxilia na detecção de outras doenças sistêmicas que podem, secundariamente, causar lesões renais (GRAUER et al., 2000; POLZIN, 2007). A microalbuminúria pode indicar que a albumina foi originária dos rins e pode refletir a presença de hipertensão intraglomerular, processo este associado à hiperfunção dos glomérulos dos néfrons remanescentes na DRC, como também ser decorrente da disfunção das células endoteliais, comprometendo a barreira glomerular (GRAUER, 2007).

Na medicina humana, a microalbuminúria pode ser definida como a excreção urinária de albumina de 20 a 200 μg/minuto ou 20 a 200 μg/mL em uma diurese normal (PRESSLER et al., 2002). Para cães clinicamente normais, a microalbuminúria foi definida na faixa de

normalidade para o valor da RAC entre 0,03 e 0,3 (BACIC et al., 2010) a semelhança do observado nos humanos (SABHARWAL et al., 2008). O método de determinação quantitativo é realizado pelo ELISA e dever ser espécie-específico. Assim, a avaliação da albumina urinária confirma a perda de proteína de alto peso molecular (albumina) e indica a existência de comprometimento, principalmente, glomerular como causa da proteinúria (ZATZ, 2002; ZATZ, 2011).

A avaliação da proteinúria pelo estudo do perfil eletroforético pela eletroforese com gel de poliacrilamida constitui mais um método importante para a identificação das proteínas urinárias (EHRICH; WURSTER, 1991). A utilização do sistema de eletroforese de gel de sódio duodecil sulfato de policrilamida (SDS-Page) é o mais adequado para a identificação de proteínas, já que identifica o peso molecular ao invés do ponto isoelétrico. A identificação na urina de proteínas de alto e baixo peso molecular permite a associação com a presença de disfunções glomerulares e tubulares, respectivamente. E ainda, foi relatada a existência de forte correlação do peso molecular das proteínas com a localização histopatológica de lesão renal (SCHULTZE; JENSEN, 1989; MARSHALL; WILLIAMS, 1998; UMBREIT; WIEDEMANN, 2000). Entretanto, alguns estudos realizados em ratos demonstraram que apenas uma fração de 2% da albumina excretada na urina encontra-se na sua forma intacta, e que as outras 98% estariam fragmentadas em proteínas que variam seu peso molecular entre 60 e 14 kDa, podendo assim, confundir os fragmentos da albumina como sendo as proteínas de baixo peso molecular (GUDEHITHLU et al., 2004; RUSSO et al., 2009).

Contudo, para verificar a distribuição adequada das proteínas urinárias no gel, é necessário o manuseio das amostras de forma que seja evitada a diminuição da concentração destas na alíquota, já que alguns processos podem resultar em alteração na forma e agregação das proteínas, impedindo a mobilidade normal destas moléculas. Este cuidado deve ser utilizado na preparação das amostras, do gel e dos corantes utilizados (MARSHALL; WILLIAMS, 1998). O SDS-PAGE é o sistema de eletroforese de alta resolução mais indicado para análise de proteínas urinárias (MARSHALL; WILLIAMS, 1998). Mesmo sendo uma técnica laboratorial trabalhosa e que depende de tempo, trata-se de exame não invasivo e considerado muito sensível, pois detecta todas as proteínas presentes na urina (SCHULTZE; JENSEN, 1989; UMBREIT; WIEDEMANN, 2000).

A despeito das causas que acarretam em proteinúria, há evidências dos efeitos deletérios do fluxo de proteínas ao longo dos néfrons. Tais efeitos, como lesões glomerulares e túbulo-intersticiais, são relatadas em seres humanos e animais e resultam em perda progressiva da capacidade funcional do rim. Também foram identificadas complicações de

moderada à alta gravidade decorrente desta perda, como hipoalbuminemia, edema, ascite, hipercolesterolemia, hipertensão arterial sistêmica e hipercoagulabilidade sanguínea (GRAUER, 2007).

Descreve-se a existência de forte correlação entre magnitude de proteinúria e taxa de declínio da função renal em humanos, como também forte correlação entre a redução da proteinúria com a cura da doença ou diminuição da velocidade de progressão da DRC (TRYGGVASON; PETTERSSON, 2003). Jacob e colegas (2005) relataram que a proteinúria inicial com RPC ≥1 em cães com DRC estava associada a um número maior de crises urêmicas e morte quando comparada a aqueles com razão menor que 1,0 (JACOB et al., 2005).

A quantidade e a qualidade da proteína perdida, presente no filtrado glomerular e ao longo do néfron, pode promover a atividade inflamatória e a ação de fatores fibrogênicos levando ao depósito de colágeno nos túbulos e interstício, causando inflamação intersticial e glomeruloesclerose (TRYGGVASON; PETTERSSON, 2003; GRAUER, 2007). Ainda, promove o acúmulo de lipoproteínas e seus produtos de oxidação, os quais aumentam a produção de matriz mesangial, esta por sua vez leva a ativação de monócitos e a síntese de fatores de crescimento que estimulam a esclerose (WEHNER; HARTMANN; HIRSCHBERGER, 2008). As proteínas em contato com as células tubulares podem também levar ao aumento da produção de fatores quimiotáticos inflamatórios, induzindo a apoptose precoce destas células, podendo ainda causar obstrução tubular e a ruptura lisossomal e, ainda, o sistema complemento ativado pode causar mais lesões pela ação das peroxidases, bem como aumentar a produção de citocinas e fatores de crescimento (TRYGGVASON; PETTERSSON, 2003; GRAUER, 2007; WEHNER; HARTMANN; HIRSCHBERGER, 2008).

Além disso, a análise mais detalhada desses eventos demonstrou a existência da ocorrência de outros processos intracelulares decorrentes da proteinúria, tais como a ativação de fatores transcripcionais e o aumento de vários genes pro-inflamatórios e pro-fibróticos. A proteína *per se* também pode estar associada com a diferenciação de células tubulares em miofibroblastos e, talvez, este possa ser um passo fundamental para o desenvolvimento de fibrose renal. Estes estudos demonstraram que a proteinúria persistente causa lesão das células tubulares e do interstício, favorecendo para a progressão da falência renal. A fibrose intersticial, por sua vez, também compromete a difusão de oxigênio e o suprimento das células tubulares, induzindo hipóxia crônica neste compartimento e, assim, observa-se um

ciclo vicioso e a auto-perpetuação da lesão (NG et al., 1998; ABBATE et al., 1999; NANGAKU, 2004).

Ainda, a evolução da DRC acarreta em perda de outras funções exercidas pelos rins e pode levar ao desequilíbrio hidro-eletrolítico (principalmente cálcio, fósforo e potássio), ácido-base (perda e /ou maior consumo de bicarbonato), hormonal pela deficiência na síntese de eritropoetina e na ativação da vitamina D e outras substâncias vasoativas como a angiotensina II e as prostaglandinas e, ainda, alterações gastrintestinais que manifestam em náusea, vômito e diarreia ou constipação (FINCO, 1995; POLZIN et al., 2004; CORTADELLAS et al., 2010; BROWN, 2011).

Portanto, o comprometimento destas várias funções dos rins ocorre de forma insidiosa com a progressão da DRC e apenas quando o animal apresentar manifestações clínicas mais evidentes o proprietário irá notar e procurar a assistência de um clínico veterinário e, neste momento, o comprometimento renal ou a perda do número de néfrons já será superior a 75%. Entretanto reconhece-se, atualmente, que a avaliação dos marcadores laboratoriais e de imagem de lesão renal, e não somente as informações baseadas em sintomas clínicos e exames bioquímicos de dosagem de ureia e creatinina séricas, poderá auxiliar na detecção precoce do comprometimento das funções dos rins e, desta forma, favorecer a instituição de medidas terapêuticas precoces na tentativa de diminuir ou retardar a velocidade de progressão da doença (POLZIN et al., 2004; CHEW; BiBARTOLA; SCHENCK, 2011; POLZIN, 2011).

2 JUSTIFICATIVA

Durante a evolução da DRC, os mecanismos envolvidos na autoperpetuação e progressão da lesão renal envolvem teoricamente o comprometimento inicial do glomérulo pelo mecanismo de hiperfiltração glomerular, processo este de adaptação fisiológica que ocorre na tentativa de aumentar a função dos néfrons remanescentes. Entretanto, esse processo adaptativo causa lesão importante no glomérulo e, precocemente e laboratorialmente, é possível que esta alteração glomerular seja detectada pela presença de microalbumunúria ou de proteínas de alto peso molecular (albumina). Com o progredir do processo, a perda de proteínas pela barreira glomerular confere a formação do filtrado glomerular contendo altas concentrações de proteína e, portanto, ao longo do néfron, o excesso da quantidade destas proteínas pode desencadear lesões tubulares e intersticiais, ocasionando consequentemente, nesta fase, a perda urinária também de proteínas de baixo peso molecular pelo comprometimento da reabsorção dessas proteínas ao longo dos túbulos renais. Assim, o aumento progressivo da perda urinária de proteína e ou de albumina, portanto, relacionada ao tipo ou qualidade destas proteínas, reflete a existência da progressão da lesão renal.

Já outra teoria mais recente para a progressão da DRC, citada anteriormente, se baseia no comprometimento inicial da porção túbulo-intersticial como o causador da lesão renal e também de sua progressão por meio da diminuição da TFG. Estes estudos mais recentes, realizados em ratos, camundongos e coelhos, demonstraram que o ponto chave da lesão renal não seria apenas o glomérulo, como se acreditava anteriormente, mas sim a porção túbulo-intersticial, a qual corresponde a 80% do volume do rim, e ainda que a presença de proteinúria estivesse correlacionada com a perda da capacidade absortiva dos TCP e poderia também estar envolvida com a deficiência de lipoproteínas carreadoras de albumina.

Assim, espera-se que durante a evolução da doença renal crônica, a detecção precoce de microalbuminúria / proteinúria, ou mesmo do aumento da intensidade da perda dessas proteínas, possa indicar a velocidade de progressão da doença e, assim, fornecer informações importantes para que medidas terapêuticas cabíveis possam ser preconizadas, com a finalidade de retardar a velocidade de progressão da perda de néfrons e, assim, evitar um comprometimento maior dos rins para a evolução do estágio mais avançado da doença.

3 OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi de avaliar, sequencialmente, a albuminúria e a proteinúria (pelos métodos quantitativos e qualitativos – eletroforese de proteínas) dos cães com DRC nos estágios 1, 2 ou 3 ao longo do período de pelo menos 6 meses, e verificar a existência de alterações na intensidade ou no aparecimento de proteinúria e/ou albuminúria. Assim, a determinação de proteína urinária (razão proteína: creatinina urinária), albumina urinária (razão albumina: creatinina urinária), como também o estudo do perfil eletroforético de proteínas urinárias poderá possibilitar a identificação das proteínas de acordo com o peso molecular e, assim, fornecer informações acerca do segmento do néfron comprometido e que tenha originado a perda daquelas proteínas, se glomerular ou tubular.

4MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ANIMAIS

Grupo de estudo - foram selecionados 16 cães subdivididos em 3 grupos, sendo que os Grupos 1 e 2 foram constituído de 5 cães e o Grupo 3 de 6 cães que apresentavam doença renal crônica (DRC) nos estágios 1, 2 e 3, respectivamente, classificados segundo a Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS – *International Renal Interest Society*). O **Grupo 1** (n=5) composto de cães com **DRC no Estágio 1** (não apresenta azotemia, mas constatavam-se alterações nos marcadores na urina de doença renal, acompanhados ou não de alteração dos exames de imagem dos rins e/ou hipertensão arterial); o **Grupo 2** (n=5) constituído de cães com **DRC no Estágio 2 (**creatinina sérica de 1,4 a 2,0 mg/dL em cães hidratados, hipertenso ou não e acompanhados ou não de alterações nos exames de imagem dos rins); e o **Grupo 3** (n=6) composto de cães com **DRC no Estágio 3** (creatinina sérica de 2,1 a 5,0 mg/dL em cães hidratados).

Os animais com DRC foram provenientes do atendimento do Serviço de Clínica Médica de Pequenos Animais - Departamento de Clínica Médica / Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. Os cães com DRC estavam isentos de condições mórbidas que pudessem causar proteinúria de qualquer outra natureza tais como *diabetes mellitus,* hiperadrenocorticismo, hipotireoidismo, mieloma múltiplo, obesidade, neoplasia, insuficiência cardíaca congestiva, urolitíase, doença infecciosa (erliquiose, piodermite crônica, etc). Ainda não estavam recebendo qualquer tratamento que pudesse igualmente influenciar a proteinúria como o uso de antiinflamatórios esteroidais e inibidores da ECA (enzima de conversão da angiotensina) e demais anti-hipertensivos.

Também foram excluídos os pacientes que configuravam, na anamnese e no exame físico, condições que pudessem comprometer a excreção renal de proteínas ou mesmo adição de proteínas ao longo do sistema urinário tais como febre, realização de exercícios físicos intensos, transfusão sanguínea e infecção de trato urinário. Não houve restrição para idade, sexo e raça.

As amostras de sangue e urina foram colhidas para realização dos seguintes exames: hemograma, contagem de plaquetas, determinações séricas de ureia, creatinina, albumina, proteínas totais, atividade sérica de alanina amino transferase (ALT) e fosfatase alcalina (FA),

além do exame de urina, urocultura e determinações na urina de proteína, creatinina e albumina que foram realizados tanto no primeiro atendimento, como também em todos os retornos ou atendimentos subsequentes, no intervalo de 15 a 45 dias entre eles dependendo da condição clínica do paciente, com exceção da mensuração das atividades das enzimas hepáticas realizadas apenas a cada 30 ou 60 dias. As dosagens de creatinina urinária, albumina urinária e de proteína totais urinárias foram utilizadas para o cálculo da razão proteína: creatinina urinária (RPC) e da razão albumina: creatinina urinária (RAC).

Todos os pacientes com DRC nos Estágios 1, 2 e 3 selecionados apresentam-se clinicamente estáveis no início do acompanhamento. Os cães com DRC dos 3 grupos foram acompanhados por um período de, no mínimo, 6 meses; apenas um cão do estágio 3 veio a óbito antes de completar este período, sendo acompanhado por apenas 5 meses. A mensuração da pressão arterial também foi realizada em todos os atendimentos.

Grupo controle – foi constituído de 14 cães clinicamente normais, normotensos, e que foram selecionados de acordo com os dados dos exames clínico, laboratorial e de imagem (ultrassonografia abdominal). A avaliação em todos os animais foi pontual, quando não houve necessidade de repetir aferição de pressão sistêmica arterial ou mesmo de confirmação de proteinúria, pois todos eram normotensos e sem proteinúria. A seleção deste grupo foi oriunda de um total de 23 cães avaliados que eram clinicamente normais. Os resultados de exames dos animais do grupo controle encontram-se nos apêndices A – H.

4.2. MÉTODOS

4.2.1 Coleta de material biológico e realização de exames

4.2.1.1 Coleta de urina

As amostras de urina foram coletadas por cistocentese ou cateterismo e processadas em até 12 horas para o exame de urina e em 30 minutos para a urocultura. O sobrenadante das amostras de urina foi armazenado a temperatura de –70^{o}C para as determinações de proteína e albumina e a eletroforese de proteínas urinárias.

4.2.1.2 Sangue

As amostras de sangue foram coletadas de modo asséptico das veias jugulares externas, cefálicas ou safenas e acondicionadas em frascos com EDTA (para hemograma) e outro com gel ativador de coagulação (para exames bioquímicos).

4.2.1.3 Exame ultrassonográfico

O exame ultrassonográfico do abdômen foi realizado para avaliação morfológica dos rins, segundo método rotineiro empregado no Serviço de Diagnóstico por Imagem do Hospital Veterinário da FMVZ/USP.

4.2.1.4 Exame de urina e urocultura

As amostras foram avaliadas com relação às características físicas, químicas e do sedimento urinário conforme as técnicas empregadas rotineiramente no Laboratório Clínico do Departamento de Clínica Médica/Hospital Veterinário da FMVZ/USP. A cultura das amostras de urina foi realizada de acordo com as técnicas empregadas rotineiramente no Laboratório Clínico do Departamento de Clínica Médica/Hospital Veterinário da FMVZ/USP.

4.2.1.5 Determinações séricas de cálcio e fósforo

As amostras foram mensuradas de acordo com as técnicas empregadas rotineiramente no Laboratório Clínico do Departamento de Clínica Médica/Hospital Veterinário da FMVZ/USP utilizando-se kits comerciais.

4.2.1.6 Determinações séricas de creatinina, ureia, albumina e proteínas totais

As amostras foram mensuradas de acordo com as técnicas empregadas rotineiramente no Laboratório Clínico do Departamento de Clínica Médica/Hospital Veterinário da FMVZ/USP utilizando-se kits comerciais.

4.2.1.7 Determinação da concentração urinária de creatinina

A determinação da concentração de creatinina urinária foi realizada por meio da diluição das amostras em solução salina para atingir linearidade. A solução o ácido pícrico foi adicionado, pois em meio alcalino reage com a creatinina produzindo picrato de creatinina, uma substância com leitura em comprimento de onda de 515nm, que foi lida em analisador automático. O valor obtido da creatinina urinária foi utilizado para o cálculo da razão proteína: creatinina urinária (RPC), com a finalidade de corrigir possíveis erros causados pela diluição ou concentração da amostra de urina (LUSTGARDEN; WENK, 1972).

4.2.1.8 Determinação da concentração urinária de proteína

A técnica de Bradford (azul brilhante de Coomassie G-250) foi empregada para a determinação da proteína urinária (em duplicata), utilizando o sobrenadante da urina, obtido após centrifugação. Estas amostras foram armazenadas a temperatura de -70°C até o momento da realização da análise. O método baseia-se na ligação do corante aos resíduos NH_3^+ presentes nas proteínas, sendo essa ligação completada em cerca de dois minutos após o início da reação, desenvolvendo cor estável por uma hora, passível de absorção em comprimento de onda de 595 nm. Como solução padrão foi utilizada um padrão aquoso de proteínas totais (BRADFORD, 1976).

4.2.1.9 Determinação de albuminúria

A avaliação quantitativa de albuminúria (mensuração em duplicata) foi realizada com o método ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay), espécie-específico (dog albumin ELISA) com o uso de kit comercial (Canine Albumin, Immunology Consultants Laboratory, Inc., Oregon – EUA).

4.2.1.10 Determinação da razão proteína:creatinina urinária (RPC) e da razão albumina:creatinina urinária

A razão foi obtida pela divisão do valor da concentração urinária da proteína ou albumina pelo valor da concentração urinária da creatinina. A presença de proteinúria, a qual foi confirmada após a segunda mensuração, com intervalo mínimo de quinze dias e máximo de 30 dias entre as mesmas (LEES et al., 2005). O valor obtido foi interpretado conforme os dados de literatura (KRAWIEC, 2004; GRAUER, 2005; LEES et al., 2005; SEGEV, 2010).

4.2.1.11 Determinação de eletroforese de proteínas urinárias

Para a avaliação qualitativa das proteínas urinárias pelo peso molecular (PM), foi empregado o método de eletroforese em gel de poliacrilamida SDS-PAGE, com gel de empilhamento com concentração de 4% e gel de separação a 10%. As amostras de sobrenadante de urina foram previamente preparadas, com a finalidade de evitar erros de processamento e perda de qualidade da amostra antes da leitura. Para visualização das bandas de proteínas foi utilizada coloração pela prata. A técnica utilizada seguiu os padrões pré-estabelecidos pelo Laboratório de Pesquisa do Departamento de Clínica Médica da FMVZ/USP em pesquisas anteriores (Processos FAPESP nº 03/10426-3, 06/50468-5 e 05/57490-3).

A técnica foi realizada em um conjunto de placas verticais (Bio Agency Biotecnologia®). O gel de empilhamento foi confeccionado em uma concentração de 4% e o

gel de separação a 10% com espessura, largura e altura semelhante ao tamanho da placa (LAEMLI, 1970; ZARAGOZA et al., 2003a,b; ZARAGOZA et al., 2004).

Para a execução da eletroforese de proteínas urinárias foi necessário o preparo de diferentes soluções, como o gel separador, o gel de empilhamento, o tampão da amostra e tampão do gel separador. Após o preparo das soluções supracitadas, as placas de vidro e os espaçadores foram lavados com detergente e o enxágüe foi feito em água corrente, e posteriormente com água destilada. Posteriormente, tais materiais foram banhados em álcool a 92%. A seguir, os espaçadores foram encaixados nas placas de vidro, e as mesmas foram colocadas dentro do suporte, tendo os parafusos apertados.

As placas de vidro foram preenchidas com o gel de separação (ou *Separating Gel*). Para realizar o processo de polimerização, o qual ocorre cerca de 30 minutos após o preparo do primeiro gel. Por último foi colocado o Stacking Gel 4% (Gel de empilhamento). Por fim, a polimerização do segundo gel ocorreu num período de 30 a 60 minutos.

Com a conclusão da polimerização, as placas e os pentes foram removidas da base e adicionado solução tampão 1x para fixação das placas na cuba. Posteriormente, as amostras eram preparadas, sendo necessária a adição prévia de 2-mercaptoetanol (50µl). Em relação à amostra, a quantidade foi determinada de acordo com a concentração de proteína urinária estimada previamente pelo método de Bradford de amostra quando as mesmas já tinham sido centrifugadas (3000 rpm por 2 minutos). Após o preparo das amostras, as mesmas eram agitadas em vórtex e a seguir submetidas ao processo de ebulição ou em banho seco por 9 minutos.

A próxima etapa realizada foi o preenchimento da cuba com tampão de corrida 1x. Posteriormente, foi realizado um mapeamento da posição das amostras assim como do padrão de peso molecular no gel (marcador de peso molecular: Precision Plus Protein™ Kaleidoscope Standards #161-0375 – Bio-Rad®). As amostras (1µg/poço) foram aplicadas nos poços do gel. Após a aplicação das amostras no gel, foram iniciadas as corridas eletroforéticas, as quais foram realizadas com o uso de uma fonte elétrica (Fonte para eletroforese PS5-0003N Bio Agency Biotecnologia®) com a miliamperagem pré-fixada em 40 mA para o gel de empilhamento e de separação, respectivamente. O tempo de corrida foi de aproximadamente 2 horas e 15 minutos e para coloração do gel foi utilizado nitrato de prata. Após a coloração das bandas de proteína, a imagem foi gravada e processada eletronicamente, por meio de um sistema de densitometria (Densitômetro modelo Epson

Expression® 1680) e analisada em programa de *software* específico (Vision Works Ultra-Violet Products Ltd.®).

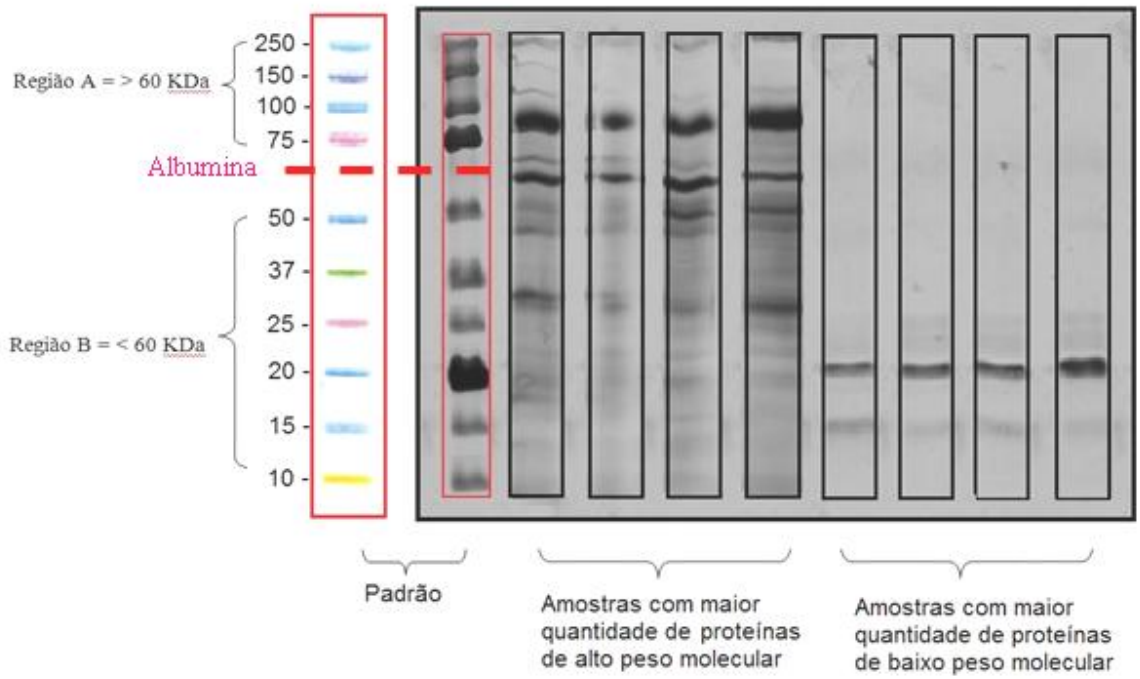
Para a coloração dos géis foi optado pela coloração de prata em virtude de pequena quantidade de proteína encontrada na maioria dos animais selecionados para o grupo de doentes (grupos 1, 2 e 3), pois se trata de uma técnica de coloração com maior sensibilidade para detecção de proteínas. Concluída a coloração, foi realizado o processo de revelação.

Para avaliação dos pesos moleculares e da densidade óptica das proteínas urinárias foi utilizado um programa de computador específico supracitado. As regiões individuais do gel que corresponde a aplicação de cada amostra foi chamada de faixa (*lane)*, sendo que cada faixa apresenta diferentes bandas de proteínas com pesos moleculares distintos. Por esse programa de computador, foi padronizada a área sob a curva obtida em cada faixa, a qual é representada pela densidade óptica total, permitindo determinar a porcentagem relativa da densidade óptica de cada banda de proteína em relação a densidade óptica total.

A interpretação dos géis foi realizada de acordo com Cavalcante (2007), pois da mesma maneira devido a sobreposição de picos de bandas de proteína decidiu-se considerar duas regiões, A e B (Figura 1), de acordo com o peso molecular (kDa) das proteínas observadas. Na região A estão localizadas proteínas com peso molecular maior ou igual a 60 kDa, enquanto que a região B é destinada para proteínas com peso molecular inferior a 60 kDa, para classificar a proteinúria de acordo com o peso molecular (OSBORNE et al., 1995; ZARAGOZA et al., 2003a,b; ZARAGOZA et al., 2004; CAVALCANTE, 2007).

Corroborando Cavalcante (2007), a quantidade de proteína encontrada nas regiões A e B foi determinada após a obtenção do valor da porcentagem da densidade óptica da região analisada em relação a densidade óptica total de todo o traçado eletroforético, sendo o cálculo final baseado na quantidade total de proteína (1µg).

Figura 1 – Imagem ilustrativa do padrão de peso molecular (Precision Plus Protein™ Kaleidoscope Standards #161-0375 – Bio-Rad®) para demonstrar a delimitação das regiões A e B, de acordo com o peso molecular (KDa)



Fonte: Waki, M.F., 2013.

4.2.1.12 Determinação da pressão arterial sistêmica

A pressão arterial sistêmica foi mensurada pelo método indireto com *Doppler* (Doppler Ultrasound Parks Medical® Model 811-B), e foi considerada apenas a mensuração da pressão sistólica. Para aferição, era necessário que o paciente permanecesse em ambiente calmo e quieto, na ausência de outros animais e se possível, na presença do proprietário por um período mínimo de dez minutos. A mensuração foi realizada antes do exame físico, coleta de materiais para exames laboratoriais ou qualquer intervenção terapêutica nasocomial. Posteriormente, foi realizada tricotomia entre os coxins carpal e metacarpiano, e utilizado gel acústico para o uso do transdutor de ultrassom para a detecção do fluxo sanguíneo na artéria mediana.

Foram utilizados manguitos que apresentavam aproximadamente largura de 40% da medida da circunferência do membro torácico (ao nível do terço médio – região de radio e ulna). Nos casos em que não havia manguito com a medida exata foi utilizado aquele com a medida imediatamente superior, a fim de evitar superestimação dos valores de pressão arterial

na leitura. O paciente poderia ser mantido em decúbito esternal, lateral direito, lateral esquerdo ou estar sentado, desde que o membro utilizado na mensuração estivesse na mesma altura da válvula aórtica. Sempre que possível, as aferições foram realizadas pela mesma pessoa, mantendo a mesma posição e atitude. Foram realizadas seis mensurações, sendo a primeira delas descartada. O valor considerado como a pressão arterial sistêmica sistólica do paciente (em mmHg) foi dado pela média aritmética das demais medidas. Nos casos em que houve dúvida quanto à mensuração, com o paciente calmo, foi trocado o local de colocação do manguito e procedida nova leitura (BROWN et al., 2007; STEPIEN, 2010).

O diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (pressão sistólica >160mmHg) foi confirmado após duas mensurações sequenciais, com intervalo de 7 dias entre elas. Para os cães normotensos, foi realizada a reavaliação em 1 a 2 meses (BROWN et al., 2007; STEPIEN, 2010).

4.2.1.13 Determinação de cistatina C sérica

As determinações foram realizadas com o uso de kit comercial em duplicata (Randox, produto # CYS4004) nos animais do grupo controle e nos cães dos Grupos 1, 2 e 3, sendo que os intervalos das determinações foram de no mínimo 30 e no máximo 120 dias.

4.2.1.14 Determinação dos períodos de atendimento ou acompanhamento

O atendimento foi quinzenal quando houve a necessidade de confirmação de proteinúria para aqueles que apresentaram no primeiro atendimento RPC > 0,5 e também para a confirmação de hipertensão arterial sistêmica (sistólica > 150 mmHg). Após as devidas confirmações, estes pacientes passaram a retornar em 15 a 45 dias (de acordo com as condições clínicas do paciente) para a avaliação ou acompanhamento sequencial do estudo por um período mínimo de pelo menos 6 meses. Assim, os tempos (T1, T2, T3, T4, T5, T6, T7, etc) que estão apresentados nos RESULTADOS referem-se aos intervalos médios de 15 a 45 dias, excetuando as determinações de cistatina C.

4.2.2 Análise dos Dados

As medidas consideradas para fins de análise estatística foram avaliadas ao longo de pelo mesmo seis meses, entretanto, os tempos estatísticos considerados (T) não equivalem ao intervalo de 1 mês, e estas avaliações variaram de acordo com o grupo observado, já que alguns animais puderam ser observados por períodos mais longos que outros, possibilitando assim uma análise estatística mais extensa, e incluíram concentrações séricas de ureia, creatinina, fósforo, cálcio total, triglicérides, colesterol, eletrólitos (potássio e sódio), albumina, e determinações da razão proteína: creatinina urinária, da razão albumina: creatinina urinária, do perfil eletroforético das proteínas urinárias, da pressão arterial sistêmica, da cistatina C, como também das variáveis do hemograma dos cães do grupo controle e dos cães do grupo de cães com DRC (Estágios 1, 2 e 3).

Com o objetivo de verificar o comportamento dessas variáveis ao longo do curso da doença, foi avaliado os perfis dos valores individuais dos 16 cães com doença renal crônica configurados em gráficos, como também em tabelas com estatística sumária com o cálculo de média, mediana (Med), desvio padrão (DP), valor mínimo (Min) e valor máximo (Max) e erro padrão da média (EPM).

De acordo com distribuição dos resultados ou dados, gaussiana ou não, foram empregados os testes estatísticos paramétricos ou não paramétricos.

Análise paramétrica, análise de variância (ANOVA) e o Teste *t* não pareado com ou sem correção de Welch, foi empregado para as variáveis que apresentavam distribuição normal dos dados. Para a análise não paramétrica foi utilizado o teste de Mann-Whitney (SIEGEL; CASTELLAN, 1988).

Também foi analisada a existência de diferença significante entre o grupo controle e os valores obtidos nos tempos iniciais (T1) e finais (que variaram de acordo com a variável observada e o grupo em questão T5 – T9) de cada grupo de cães com DRC, além de entre os tempos. Os testes empregados foram Teste *t* não pareado com ou sem correção de Welch quando as variáveis apresentavam distribuição normal e o teste de Mann-Whitney quando eram variáveis não paramétricas.

O nível de significância considerado para os testes foi de 5%, ou seja, diferenças significantes foram consideradas quando o nível descritivo do teste (valor de p) foi menor que

0,05. Vale comentar que caso o valor de p era inferior a 0,10, neste caso, as evidências de diferenças existem, porém são mais fracas.

Os Softwares utilizados foram Instat® e Bio Stat 2009, além do Excel para as estatísticas descritivas e testes não paramétricos.

5 RESULTADOS

5.1 RESULTADOS DO GRUPO 1

No quadro 1 estão identificados todos os cães que foram selecionados para compor o Grupo 1. A maioria dos cães era de raça definida e com idade igual ou inferior a 5 anos, apenas um animal tinha 11 anos, e o tempo de acompanhamento variou de 6 a 13 meses. Também estão apresentadas as alterações dos marcadores de lesão renal de cada um dos cães do referido grupo.

Quadro 1 – Cães de número 1, 2, 3, 4 e 5 com doença renal crônica (DRC) pertencentes ao Grupo 1 – Estágio 1 da doença renal crônica – São Paulo - 2013

nº	**Animal**	**Prontuário HOVET FMVZ/USP**	**Definição racial ou não**	**Idade**	**Sexo**	**Período de acompanhamento**	**Marcador de lesão renal**
1	Stephany	175253	Dachshund	11 anos	Fêmea	18 meses	Presença de apenas um rim (devido a nefrectomia há 5 anos). Alteração na imagem ultrassonográfica do rim (contornos irregulares e diminuição de tamanho, posteriormente perda de definição corticomedular) e isostenúria.
2	Mel	176220	Lhasa Apso	5 anos	Fêmea	18 meses	Alteração na imagem ultrassonográfica dos rins (contornos irregulares, perda de definição córtico medular, sinal de medular e

							mineralização)
3	Sushi	197869	SRD	4 anos	Macho	13 meses	Alteração na imagem ultrassonográfica dos rins (contornos irregulares e diminuição de tamanho) e hipopotassemia persistente
4	Tootsie	200110	Dachshund pêlo duro	5 anos	Fêmea	10 meses	Alteração na imagem ultrassonográfica dos rins (contornos irregulares, diminuição de tamanho e ecogenicidade de cortical elevada) e isostenúria.
5	Cacau	217125	Yorkshire	2 anos	Fêmea	8 meses	Alteração na imagem ultrassonográfica dos rins (contornos irregulares, diminuição de tamanho e ecogenicidade de cortical elevada) e hipopotassemia

SRD – sem raça definida

5.1.1 Ureia e creatinina sérica

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais de ureia (mg/dL) e creatinina sérica (mg/dL) estão apresentados na tabelas 1 e 2 e no gráficos 1 e 2, respectivamente.

O teste de normalidade Kolmogorov e Smirnov indicou que os valores apresentaram distribuição normal. A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T8

demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo em relação às variáveis ureia e creatinina em que o valor de p era de 0,9978 e 0,5365, respectivamente. E ainda, na comparação dos valores de ureia sérica com o grupo controle (Apêndices A-H), considerando-se 14 cães clinicamente normais, os cães do Grupo 1 no momento T1 (p= 0,3086) e no momento T8 (p= 0,2860) não apresentaram diferença significante, como também entre os momentos T1 e T8 (p= 0,6566) não houve diferença estatística (Tabela 3).

Já a comparação dos valores de creatinina sérica do grupo controle e dos cães do Grupo 1 no momento T1 (p = 0,0025) e entre o grupo controle e o momento T8 (p= 0,0160) constatou-se a existência de diferença significante nos dois momentos, e a comparação entre os momentos T1 e T8 (p= 0,3867) observa-se que não houve diferença significante (Tabela 4).

Tabela 1 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de **ureia** sérica (mg/dL) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica), segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo - 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6	T7	T8
1	30,5	34,2	47,2	31,3	34	34,3	32	37,4
2	31,4	30,6	21,7	18,5	27,9	26,3	21,4	21,6
3	30,2	29,9	27	30,9	24,9	31,3	26,4	32,7
4	36,9	35,8	28,4	35,6	37,9	39,7	52,3	27,3
5	42,8	44,6	45,9	45,6	53,8	45	32,8	42,6
Média	34,36	35,02	34,04	32,38	35,7	35,32	32,98	32,32
DP	5,45	5,89	11,70	9,76	11,32	7,27	11,74	8,24
EPM	2,43	2,63	5,23	4,365	5,06	3,25	5,25	3,69
Mínimo	30,2	29,9	21,7	18,5	24,9	26,3	21,4	21,6
Máximo	42,8	44,6	47,2	45,6	53,8	45	52,3	42,6

Tabela 2 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de **creatinina** sérica (mg/dL) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6	T7	T8
1	0,93	0,99	1,1	1	1	1	1	0,96
2	0,72	0,69	0,55	0,77	0,94	0,73	0,86	0,81
3	0,94	0,94	1,1	1,01	1,09	1,1	1	0,99
4	0,73	1	1	1	0,99	1	1,1	0,75
5	0,87	1	1	1	1	1,1	1	1
Média	0,84	0,92	0,95	0,96	1,00	0,99	0,99	0,90
DP	0,11	0,13	0,23	0,10	0,05	0,15	0,08	0,11
EPM	0,05	0,06	0,10	0,05	0,02	0,07	0,04	0,05
Mínimo	0,72	0,69	0,55	0,77	0,94	0,73	0,86	0,75
Máximo	0,94	1	1,1	1,01	1,09	1,1	1,1	1

Gráfico 1 - Perfis dos valores individuais das concentrações de ureia sérica (mg/dL) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo - 2013

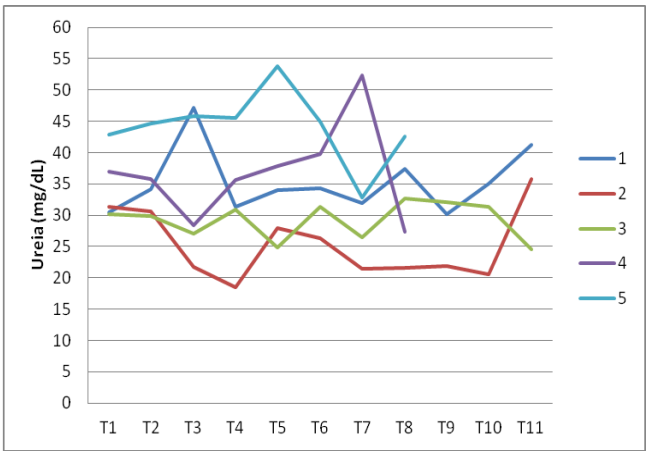


Gráfico 2 - Perfis dos valores individuais das concentrações de creatinina sérica (mg/dL) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença -, São Paulo – 2013

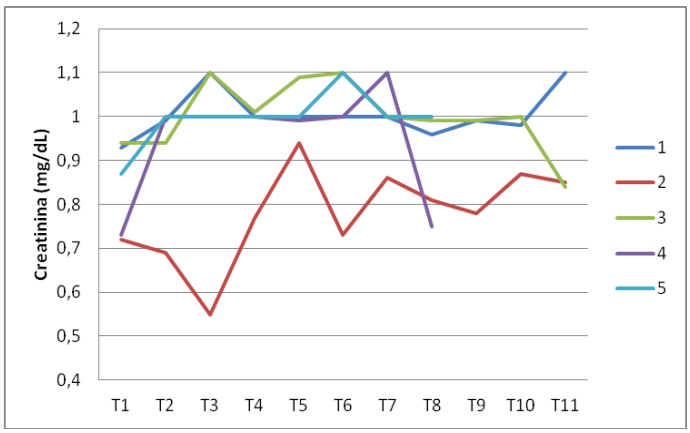


Tabela 3 – Comparação dos valores das concentrações de ureia sérica entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T8 e entre os tempos T1 e T8 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo - 2013

	Teste t
Controle x T1	p = 0,3086
Controle x T8	p = 0,2860
T1 x T8	p = 0,6566

Tabela 4 – Comparação dos valores das concentrações de creatinina sérica entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T8 e entre os tempos T1 e T8 dos cães do Grupo 1 (doença renal crônica – Estágio 1) - São Paulo – 2013

	Teste t
Controle x T1	p = 0,0025
Controle x T8	p = 0,0160
T1 x T8	p = 0,3867

5.1.2 Cistatina C sérica

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais da cistatina C sérica (mg/L) estão apresentados na tabela 5 e no gráfico 3.

O teste de normalidade Kolmogorov e Smirnov indicou que os valores apresentaram distribuição normal.

A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T4 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo (p = 0,8656). E ainda na comparação dos valores da cistatina C sérica entre o grupo controle, considerando-se 14 cães clinicamente normais, e os cães do Grupo 1 no momento T1 (p= 0,5662) e no momento T4 (p= 0,2869) constatou-se que não havia diferença significante, como também entre os momentos T1 e T4 (p= 0,9353) (Tabela 6). No entanto, ao avaliar os cães individualmente em comparação com o grupo controle, foi possível verificar que o cão de número 1 apresentou concentrações de cistatina C sérica mais elevadas em relação ao referido grupo controle, como também aos demais animais do Grupo 1, o que pode indicar um maior comprometimento da TFG deste animal e também estar relacionada com maior evolução da doença renal crônica. Os valores de cistatina C obtido nos cães do grupo controle estão apresentados no apêndice C.

Tabela 5 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações da **cistatina C** sérica (mg/L) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica), segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T1	T2	T3	T4	T5
1	0,46	0,3	0,34	0,34	0,34
2	0,18	0,26	0,16	0,22	0,15
3	0,2	0,23	0,3	0,17	0,18
4	0,13	0,25	0,26	0,12	
5	0,13	0,18	0,22	0,22	
Média	0,22	0,24	0,26	0,21	0,22
DP	0,14	0,04	0,07	0,08	0,10
EPM	0,06	0,02	0,03	0,03	0,06
Mínimo	0,13	0,18	0,16	0,12	0,15
Máximo	0,46	0,3	0,34	0,34	0,34

Gráfico 3 - Perfis dos valores individuais das concentrações de cistatina C sérica (mg/L) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

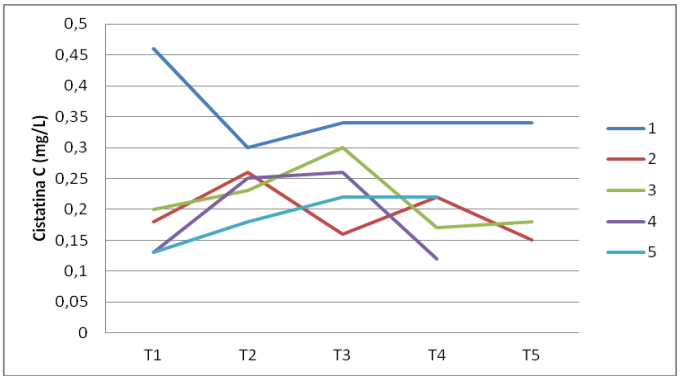


Tabela 6 – Comparação dos valores das concentrações de cistatina C sérica entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T4 e entre os tempo T1 e T4 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,5662 (teste t não pareado, corrigido com Welch)
Controle x T4	p = 0,2869 (teste t não pareado)
T1 x T4	p = 0,9353 (teste t não pareado)

5.1.3 Fósforo e cálcio sérico

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais de fósforo (mg/dL) e cálcio total sérico (mg/dL) estão apresentados na tabelas 7 e 8 e nos gráficos 4 e 5, respectivamente.

O teste de normalidade Kolmogorov e Smirnov indicou que os valores apresentam distribuição normal. A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T8 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo, em relação às variáveis fósforo e cálcio total sérico e o valor de p era de 0,2239 e 0,8385, respectivamente. Entretanto na comparação dos valores de fósforo sérico entre o grupo controle, considerando-se 14 cães clinicamente normais, e os cães do Grupo 1 no momento T1 constatou-se diferença significante (p = 0,0079); entre o grupo controle e o momento T8 (p = 0,7071) e entre os momentos T1 e T8 (p = 0,0596), não houve diferença significante (Tabela 9).

Já a comparação dos valores de cálcio total sérico entre o grupo controle e os cães do Grupo 1 nos momentos ou tempos T1 (p= 0,1569) e T8 (p= 0,7362), como também entre os momentos T1 e T8 (p= 0,2640), não houve diferença significante (Tabela 10).

Tabela 7 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de fósforo sérico (mg/dL) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6	T7	T8
1	4,7	4,6	4,4	4	3,7	3,1	3,6	3,2
2	3,9	3,6	2,9	3,6	4	2,2	3,4	3,6
3	3,6	3,8	2,9	3,4	3,8	4	3,3	4,3
4	5	2,7	2,3	2,6	3	3,5	3,6	3,3
5	4	2,7	3	2,2	3,1	4,3	3,4	3
Média	4,24	3,48	3,1	3,16	3,52	3,42	3,46	3,48
DP	0,59	0,80	0,77	0,74	0,44	0,82	0,13	0,51
EPM	0,26	0,36	0,35	0,33	0,20	0,37	0,06	0,23
Mínimo	3,6	2,7	2,3	2,2	3	2,2	3,3	3
Máximo	5	4,6	4,4	4	4	4,3	3,6	4,3

Tabela 8 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de cálcio total sérico (mg/dL) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6	T7	T8
1	12,1	11,3	10,6	10,5	10,5	11,2	11,4	10,4
2	9,4	10,1	9,1	10,2	9,9	10,1	9,9	9,5
3	10,8	10,3	10,3	10,6	11,1	11,8	11,1	11,3
4	12	11,4	12,5	12,1	10,7	10,1	9,8	10,2
5	11,1	11,5	11,5	10,2	9,3	9,2	10,12	10,5
Média	11,08	10,92	10,8	10,72	10,3	10,48	10,46	10,38
DP	1,10	0,66	1,28	0,79	0,70	1,02	0,73	0,64
EPM	0,50	0,29	0,57	0,35	0,31	0,45	0,33	0,29
Mínimo	9,4	10,1	9,1	10,2	9,3	9,2	9,8	9,5
Máximo	12,1	11,5	12,5	12,1	11,1	11,8	11,4	11,3

Gráfico 4 - Perfis das concentrações individuais de fósforo sérico (mg/dL) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

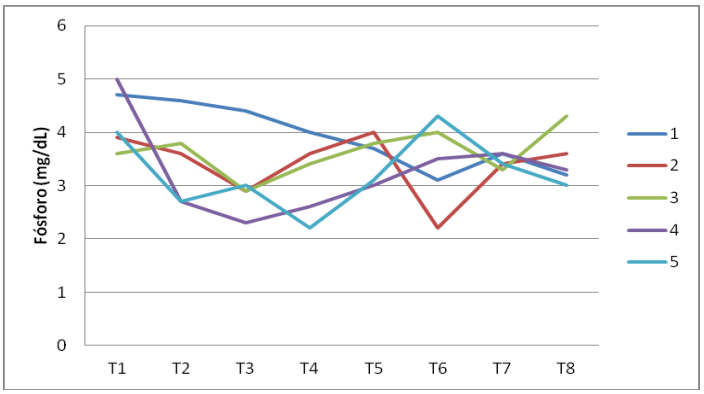


Gráfico 5 - Perfis dos valores individuais das concentrações de cálcio total sérico (mg/dL) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

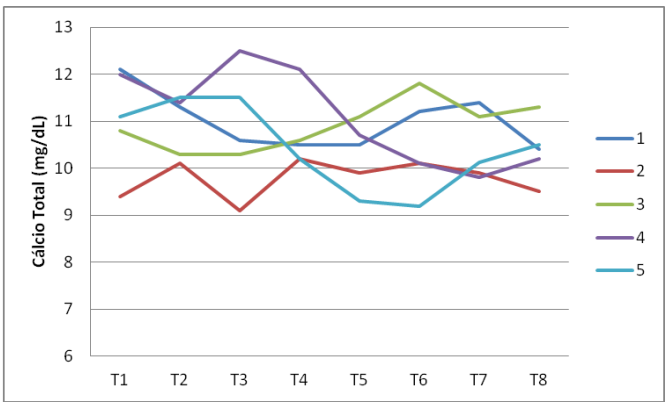


Tabela 9 – Comparação dos valores das concentrações de fósforo sérico entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T8 e entre os tempos T1 e T8 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Teste t
Controle x T1	p = 0,0079
Controle x T8	p = 0,7071
T1 x T8	p = 0,0596

Tabela 10 – Comparação dos valores das concentrações de cálcio total sérico entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T8 e entre os tempos T1 e T8 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Teste t
Controle x T1	p = 0,1569
Controle x T8	p = 0,7362
T1 x T8	p = 0,2640

5.1.4 Sódio e potássio sérico

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais das concentrações de sódio (mEq/L) e potássio sérico (mEq/L) estão apresentados na tabelas 11 e 12 e nos gráficos 6 e 7, respectivamente.

O teste de normalidade Kolmogorov e Smirnov indicou que os valores apresentaram distribuição normal. A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T7 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo, e os valores de p das variáveis sódio e potássio sérico foram 0,2981 e 0,9988, respectivamente. Ainda na comparação dos valores de sódio sérico entre o grupo controle, considerando-se 14 cães clinicamente normais, e os cães do Grupo 1 no momento T1 (p = 0,8639), como também no momento T7 (p = 0,5851) e entre os momentos T1 e T7 (p = 0,6653), não houve diferença significante (Tabela 13).

Já a comparação dos valores de potássio sérico entre o grupo controle e os cães do Grupo 1 no momento T1 (p= 0,0232), constatou-se a presença de diferença significante. Porém, não foi constatada diferença significante entre o grupo controle e o tempo T7 (p= 0,3840) e entre os momentos T1 e T7 (p= 0,3539) (Tabela 14).

Tabela 11 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de sódio sérico (mEq/L) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
1	151	150,5	147,9	153,3	166,4	134	161,4
2	142,1	137,2	128,8	142,5	145,5	146,8	145,7
3	147,7	146	142,1	157,1	152,6	159,9	148,3
4	145	146,4	152,2	134	147	146,6	142,3
5	151,2	151,8	166	150,6	134	147	147,7
Média	147,4	146,38	147,4	147,5	149,1	146,9	149,08
DP	3,916	5,72	13,63	9,25	11,8	9,16	7,27
EPM	1,75	2,55	6,09	4,14	5,28	4,10	3,25
Mínimo	142,1	137,2	128,8	134	134	134	142,3
Máximo	151,2	151,8	166	157,1	166,4	159,9	161,4

Tabela 12 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de potássio sérico (mEq/L) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6	T7	T8	T9
1	4,7	3,93	4,1	3,94	3,93	4,9	4,9	6,3	5,4
2	4,6	4,4	4,2	4,17	4,47	4,51	4,06	4,49	4,9
3	4,61	4,25	4,61	4,25	4,61	4,25	4,61	4,25	
4	4,17	4,29	4,7	4,2	3,95	4,21	4,42		
5	4,8	3,22	4,2	4,2	3,5	3,76	3,65	4,21	4,45
Média	4,57	4,02	4,36	4,15	4,09	4,32	4,33	4,81	4,92
DP	0,24	0,48	0,27	0,12	0,45	0,42	0,49	0,99	0,47
EPM	0,11	0,21	0,12	0,05	0,20	0,18	0,22	0,45	0,34
Mínimo	4,17	3,22	4,1	3,94	3,5	3,76	3,65	4,21	4,45
Máximo	4,8	4,4	4,7	4,25	4,61	4,9	4,9	6,3	5,4

Gráfico 6 - Perfis dos valores individuais das concentrações de sódio sérico (mEq/L) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Gráfico 7 - Perfis dos valores individuais das concentrações de potássio sérico (mEq/L) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

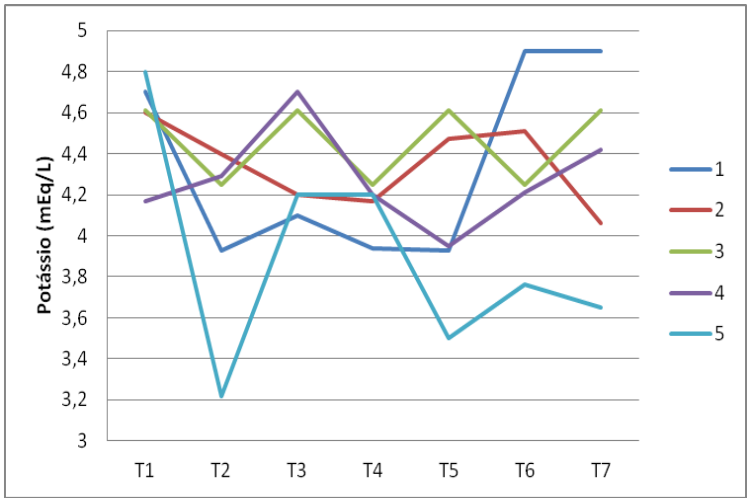


Tabela 13 – Comparação dos valores das concentrações de sódio sérico entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T7 e entre os tempos T1 e T7 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,8639 (teste t não pareado)
Controle x T7	p = 0,5851 (teste t não pareado, corrigido com Welch)
T1 x T7	p = 0,6653 (teste t não pareado, corrigido com Welch)

Tabela 14 – Comparação dos valores das concentrações de potássio sérico entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T7 e entre os tempos T1 e T7 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Teste t
Controle x T1	p = 0,0232
Controle x T7	p = 0,3840
T1 x T7	p = 0,3539

5.1.5 Pressão arterial sistólica

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais da pressão arterial sistólica (mmHg) estão apresentados na tabela 15 e no gráfico 8.

O teste de normalidade Kolmogorov e Smirnov indicou que os valores apresentaram distribuição normal. A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T7 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo (p = 0,5564). E ainda, na

comparação dos valores da pressão arterial sistêmica sistólica entre o grupo controle, considerando-se 14 cães clinicamente normais, e os cães do Grupo 1 no momento T1 (p= 0,1398) e no momento T7 (p= 0,7184) constatou-se que não havia diferença significante, como também entre os momentos T1 e T7 (p= 0,3067) (Tabela 16).

Tabela 15 - Valores individuais e estatística descritiva de pressão arterial sistólica (mmHg) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6	T7
1	121,5	133	109,7	133,66	123,7	117,7	130,33
2	133	157,6	149,7	136,66	131,8	144	146
3	125	138	122	110	120,7	105,3	116
4	109	140	111	137,33	136,3	129,3	188,33
5	105,33	118,66	124,7	103,33	119,3	119,7	104
Média	118,77	137,45	123,4	124,2	126,4	123,2	136,93
DP	11,45	14,01	16,09	16,23	7,38	14,43	32,75
EPM	5,12	6,26	7,19	7,26	3,302	6,45	14,64
Mínimo	105,33	118,66	109,7	103,33	119,3	105,3	104
Máximo	133	157,6	149,7	137,33	136,3	144	188,33

Gráfico 8 - Perfis dos valores individuais de pressão arterial sistólica (mmHg) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo - 2013

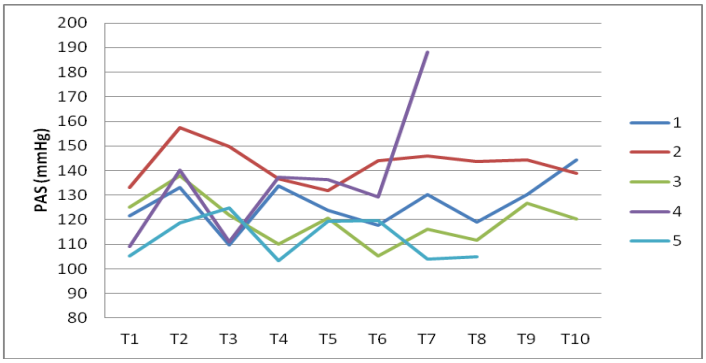


Tabela 16 – Comparação dos valores de pressão arterial sistólica entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T7 e entre os tempos T1 e T7 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,1398 (teste t não pareado)
Controle x T7	p = 0,7184 (teste t não pareado, corrigido com Welch)
T1 x T7	p = 0,3067 (teste t não pareado, corrigido com Welch)

5.1.6 Triglicérides, colesterol e albumina sérico

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais das concentrações de triglicérides (mg/dL), colesterol sérico (mg/dL) e albumina sérica (g/dL) estão apresentados na tabelas 17, 18 e 19 e nos gráficos 9, 10 e 11, respectivamente.

O teste de normalidade Kolmogorov e Smirnov indicou que os valores apresentam distribuição normal. A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T8 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo em relação às variáveis triglicérides, colesterol e albumina sérica em que os valores de p foram de 0,9668, 0,5110 e 0,7559, respectivamente. Na comparação dos valores de triglicérides sérico entre o grupo controle, considerando-se 14 cães clinicamente normais, e os cães do Grupo 1 no momento T1 (p = 0,1815), no momento T8 (p = 0,1987) e entre os momentos T1 e T8 (p = 0,5908) não foi também constatado diferença significante (Tabela 20).

Ainda, a comparação dos valores de colesterol sérico entre o grupo controle e os cães do Grupo 1 no momento T1 (p= 0,7057), no momento T8 (p= 0,1570), como também entre os momentos T1 e T8 (p= 0,5744), não foi detectado diferença significante (Tabela 21). E em relação à comparação dos valores de albumina sérica entre os cães do Grupo 1 e do grupo controle no atinente ao momento T1 (p= 0,8970), não houve diferença significante, entretanto entre o grupo controle e o momento T8 (p= 0,0464) observou-se diferença significante, mas não constatado entre os momentos T1 e T8 (p= 0,1962) (Tabela 22).

Tabela 17 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de triglicérides sérico (mg/dL) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6	T7	T8
1	148,1	94,2	166,1	239,1	149,1	130	129,7	172,3
2	103,2	218,9	103,7	88	71,1	123,3	100,8	70,6
3	83,9	62	73,1	51,1	42,5	75,1	72,9	116,5
4	233,4	95,5	89,4	111,8	97,7	115,3	91	74,2
5	36	46,9	37,2	56,1	35,4	43	56,9	59,3
Média	120,92	103,5	93,9	109,22	79,16	97,34	90,26	98,58
DP	74,64	67,81	47,37	76,69	46,26	37,12	27,75	46,57
EPM	33,38	30,33	21,19	34,30	20,69	16,6	12,41	20,82
Mínimo	36	46,9	37,2	51,1	35,4	43	56,9	59,3
Máximo	233,4	218,9	166,1	239,1	149,1	130	129,7	172,3

Tabela 18 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de colesterol sérico (mg/dL) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6	T7	T8
1	193,4	199,6	225,3	267,6	258,9	261,3	317,1	316,8
2	232,1	205,3	200	216,6	262,1	262,1	235,8	219,7
3	235	216,6	202,1	210,9	202,9	194,5	188,9	222,9
4	169,7	139,7	132,4	140,2	112,4	128,3	98,8	364,9
5	386,7	270,7	259,2	246,2	220,5	220,3	210,2	233,7
Média	243,38	206,38	203,8	216,3	211,4	213,3	210,16	271,6
DP	84,65	46,73	46,49	48,34	60,80	55,48	78,97	65,70
EPM	37,86	20,90	20,79	21,62	27,19	24,81	35,32	29,37
Mínimo	169,7	139,7	132,4	140,2	112,4	128,3	98,8	219,7
Máximo	386,7	270,7	259,2	267,6	262,1	262,1	317,1	364,9

Tabela 19 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de albumina sérica (g/dL) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6	T7	T8
1	3,5	3,6	3,4	3,4	3,2	3,5	3,4	3,4
2	3,3	3,3	3,3	3,1	3,1	3	2,8	2,7
3	3,4	3,3	3,2	3,4	3,5	3,3	3,2	3,4
4	3,9	4,1	4	3,8	3,5	4,3	4,1	3,2
5	3,1	3,4	3,5	3,3	3,7	3,7	3,28	3,2
Média	3,44	3,54	3,48	3,4	3,4	3,56	3,35	3,18
DP	0,30	0,33	0,31	0,25	0,24	0,49	0,47	0,28
EPM	0,13	0,15	0,14	0,11	0,11	0,21	0,21	0,13
Mínimo	3,1	3,3	3,2	3,1	3,1	3	2,8	2,7
Máximo	3,9	4,1	4	3,8	3,7	4,3	4,1	3,4

Gráfico 9 - Perfis dos valores individuais das concentrações de triglicérides sérico (mg/dL) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

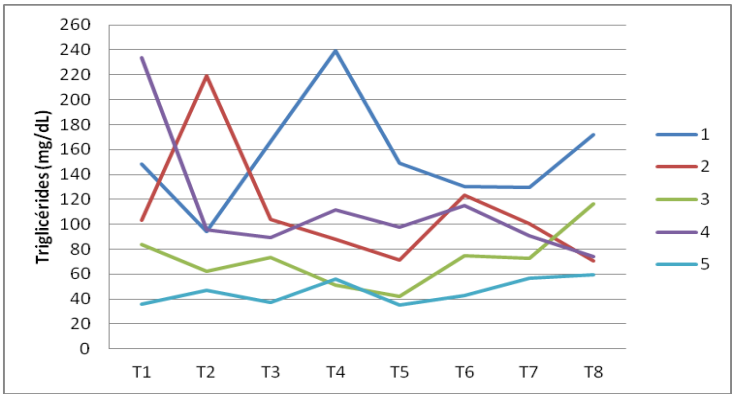


Gráfico 10 - Perfis dos valores individuais das concentrações de colesterol sérico (mg/dL) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

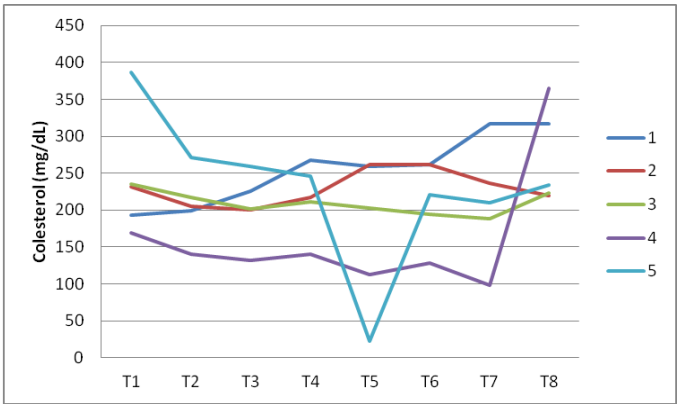


Gráfico 11 - Perfis dos valores individuais das concentrações de albumina sérica (g/dL) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

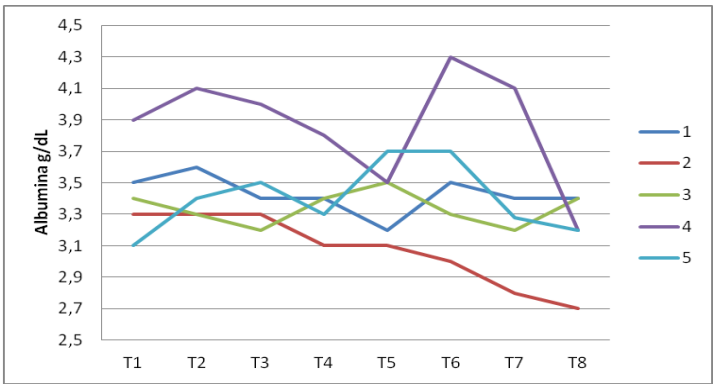


Tabela 20 – Comparação dos valores das concentrações de triglicérides sérico entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T8 e entre os tempos T1 e T8 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Teste t
Controle x T1	p = 0,1815
Controle x T8	p = 0,1987
T1 x T8	p = 0,5908

Tabela 21 – Comparação dos valores das concentrações de colesterol sérico entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T8 e entre os tempos T1 e T8 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Teste t
Controle x T1	p = 0,7057
Controle x T8	p = 0,1570
T1 x T8	p = 0,5744

Tabela 22 – Comparação dos valores das concentrações de albumina sérica entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T8 e entre os tempos T1 e T8 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Teste t
Controle x T1	p = 0,8970
Controle x T8	p = 0,0464
T1 x T8	p = 0,1962

5.1.7 Razão proteína:creatinina urinária (RPC)

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais da razão proteína: creatinina urinária (RPC) estão apresentados na tabela 23 e no gráfico 12 em que foi possível observar os tempos até o T10, no entanto, devido ao pequeno número de animais, a estatística só pode ser realizada até o tempo T7.

A análise de variância não paramétrica (Kruskal-Wallis), avaliada entre os tempos T1 a T7, demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo (p = 0,7131). E ainda, na comparação dos valores da razão proteína: creatinina urinária (RPC) entre o grupo controle, considerando-se 14 cães clinicamente normais, e os cães do Grupo 1 no momento T1 (p= 0,5210), no momento T7 (p= 0,4369) e entre os momentos T1 e T7 (p= 0,3084) constatou-se que não havia diferença significante (Tabela 24). Ainda em relação à RPC, foi possível identificar que o cão de número 1, diferentemente dos demais cães do Grupo 1, apresentou elevações na RPC em intervalos de tempo posteriores a T5 e T7 (Gráfico 12), alcançando valores de RPC superiores a 0,5 e 1,0, sendo que este último valor seria indicativo de proteinúria renal patológica para cães não azotêmicos.

Tabela 23 - Valores individuais e estatística descritiva da razão proteína: creatinina urinária (RPC) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6	T7	T8	T9	T10
1	0,15	0,17	0,15	0,33	0,67	0,88	0,71	0,96	1,14	1,13
2	0,027	0,050	0,033	0,057	0,05	0,03	0,07	0,05	0,05	0,06
3	0,05	0,05	0,02	0,05	0,05	0,05	0,06	0,05	0,05	0,04
4	0,21	0,09	0,12	0,16	0,25	0,10	0,43			
5	0,05	0,04	0,05	0,05	0,07	0,06	0,031			
Média	0,09	0,08	0,07	0,13	0,22	0,22	0,26	0,35	0,41	0,40
DP	0,07	0,05	0,05	0,12	0,26	0,37	0,3	0,52	0,6	0,62
EPM	0,03	0,02	0,02	0,05	0,12	0,16	0,13	0,23	0,36	0,36
Mínimo	0,027	0,04	0,02	0,05	0,05	0,03	0,03	0,04	0,05	0,04
Máximo	0,21	0,17	0,15	0,33	0,67	0,88	0,71	0,96	1,14	1,13

Gráfico 12 - Perfis dos valores individuais da razão proteína:creatinina urinária (RPC) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

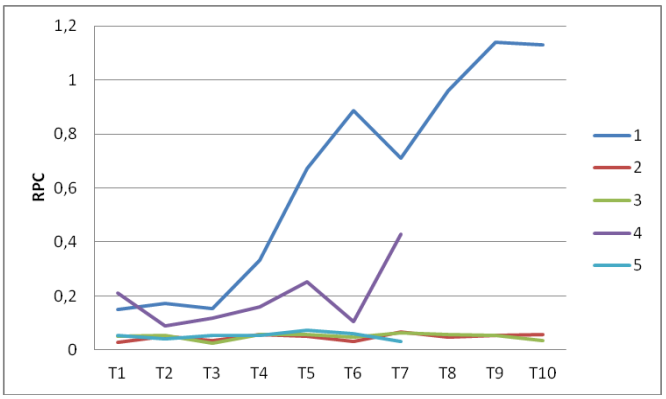


Tabela 24 – Comparação dos valores da razão proteína: creatinina urinária (RPC) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T7 e entre os tempos T1 e T7 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,5210 (teste t não pareado)
Controle x T7	p = 0,4369 (teste t não pareado, corrigido com Welch)
T1 x T7	p = 0,3084 (teste t não pareado, corrigido com Welch)

5.1.8 Razão albumina:creatinina urinária (RAC)

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais da razão albumina: creatinina urinária (RAC) estão apresentados na tabela 25 e no gráfico 13 em que foi possível acompanhar até o tempo T10; no entanto, devido ao pequeno número de animais, a estatística só pode ser realizada até o momento T7. O teste de normalidade Kolmogorov e Smirnov indicou que os valores apresentaram distribuição normal.

A análise de variância (ANOVA), avaliada entre os tempos T1 a T7, demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo período avaliado (p = 0,9653). E ainda, na comparação dos valores da razão albumina: creatinina urinária (RAC) entre o grupo controle, considerando-se 14 cães clinicamente normais, e os cães do Grupo 1 no momento T1 (p= 0,6403), no momento T7 (p= 0,4271) e entre os momentos T1 e T7 (p= 0,3474) constatou-se que não havia diferença significante (Tabela 26). Quando se compara os cães do Grupo 1 individualmente, novamente, pode ser notado que o cão de número 1 apresentou elevações nos valores de RAC quando comparado aos demais cães do mesmo grupo, entretanto, não foi detectado microalbuminúria animal ao longo de todo o período avaliado.

Tabela 25 - Valores individuais e estatística descritiva da razão albumina: creatinina urinária (RAC) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6	T7	T8	T9	T10
1	0,001	0,001	0,003	0,002	0,004	0,004	0,007	0,010	0,014	0,016
2	0	0	0	0	0	0,0002	0,002	0,008	0	0,008
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0,0008	0,0003	0,00032	0,0006	0,00034	0,00019	0,0004			
5	0,0001	0	0	0	0	0	0			
Média	0,0004	0,0003	0,0006	0,0006	0,0008	0,0009	0,0018	0,006	0,005	0,008
DP	0,0006	0,0004	0,001	0,001	0,002	0,002	0,0029	0,005	0,008	0,008
EPM	0,0002	0,0002	0,0006	0,0005	0,00074	0,0008	0,0013	0,0032	0,005	0,0047
Mínimo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Máximo	0,0012	0,001	0,003	0,0024	0,004	0,004	0,0068	0,0104	0,014	0,0162

Gráfico 13 - Perfis dos valores individuais da razão albumina: creatinina urinária (RAC) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

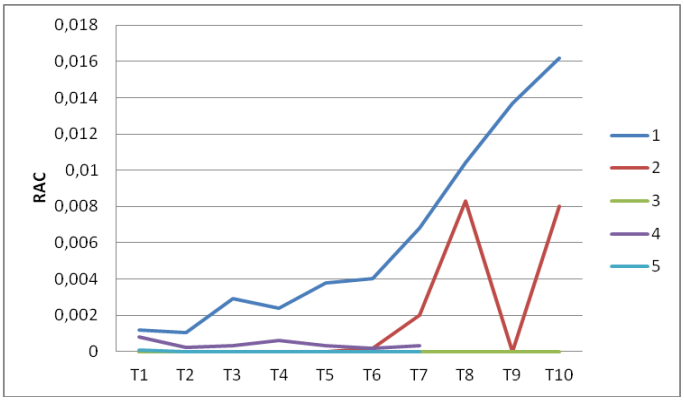


Tabela 26 – Comparação dos valores da razão albumina: creatinina urinária (RAC) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T7 e entre os tempos T1 e T7 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,6403 (Mann-Whitney)
Controle x T7	p = 0,4271 (Mann-Whitney)
T1 x T7	p = 0,3474 (teste t não pareado, corrigido com Welch)

5.1.9 Eletroforese de proteínas urinárias

5.1.9.1 Razão proteína:creatinina urinária da região A (PM > 60kDa)

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais da razão proteína: creatinina urinária da região A (RPCa) estão apresentados na tabela 27 e no gráfico 14 em que é possível obsevar o acompanhamento até o tempo T10, no entanto, devido ao pequeno número de animais a estatística foi realizada até momento T7.

A análise de variância não paramétrica (Kruskal-Wallis) avaliada entre os tempos T1 a T7 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo (p = 0,6384). Na comparação dos valores da razão proteína: creatinina urinária da região A (RPCa) entre o grupo controle (Quadro 2) e os cães do Grupo 1 no momento T1 (p= 0,1458), no momento T7 (p= 0,4481) e entre os momentos T1 e T7 (p= 0,2932), constatou-se que não havia

diferença significante (Tabela 28). Entretanto, observa-se uma variação gradativa da quantidade de proteínas ao longo do curso da doença e quanto ao perfil eletroforético das proteínas urinárias, foi possível observar que, no geral, houve uma variação no número de bandas da região A ao longo dos tempos de observação nos animais do Grupo 1, (Quadro 3). Estes achados estão apresentados nas figuras 2, 3, 4 e 5.

Tabela 27 - Valores individuais e estatística descritiva da razão proteína: creatinina urinária região A (RPCa) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6	T7	T8	T9	T10
1	0,04	0,034	0,028	0,046	0,097	0,14	0,37	0,54	0,62	0,57
2	0,015	0,028	0,019	0,04	0,03	0,015	0,033	0,027	0,035	0,032
3	0	0,012	0	0,011	0	0	0	0	0	0
4	0,067	0,027	0,046	0,043	0,105	0,047	0,16			
5	0,028	0,017	0,021	0,041	0,045	0,031	0,014			
Média	0,03	0,02	0,02	0,04	0,05	0,05	0,11	0,19	0,22	0,20
DP	0,02	0,01	0,02	0,01	0,04	0,05	0,16	0,30	0,35	0,32
EPM	0,01	0,004	0,007	0,01	0,02	0,02	0,07	0,14	0,20	0,18
Mínimo	0	0,012	0	0,011	0	0	0	0	0	0
Máximo	0,067	0,034	0,046	0,046	0,105	0,14	0,37	0,54	0,62	0,57

Gráfico 14 - Perfis dos valores individuais da razão proteína: creatinina urinária da região A (RPCa) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

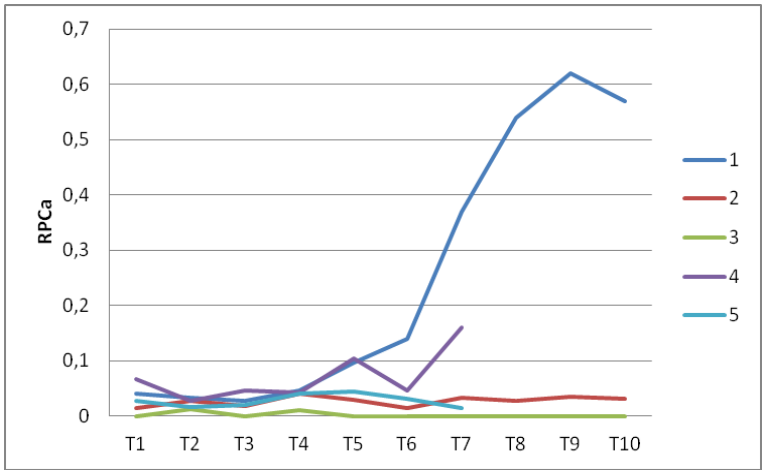


Tabela 28 – Comparação dos valores da razão proteína: creatinina urinária da região A (RPCa) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T7 e entre os tempos T1 e T7 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,1458 (teste t não pareado, corrigido com Welch).
Controle x T7	p = 0,4481 (teste t não pareado, corrigido com Welch)
T1 x T7	p = 0,2932 (teste t não pareado, corrigido com Welch)

5.1.9.2 Razão proteína:creatinina urinária da região B (PM < 60kDa)

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais da razão proteína: creatinina urinária da região B (RPCb) estão apresentados na tabela 29 e no gráfico 15 em que se constata o período de observação até o tempo T10, no entanto, devido ao pequeno número de animais, a estatística foi realizada até tempo T7.

A análise de variância não paramétrica (Kruskal-Wallis), avaliada entre os tempos T1 a T7, demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo (p = 0,9804). E ainda, na comparação dos valores da razão proteína: creatinina urinária da região B (RPCb) entre o grupo controle (Quadro 2) e os cães do Grupo 1 no momento T1 (p= 0,7363), no momento T7 (p= 0,4245) e entre os momentos T1 e T7 (p= 0,3296), constatou-se que não havia diferença significante (Tabela 30). Entretanto, observa-se um aumento gradativo da quantidade de proteínas ao longo do curso da doença, como também mudança no perfil eletroforético das proteínas urinárias. Foi possível observar que houve variação no número de bandas da região B ao longo dos tempos de observação nos animais do Grupo 1, que variou de 2 a 6 bandas do início ao final do acompanhamento (Quadro 3). Nas figuras 2, 3, 4 e 5 estão apresentadas os perfis eletroforéticos das proteínas urinárias do Grupo 1. O aumento de bandas na região B foi possível de ser evidenciado no cão número 1 e, principalmente, no cão número 3, o qual não apresentou em nenhum momento do acompanhamento bandas de proteínas na região A, apenas B, o que pode indicar que o túbulo seja o local principal de lesão renal neste animal.

Tabela 29 - Valores individuais e estatística descritiva da razão proteína: creatinina urinária da região B (RPCb) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6	T7	T8	T9	T10
1	0,11	0,13	0,12	0,28	0,57	0,74	0,34	0,41	0,52	0,55
2	0,01	0,02	0,01	0,02	0,02	0,01	0,03	0,02	0,02	0,02
3	0,05	0,04	0,02	0,04	0,05	0,05	0,063	0,05	0,05	0,03
4	0,14	0,06	0,07	0,12	0,15	0,06	0,27			
5	0,026	0,024	0,033	0,012	0,027	0,029	0,017			
Média	0,06	0,06	0,05	0,09	0,16	0,18	0,14	0,16	0,19	0,20
DP	0,056	0,047	0,045	0,114	0,232	0,315	0,150	0,218	0,279	0,3
EPM	0,025	0,021	0,02	0,051	0,104	0,141	0,067	0,097	0,161	0,173
Mínimo	0,012	0,023	0,014	0,012	0,022	0,016	0,017	0,022	0,021	0,025
Máximo	0,143	0,138	0,125	0,285	0,57	0,74	0,344	0,416	0,52	0,55

Gráfico 15 - Perfis dos valores individuais da razão proteína:creatinina urinária da região B (RPCb) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

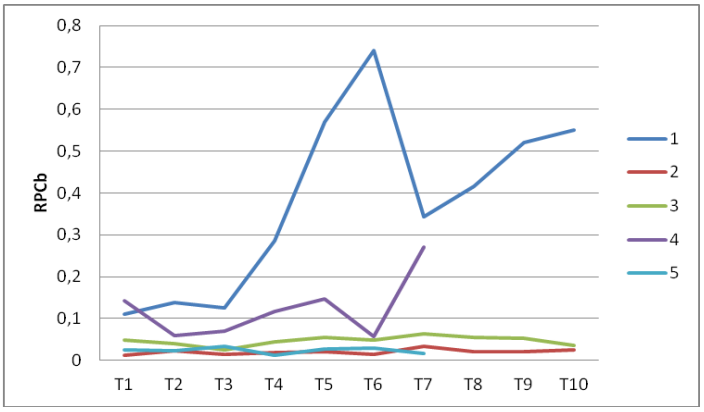


Tabela 30 – Comparação dos valores da razão proteína: creatinina urinária da região B (RPCb) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T7 e entre os tempos T1 e T7 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,7363 (teste t não pareado)
Controle x T7	p = 0,4245 (teste t não pareado, corrigido com Welch)
T1 x T7	p = 0,3296 (teste t não pareado, corrigido com Welch)

Quadro 2 - Dados individuais das proteínas urinárias identificadas pela eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE), segundo o peso molecular (PM) nas regiões A (PM> 60 kDa) e B (PM< 60 kDa), referentes aos cães do Grupo Controle e correspondentes porcentagens de proteínas por região - São Paulo – 2013

Animal (Grupo controle)	**Total do número de bandas de proteínas**	**região A > 60kDa**	**Porcentagem %**	**região B < 60 kDa**	**Porcentagem %**
A	3	104,72	42,62	53,83 22,79	57,38
B	4	109,65	28,86	51,24 43,55 38,42	71,14
C	4	102,80	36,76	52,52 43,01 15,64	63,24
D	5	132,15 68,40	53,09	46,29 26,69 22,46	46,91
E	3	125,62 67,15	80,33	45,33	19,67
F	7	143,84 91,89 68,23	50,65	35,90 19,50 16,94 15,69	49,35
G	12	183,68 150 83,78 67,01	35,27	36,68 31,91 19,38 17,02 15,88 13,02 10,29 7,59	64,73
H	9	199,39 164,93 107,80 75	49,55	56,14 35,73 19,32 17,11 15,92	50,45
I	6	100,93 70,53	39,87	55,16 43,01 37,94 15,46	60,13
J	5	105,2 66,41	37,04	55,71 20,0 15,67	62,96
K	7	98,86 70,10	36,35	59,60 43,60 30,91 24,92 20,83	63,65
L	4	110,67 65,52	51,56	54,96 13,75	48,44
M	4	107,90 71,05	39,05	57,24 15,0	60,95
N	4	113,51 67,31	43,64	47,86 16,08	56,36

Quadro 3 - Dados individuais das proteínas urinárias identificadas pela eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE), segundo o peso molecular (PM) nas regiões A (PM> 60 kDa) e B (PM< 60 kDa), referentes aos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) e correspondentes porcentagens de proteínas por região, ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo - 2013

Cão número 1 – Stephany

Data	Número total de bandas de proteínas	região A >60 kDa	Porcentagem (%)	região B < 60 kDa	Porcentagem (%)
29.11.10 T1	4	81,12	26,64	57,24 17,1 10,29	73,36
18.1.11 T2	5	79,03	20,02	56,47 42,1 16,37 10	79,98
7.2.11 T3	5	73	18,53	51,37 26,69 16,08 7,05	81,47
8.4.11 T4	4	71,05	14,1	42,1 22,99 7,49	85,9
3.6.11 T5	5	67,31	14,51	43,95 20,85 13,75 6,67	85,49
1.7.11 T6	5	62,07	16,09	34,66 20,57 13,75 6,67	83,91
12.8.11 T7	5	126,46 69,89	51,78	47,29 29,98 22,69	48,22
14.10.11 T8	5	137,73 66,29	56,8	47,82 29,98 23,36	43,2
25.11.11 T9	5	140,7 73,69	54,47	49,45 30,85 24,05	45,54
16.12.11 T10	6	160,57 79,44	51,08	51,79 36,3 32,06 25	48,91
10.2.12 T11	5	140,7 73,69	54,93	50,89 32,36 25,24	45,08
16.3.12 T12	5	143,73 77,93	52,66	50,89 32,99 25,48	47,35
20.4.12 T13	3		0	46,27 37 31,08	100

Cão número 2 - Mel

Data	Número total de bandas de proteínas	região A >60 kDa	Porcentagem (%)	região B < 60 kDa	Porcentagem (%)
25.11.10 T1	4	155,2 82,55	55,18	37 26,37	44,83
2.12.10 T2	4	140,7 82,55	54,97	35,95 27,77	45,03
13.1.11 T3	3	137,73 76,45	58,43	27,25	41,56
17.2.11 T4	3	126,46 71,14	68,69	25,73	31,32
25.3.11 T5	6	175,11 127,91 105,96 92,21	57,06	52,12 32,62	42,93
29.4.11 T6	4	157,13 94,97	49,19	51,05 27,19	50,81
24.5.11 T7	5	162,07 100 88,87	49,61	50,52 27,57	50,39
20.6.11 T8	6	162,07 117,27 100 87,57	54,42	50,52 27,57	45,59
29.7.11 T9	4	147,84 91,53	62,3	47,74 25	37,7
23.8.11 T10	4	147,84 95,67	56,31	25	23,53
27.9.11 T11	7	147,84 105,96 93,58 87,57 81,34	55,25	45,58 25	44,75
16.12.11 T12	7	246,16 139,52 98,54 86,92 79,56	67,75	44,53 24,12	32,24
26.1.12 T13	6	127,91 95,67 87,57 76,68	60,09	45,58 24,12	39,91
12.4.12 T14	5	120,71 86,28 74,22	54,05	43,01 23,49	45,95

Cão número 3 – Sushi

Data	Número total de bandas de proteínas	região A >60 kDa	Porcentagem (%)	região B < 60 kDa	Porcentagem (%)
3.3.11 T1	6		0	59,27 43,32 37,52 27,28 15,37 10,5	100
7.4.11 T2	6	60,05	23,33	45,88 37,53 27,28 15,37 10,43	76,67
17.5.11 T3	7		0	57,74 42,1 33,91 26,69 14,9 12,33 10,5	100
20.6.11 T4	7	60,84	21,09	44,58 36,2 26,69 15 12,59 10,65	78,91
26.7.11 T5	7		0	58,5 42,7 36,2 26,11 15,12 12,51 10,36	100
29.8.11 T6	8		0	59,27 35,42 26,69 22,55 14,9 12,25 10,43 8,16	100

8.11.11 T7	7		0	56,25 31,77 25 21,24 14,48 11,91 10	100
9.12.11 T8	9		0	53,38 38,08 29,76 24,36 20,88 18,27 14,18 11,66 9,79	100
30.1.12 T9	7		0	56,99 41,5 33,91 25,55 14,18 11,83 10,14	100
12.3.12 T10	5		0	56,25 33,18 14,38 11,99 10,14	100

Cão número 4 – Tootsie

Data	**Número total de bandas de proteínas**	**região A >60 kDa**	**Porcentagem (%)**	**região B < 60 kDa**	**Porcentagem (%)**
10.6.11 T1	9	406,16 106,76 69,51	31,92	56,75 46,88 42,55 38,21 23,62 20,57	68,07
19.7.11 T2	9	416,67 108,16 70,4	30,63	57,48 47,89 43,95 38,63 23,7 20,9	69,36

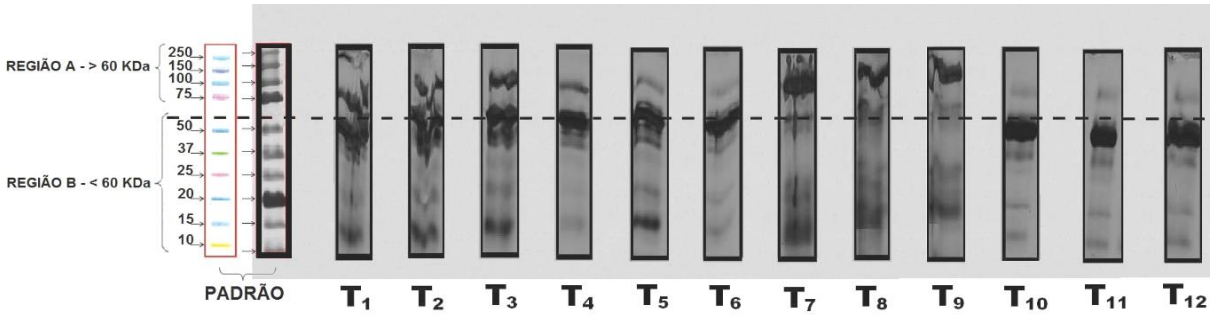
19.8.11 T3	7	438,5 112,49 71,29	39,57	58,21 48,94 43,95 20,44	60,43
14.10.11 T4	7	118,53 71,29	26,9	59,7 46,88 43,01 38,63 30,8	73,1
2.12.11 T5	6	116,99 72,2	41,7	58,95 43,01 23,62 20,13	58,3
13.1.12 T6	6	105,37 71,29	45,07	58,21 47,38 42,1 20,06	54,92
2.3.12 T7	5	438,5 109,59	36,22	53,27 40,76 20,06	63,78

Cão número 5 – Cacau

Data	**Número total de bandas de proteínas**	**região A >60 kDa**	**Porcentagem (%)**	**região B < 60 kDa**	**Porcentagem (%)**
1.8.11 T1	5	385,92 105,37	52,34	51,28 19,53 11,76	47,65

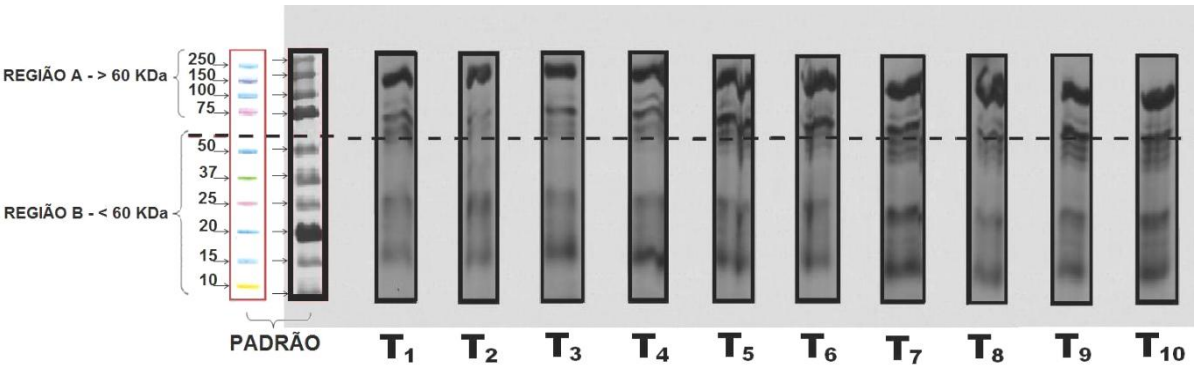
19.8.11 T2	6	395,92 105,37	42,48	54,64 42,1 19,84 12,5	57,52
22.9.11 T3	7	366,71 101,32	39,4	50 40,76 23,62 20,13 15,86	60,6
30.10.11 T4	4	378,03 100 64,75	77,33	55,91	22,67
5.12.11 T5	4	102,57 65,52	62,72	56,24 27,18	37,28
11.1.12 T6	6	107,9 74,12 66,29	51,43	57,24 37,65 25,94	48,57
8.2.12 T7	7	113,51 74,56 66,68	45,04	56,57 47,74 37,65 26,26	54,96

Figura 2 - Perfil eletroforético de bandas de proteínas urinárias do cão número 1 (Stephany) do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica), demonstrando as bandas de proteínas com diferentes pesos moleculares ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013



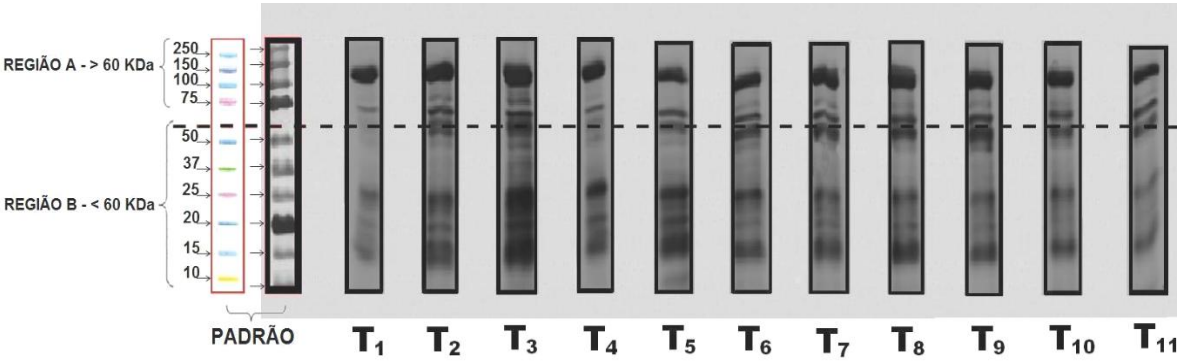
Fonte: Waki, M.F., 2013

Figura 3 - Perfil eletroforético de bandas de proteínas urinárias do cão número 2 (Mel) do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica, demonstrando as bandas de proteínas com diferentes pesos moleculares, observado ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013



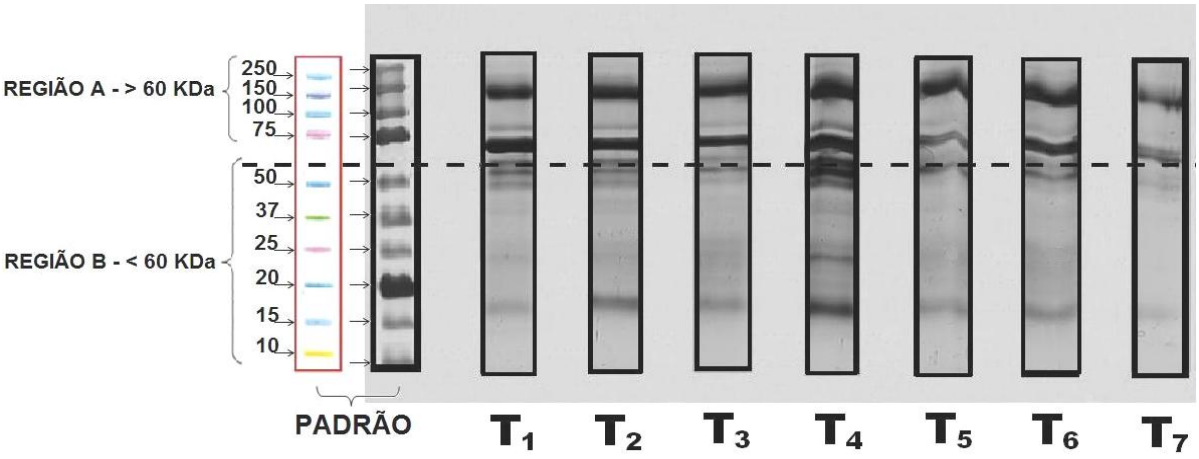
Fonte: Waki, M. F., 2013.

Figura 4 - Perfil eletroforético de bandas de proteínas urinárias do cão número 3 (Sushi) do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica), demonstrando as bandas de proteínas com diferentes pesos moleculares, observado ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013



Fonte: Waki, M.F., 2013.

Figura 5 - Perfil eletroforético de bandas de proteínas urinárias do cão número 4 (Tootsie) do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica), demonstrando as bandas de proteínas com diferentes pesos moleculares, observado ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013



Fonte: Waki, MF, 2013.

5.1.10 Variáveis do hemograma

5.1.10.1 Hematócrito

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais do hematócrito (%) estão apresentados na tabela 31 e no gráfico 16. O teste de normalidade Kolmogorov e Smirnov indicou que os valores apresentaram distribuição normal.

A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T8 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo (p = 0,9944). E ainda, na comparação dos valores do hematócrito (%) entre o grupo controle e os cães do Grupo 1 no momento T1 (p= 0,2147), no momento T8 (p= 0,7569) e entre os momentos T1 e T8 (p= 0,5322), constatou-se que não havia diferença significante (Tabela 32).

Tabela 31 - Valores individuais e estatística descritiva do hematócrito (%) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6	T7	T8
1	43	38,8	38	42	40	42	40	39
2	41	47	48	47	48	47	50	46
3	53	57	56	57	54	55	50	53
4	52	57	55	56	53	55	58	57
5	46	49	52	51	50	50	46	53
Média	47	49,76	49,8	50,6	49	49,8	48,8	49,6
DP	5,34	7,63	7,29	6,27	5,57	5,541	6,57	7,13
EPM	2,39	3,41	3,26	2,80	2,49	2,48	2,94	3,19
Mínimo	41	38,8	38	42	40	42	40	39
Máximo	53	57	56	57	54	55	58	57

Gráfico 16 - Perfis dos valores individuais do hematócrito (%) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

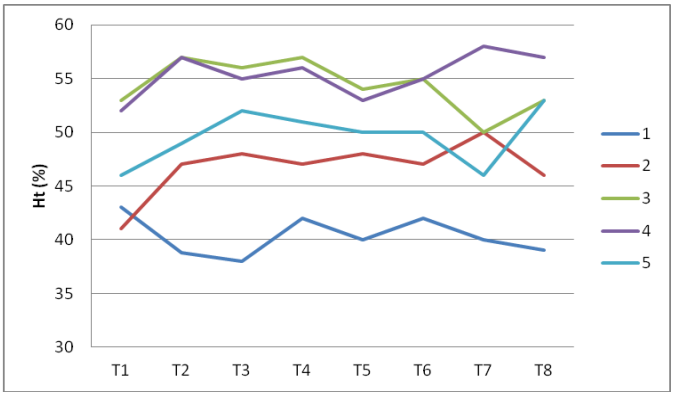


Tabela 32 – Comparação dos valores do hematócrito (%) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T8 e entre os tempos T1 e T8 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,2147 (teste t não pareado, corrigido com Welch)
Controle x T8	p = 0,7569 (teste t não pareado, corrigido com Welch)
T1 x T8	p = 0,5322 (teste t não pareado)

5.1.10.2 Hemácias

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais do número de hemácias (milh/mm^3) estão apresentados na tabela 33 e no gráfico 17. O teste de normalidade Kolmogorov e Smirnov indicou que os valores apresentaram distribuição normal.

A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T8 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo (p = 0,9863). E ainda, na comparação do número de hemácias (milh/mm^3) entre o grupo controle e os cães do Grupo 1 no momento T1 (p= 0,4235), no momento T8 (p= 0,6267) e entre os momentos T1 e T8 (p= 0,3410), constatou-se que não havia diferença significante (Tabela 34).

Tabela 33 - Valores individuais e estatística descritiva do número de hemácias (106/mm3) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
1	6,7	5,88	5,72	6,5	6,4	6,4	6,7	6,4
2	6,4	7,1	6,9	7,52	7,61	7,6	8,2	7,7
3	8	8,5	8,6	8,7	8,2	8,4	7,9	8,2
4	8,4	9,4	9,1	8,8	8,9	9,3	9,3	9,3
5	6,9	7,5	7,9	7,9	7,7	7,7	7,2	7,9
Média	7,28	7,67	7,64	7,88	7,76	7,88	7,86	7,9
DP	0,87	1,34	1,35	0,94	0,91	1,07	0,99	1,04
EPM	0,39	0,60	0,60	0,42	0,41	0,48	0,44	0,46
Mínimo	6,4	5,88	5,72	6,5	6,4	6,4	6,7	6,4
Máximo	8,4	9,4	9,1	8,8	8,9	9,3	9,3	9,3

Gráfico 17 - Perfis dos valores individuais do número de hemácias (106/mm3) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

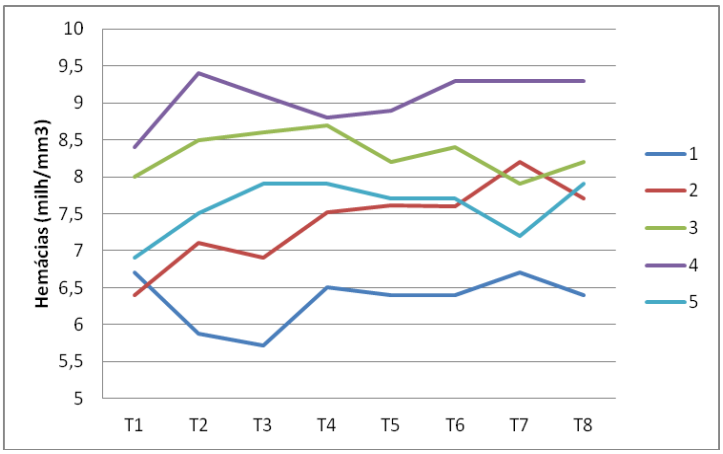


Tabela 34 – Comparação dos valores do número de hemácias (106/mm3) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T8 e entre os tempos T1 e T8 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,4235 (teste t não pareado, corrigido com Welch)
Controle x T8	p = 0,6267 (teste t não pareado, corrigido com Welch)
T1 x T8	p = 0,3410 (teste t não pareado, corrigido com Welch)

5.1.10.3 Hemoglobina

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais das concentrações de hemoglobina (g%) estão apresentados na tabela 35 e no gráfico 18. O teste de normalidade Kolmogorov e Smirnov indicou que os valores apresentaram distribuição normal.

A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T8 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo (p = 0,9949). Na comparação das concentrações de hemoglobina (g%) entre o grupo controle e os cães do Grupo 1 no momento T1 (p= 0,4244), no momento T8 (p= 0,9674) e entre os momentos T1 e T8 (p= 0,5839), verificou-se que não havia diferença significante (Tabela 36).

Tabela 35 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de hemoglobina (g%) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
1	14,2	13,2	13	14,3	13,5	13,5	13,5	12,6
2	13,8	16,3	16,6	16,7	16,8	16,8	17,3	16,3
3	19	19,9	19,9	20	19	18,8	16,7	17,9
4	18,3	19,5	18,4	19,2	18	19	19,9	19,6
5	15,5	16,4	18	17,5	17,4	17,2	16,3	19,1
Média	16,16	17,06	17,18	17,54	16,94	17,06	16,74	17,1
DP	2,37	2,73	2,61	2,24	2,09	2,21	2,29	2,82
EPM	1,06	1,22	1,17	1,0003	0,93	0,99	1,02	1,26
Mínimo	13,8	13,2	13	14,3	13,5	13,5	13,5	12,6
Máximo	19	19,9	19,9	20	19	19	19,9	19,6

Gráfico 18 - Perfis dos valores individuais das concentrações de hemoglobina (g%) dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

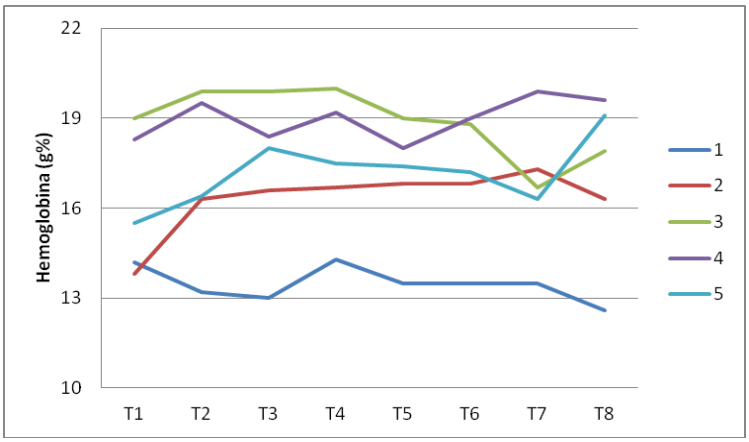


Tabela 36 – Comparação dos valores das concentrações de hemoglobina (g%) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T8 e entre os tempos T1 e T8 dos cães 1, 2, 3, 4 e 5 do Grupo 1 (Estágio 1 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,4244 (teste t não pareado, corrigido com Welch)
Controle x T8	p = 0,9674 (teste t não pareado, corrigido com Welch)
T1 x T8	p = 0,5839 (teste t não pareado)

5.2 RESULTADOS DO GRUPO 2

No quadro 4 estão identificados os cães que foram selecionados para compor o Grupo 2. Os cães eram de raças definidas com idade superior a 3 anos e com o tempo de acompanhamento variando de 6 a 14 meses. Também estão apresentadas no quadro as alterações de marcadores de lesão renal de cada um dos cães.

Quadro 4 – Cães de numero 6, 7, 8, 9 e 10 com doença renal crônica (DRC) pertencentes ao Grupo 2 – Estágio 2 da doença renal crônica – São Paulo – 2013

nº	**Animal**	**Prontuário HOVET FMVZ/USP**	**Definição racial ou não**	**Idade**	**Sexo**	**Período de acompanhamento**	**Marcador de lesão renal**
6	Thaila	194811	Poodle	10 anos	Fêmea	14 meses	Alteração na imagem ultrassonográfica dos rins (contornos irregulares e diminuição de tamanho e perda de definição corticomedular), isostenúria, cilindrúria e proteinúria
7	Lion	205274	Maltês	3 anos	Macho	12 meses	Alteração na imagem ultrassonográfica dos rins (contornos irregulares, perda de definição corticomedular e posteriormente cistos renais), isostenúria e cilindrúria.
8	Ralph	209030	Pinscher	10	Macho	12 meses	Alteração na

				anos			imagem ultrassonográfica dos rins (contornos irregulares, diminuição de tamanho, perda de definição córticomedular e cisto renal), isostenúria e proteinúria.
9	Dudu	160347	Pug	8 anos	Macho	12 meses	Alteração na imagem ultrassonográfica dos rins (contornos irregulares, diminuição de tamanho e perda de definição córticomedular) e isostenúria.
10	Sandy	154231	Boxer	7 anos	Fêmea	6 meses	Alteração na imagem ultrassonográfica dos rins (contornos irregulares, diminuição de tamanho, perda de definição córticomedular e ecogenicidade de cortical elevada) e isostenúria.

5.2.1 Ureia e creatinina sérica

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais de ureia (mg/dL) e creatinina sérica (mg/dL) estão apresentados na tabelas 37 e 38 e no gráfico 19 e 20, respectivamente. A análise estatística destas variáveis foi realizada até o momento T4 devido ao pequeno número de animais coletados nos demais tempos, entretanto, nas tabelas e gráficos ficam ilustradas coletas posteriores a este momento. O teste de normalidade Kolmogorov e Smirnov indicou que os valores apresentaram distribuição normal.

A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T4 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo, em relação às variáveis ureia e creatinina em que o valor de p era de 0,9465 e 0,2163, respectivamente. E ainda, na comparação dos valores de ureia sérica com o grupo controle, os cães do Grupo 2 no momento T1 (p= 0,0922), no momento T4 (p= 0,0995) e entre os momentos T1 e T4 (p= 0,9852) não apresentaram diferença significante (Tabela 39).

Já a comparação dos valores de creatinina sérica do grupo controle e os cães do Grupo 2 no momento T1 (p = 0,0044) e entre o grupo controle e o momento T4 (p= 0,0001) constatou-se a existência de diferença significante nos dois momentos, entretanto, entre os momentos T1 e T4 (p= 0,1025) observa-se que não houve diferença significante (Tabela 40).

Ainda, em relação aos valores de ureia e creatinina séricas foi possível verificar que os cães de número 7 e 8 apresentaram os valores mais elevados, principalmente de creatinina que alcançou valores maiores que 2,0 mg/dL nos momentos finais de observação, o que pode ser indicativo de progressão mais acelerada da DRC.

Tabela 37 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de ureia sérica (mg/dL) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica), segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9
6	123	118	189,1	145,2	166,7	151,7	129,9	102,4	152
7	80,9	51	83,4	69,9	86,9	154	98,5	94,6	129
8	129,2	122,5	110	110,8	117,3	143,6	148,4	118,5	258
9	53,8	55,4	32,8	41,6	32,2	42,1	47,3	34,4	26,6
10	26,1	38,9	58,1	42,8					
Média	82,6	77,16	94,68	82,06	100,8	122,85	106	87,47	141
DP	44,24	39,83	60,09	45,11	56,32	54,02	44,24	36,76	94,93
EPM	19,78	17,81	26,87	20,17	28,16	27,01	22,12	18,38	47,47
Mínimo	26,1	38,9	32,8	41,6	32,2	42,1	47,3	34,4	26,6
Máximo	129,2	122,5	189,1	145,2	166,7	154	148,4	118,5	258

Tabela 38 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de creatinina sérica (mg/dL) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica), segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	t 1	t2	t 3	t 4	t5	t6	t7	t8	t9	t10	t11
6	1	1,4	1,4	1,68	1,7	1,6	1,8	1,2	1,8	2	1,8
7	1,5	1,6	1,65	2	1,6	2,1	1,7	1,8	1,8	2,2	2,1
8	1,4	2,2	1,6	1,8	1,9	2,2	1,8	2,2	2,7	2,4	3,2
9	1,7	2	1,5	1,5	1,5	1,2	1,6	1,6	1,6		
10	1,5	1,7	2,1	1,5							
Média	1,42	1,78	1,65	1,70	1,67	1,77	1,725	1,7	1,98	2,2	2,37
DP	0,26	0,32	0,27	0,21	0,17	0,46	0,10	0,42	0,49	0,20	0,74
EPM	0,12	0,14	0,12	0,09	0,09	0,23	0,05	0,21	0,25	0,12	0,43
Mínimo	1	1,4	1,4	1,5	1,5	1,2	1,6	1,2	1,6	2	1,8
Máximo	1,7	2,2	2,1	2	1,9	2,2	1,8	2,2	2,7	2,4	3,2

Gráfico 19 - Perfis dos valores individuais das concentrações de ureia sérica (mg/dL) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

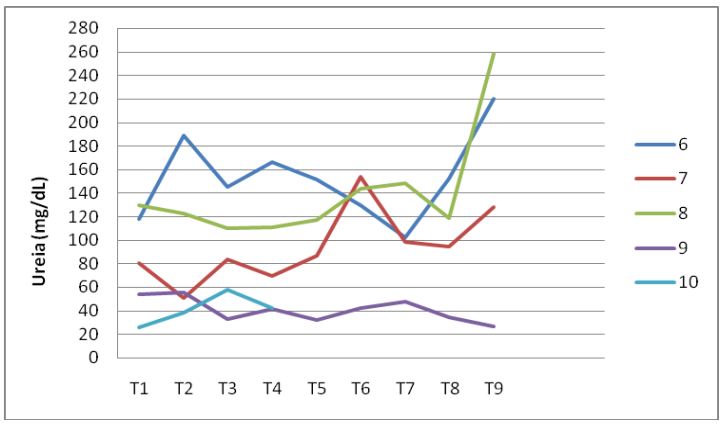


Gráfico 20 - Perfis dos valores individuais das concentrações de creatinina sérica (mg/dL) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

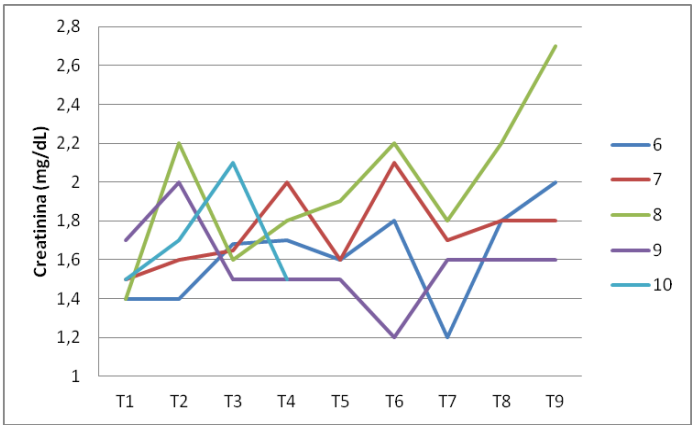


Tabela 39 – Comparação dos valores das concentrações de ureia sérica (mg/dL) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T4 e entre os tempos T1 e T4 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,0922 (Teste t não pareado e corrigido por Welch)
Controle x T4	p = 0,0995 (Teste t não pareado e corrigido por Welch)
T1 x T4	p = 0, 9852 (Teste t não pareado)

Tabela 40 – Comparação dos valores das concentrações de creatinina sérica (mg/dL) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T4 e entre os tempos T1 e T4 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,0044 (Teste t não pareado)
Controle x T4	p = 0,0001 (Teste t não pareado)
T1 x T4	p = 0,1025 (Teste t não pareado)

5.2.2 Cistatina c sérica

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais da cistatina C sérica (mg/L) estão apresentados na t41 e no gráfico 21.

O teste de normalidade Kolmogorov e Smirnov indicou que os valores apresentaram distribuição normal nos momentos T1 e T2; nos demais tempos subsequentes, devido ao pequeno número de animais, não foi possível realizar análise estatística, no entanto, a tabela 41 e o gráfico 21 ilustram os tempos subsequentes.

A comparação entre os tempos T1 e T2 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo (p = 0,6374). Contudo, na comparação dos valores da cistatina C sérica entre o grupo controle, e os cães do Grupo 2 no momento T1 (p= 0,0003) constatou-se presença de diferença significante, já no momento T2 (p= 0,1180) constatou-se que não havia diferença significante (Tabela 42). No entanto, ao avaliar os cães do Grupo 2 individualmente, foi possível constatar que os cães de número 7 e 8, além de apresentarem creatinina sérica mais elevada, apresentaram valores séricos de cistatina C maiores que o restante dos cães do grupo, evidenciando mais uma vez uma maior perda de função renal. Entretanto, foi realizado a análise de correlação entre a cistina C e a creatinina sérica dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 e não foi observado correlação significante entre estas duas variáveis (r=0,045; p=0,849).

Tabela 41 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações da cistatina C sérica (mg/L) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica), segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T1	T2	T3	T4	T5
6	0,29	0,25	0,1	0,33	0,35
7	0,42	0,44	0,26	0,19	0,39
8	0,3	0,3	0,35	0,36	0,35
9	0,25	0,27	0,19		
10	0,28	0,14			
Média	0,31	0,28	0,22	0,29	0,36
DP	0,07	0,11	0,11	0,09	0,02
EPM	0,03	0,05	0,05	0,05	0,01
Mínimo	0,25	0,14	0,1	0,19	0,35
Máximo	0,42	0,44	0,35	0,36	0,39

Gráfico 21 - Perfis dos valores individuais das concentrações da cistatina C sérica (mg/L) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

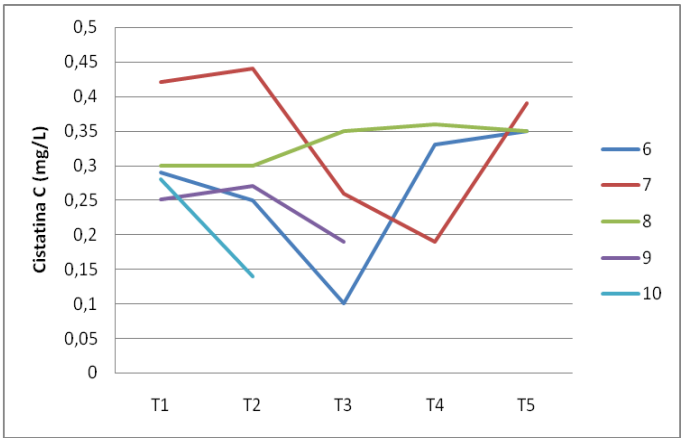


Tabela 42 – Comparação dos valores das concentrações da cistatina C sérica (mg/L) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T2 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,0003 (Teste t não pareado)
Controle x T2	p = 0,1180 (Teste t não pareado corrigido por Welch)

5.2.3 Fósforo e cálcio total sérico

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais de fósforo (mg/dL) e cálcio total sérico (mg/dL) estão apresentados na tabelas 43 e 44 e nos gráficos 22 e 23, respectivamente.

O teste de normalidade Kolmogorov e Smirnov indicou que os valores apresentam distribuição normal. Nas tabelas e gráficos referidos foram ilustrados dados numéricos até o momento T6 de acompanhamento; entretanto, a análise estatística não pode ser realizada até este momento, devido ao pequeno número de animais nos tempos subsequentes a T4.

A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T4 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo, em relação às variáveis fósforo e cálcio total sérico, e o valor de p era de 0,1047 e 0,8279, respectivamente. Ainda, na comparação dos valores de fósforo sérico entre o grupo controle, e os cães do Grupo 2 no momento T1 (p = 0,1864); entre o grupo controle e o momento T4 (p = 0,0612) e entre os momentos T1 e T4 (p = 0,0424), não houve diferença significante (Tabela 45).

Em relação à comparação dos valores de cálcio total sérico com grupo controle, e os cães do Grupo 2 no momento T1 (p= 0,5322), no momento T4 (p= 0,9138) como também entre os momentos T1 e T4 (p= 0,6904), não houve diferença significante (Tabela 46).

Tabela 43 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de fósforo sérico (mg/dL) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	t 1	t2	t 3	t 4	t5	t6
6	2,4	4,2	3,4	4,2	4,7	3,9
7	3,7	3,8	4,1	4,7	3,1	4,1
8	1,6	2,5	2,1	3	1,7	3,9
9	3,6	3,6	3,1	4	3,6	3,1
10	2	3,1	4	3,9		
Média	2,66	3,44	3,34	3,96	3,27	3,75
DP	0,95	0,66	0,81	0,62	1,24	0,44
EPM	0,42	0,29	0,36	0,28	0,62	0,22
Mínimo	1,6	2,5	2,1	3	1,7	3,1
Máximo	3,7	4,2	4,1	4,7	4,7	4,1

Tabela 44 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de cálcio total sérico (mg/dL) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6
6	9,4	9,7	9,3	8,9	9,6	10,2
7	10,9	10,8	11,9	11,6	12	14,9
8	10,1	9,5	10,7	10,9	10,8	10,7
9	11,5	11,1	11	10,1	9,9	9,1
10	10,8	8,5	8,7	10		
Média	10,54	9,92	10,32	10,3	10,58	11,22
DP	0,81	1,05	1,30	1,02	1,08	2,54
EPM	0,36	0,47	0,58	0,45	0,54	1,27
Mínimo	9,4	8,5	8,7	8,9	9,6	9,1
Máximo	11,5	11,1	11,9	11,6	12	14,9

Gráfico 22 - Perfis dos valores individuais das concentrações de fósforo sérico (mg/dL) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Gráfico 23 - Perfis dos valores individuais das concentrações de cálcio total sérico (mg/dL) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

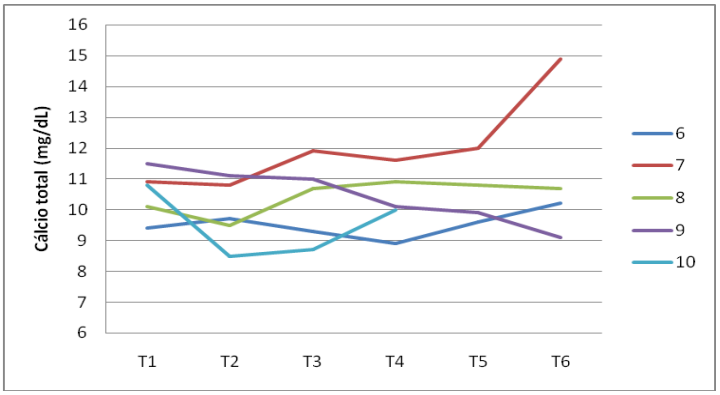


Tabela 45 – Comparação dos valores das concentrações de fósforo sérico (mg/dL) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T4 e entre os momentos T1 e T4 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,1864 (Teste t não pareado e corrigido por Welch)
Controle x T4	p = 0,0612 (Teste t não pareado)
T1 x T4	p = 0,0424 (Teste t não pareado e corrigido por Welch)

Tabela 46 – Comparação dos valores das concentrações de cálcio total sérico (mg/dL) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T4 e entre os momentos T1 e T4 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,5322 (Teste t não pareado e corrigido por Welch)
Controle x T4	p = 0,9138 (Teste t não pareado)
T1 x T4	p = 0,6904 (Teste t não pareado)

5.2.4 Sódio e potássio sérico

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais de sódio (mEq/L) e potássio sérico (mEq/L) estão apresentados na tabelas 47 e 48 e nos gráficos 24 e 25, respectivamente. Nas tabelas e gráficos referidos foram ilustrados dados numéricos até o momento T6 de acompanhamento; entretanto, a análise estatística não pode ser realizada até este momento, devido ao pequeno número de animais nos tempos subsequentes a T4. O teste de normalidade Kolmogorov e Smirnov indicou que os valores apresentam distribuição normal.

A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T4 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo, em relação às variáveis sódio e potássio sérico, em que os valores de p eram de 0,7134 e 0,8298, respectivamente. E na comparação dos valores de sódio sérico entre o grupo controle, e os cães do Grupo 2 no momento T1 (p = 0,8072), no momento T4 (p = 0,5667) e entre os momentos T1 e T4 (p = 0,6642), não houve diferença significante (Tabela 49).

Ainda, a comparação dos valores de potássio sérico com o grupo controle, e os cães do Grupo 2 no momento T1 (p= 0,5264), no momento T4 (p= 0,0626) como também entre os momentos T1 e T4 (p= 0,4987), não houve diferença significante (Tabela 50).

Tabela 47 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de sódio sérico (mEq/L) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T1	T2	T3	T4	T5	T6
6	148	148,4	146,7	140,2	148,9	152,9
7	146,2	145,7	151,1	159	164,4	152,9
8	142,6	150,3	150,9	151,6	158,6	166,7
9	150,1	143	153,5	145,3	144	150,2
10	150,7	147,3	146,7	149,5		
Média	147,5	146,9	149,8	149,12	154	155,68
DP	3,28	2,77	2,99	7,04	9,23	7,46
EPM	1,47	1,24	1,34	3,15	4,61	3,73
Mínimo	142,6	143	146,7	140,2	144	150,2
Máximo	150,7	150,3	153,5	159	164,4	166,7

Tabela 48 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de potássio sérico (mEq/L) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6	T7	T8	T9
6	4,1	4,09	4,3	3,86	4,3	5,1	5,7	3,95	4,24
7	4,88	5,27	4,7	4,9	4,8	5,2	4,37	4,44	5,5
8	3,52	4,15	5,3	4,5	4,8	3,9	3,4	3,99	4,54
9	4,6	4,7	4,6	5	4,26	4,51	4,96	5	
10	4,5	4,14	4,07	4,44					
Média	4,32	4,47	4,59	4,54	4,54	4,68	4,61	4,34	4,76
DP	0,53	0,51	0,47	0,45	0,30	0,60	0,97	0,49	0,66
EPM	0,24	0,23	0,21	0,20	0,15	0,30	0,49	0,24	0,38
Mínimo	3,52	4,09	4,07	3,86	4,26	3,9	3,4	3,95	4,24
Máximo	4,88	5,27	5,3	5	4,8	5,2	5,7	5	5,5

Gráfico 24 - Perfis dos valores individuais das concentrações de sódio sérico (mEq/L) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

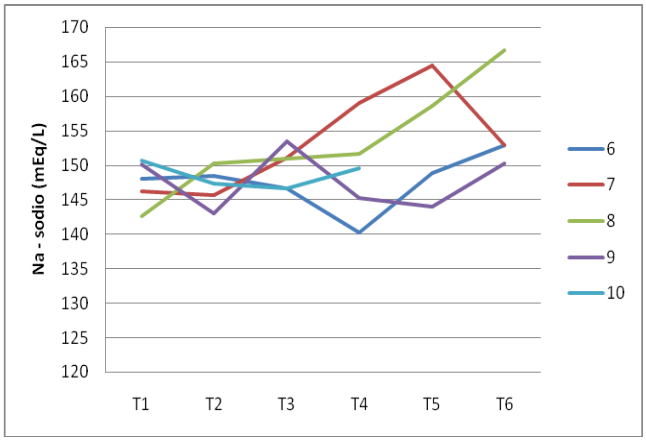


Gráfico 25 - Perfis dos valores individuais das concentrações de potássio sérico (mEq/L) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

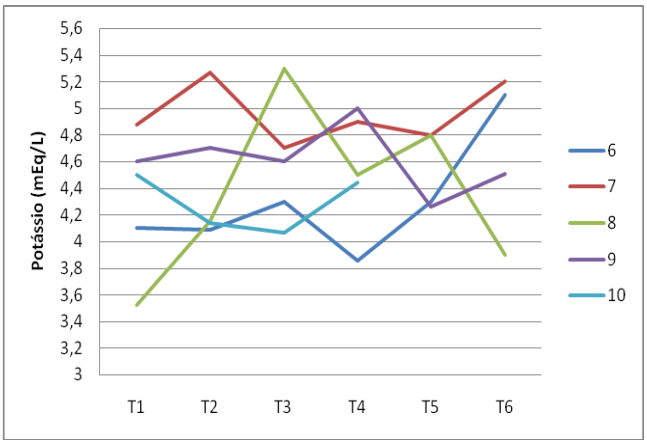


Tabela 49 – Comparação dos valores das concentrações de sódio sérico (mEq/L) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T4 e entre os momentos T1 e T4 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,8072 (Teste t não pareado)
Controle x T4	p = 0,5667 (Teste t não pareado e corrigido por Welch)
T1 x T4	p = 0,6642 (Teste t não pareado e corrigido por Welch)

Tabela 50 – Comparação dos valores das concentrações de potássio sérico (mEq/L) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T4 e entre os momentos T1 e T4 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,5264 (Teste t não pareado e corrigido por Welch)
Controle x T4	p = 0,0626 (Teste t não pareado)
T1 x T4	p = 0,4987 (Teste t não pareado)

5.2.5 Pressão arterial sistólica

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais da pressão arterial sistólica (mmHg) estão apresentados na tabela 51 e no gráfico 26.

O teste de normalidade Kolmogorov e Smirnov indicou que os valores apresentaram distribuição normal até o momento T5, nos momentos subsequentes, devido ao pequeno número de animais, não foi possível realizar análise estatística.

A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T5 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo (p = 0,7376). E ainda na comparação dos valores da pressão arterial sistêmica sistólica entre o grupo controle, e os cães do Grupo 2 no momento T1 (p= 0,9847), no momento T5 (p= 0,7567) e entre os momentos T1 e T5 (p= 0,7337) constatou-se que não havia diferença significante (Tabela 52).

Tabela 51 - Valores individuais e estatística descritiva de pressão arterial sistólica (mmHg) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6
6	126,6	139	130	132,33	150	150
7	129	136,7	146,7	153	135,3	146,66
8	133,7	119,3	133,3	146,33	118,3	122,33
9	138,7	142,3	112	166	124,3	137,66
10	127,7	132,3	137	110	138,3	
Média	131,1	133,9	131,8	141,53	133,3	139,16
DP	5,00	8,95	12,70	21,40	12,38	12,37
EPM	2,24	4,00	5,68	9,57	5,54	6,19
Mínimo	126,6	119,3	112	110	118,3	122,33
Máximo	138,7	142,3	146,7	166	150	150

Gráfico 26 - Perfis dos valores individuais de pressão arterial sistólica (mmHg) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

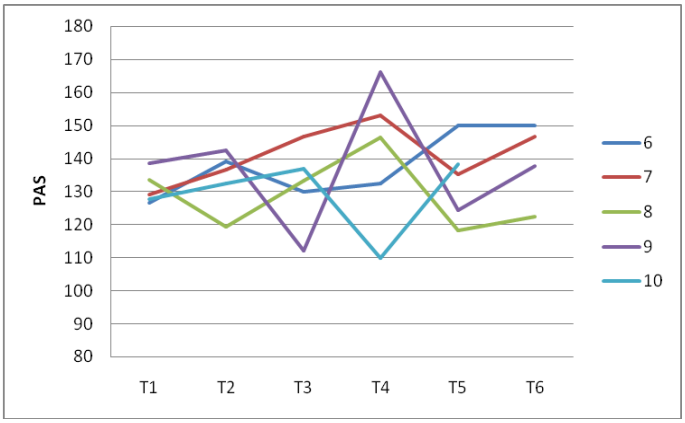


Tabela 52 – Comparação dos valores de pressão arterial sistólica (mmHg) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T5 e entre os momentos T1 e T5 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,9847 (Teste t não pareado, corrigido com Welch)
Controle x T5	p = 0,7567 (Teste t não pareado, corrigido com Welch)
T1 x T5	p = 0,7337 (Teste t não pareado, corrigido com Welch)

5.2.6 Triglicérides, colesterol e albumina sérico

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais de triglicérides (mg/dL), colesterol sérico (mg/dL) e albumina sérica (g/dL) estão apresentados na tabelas 53, 54 e 55 e nos gráficos 27, 28 e 29, respectivamente.

O teste de normalidade Kolmogorov e Smirnov indicou que os valores apresentam distribuição normal até o momento T4; nos demais momentos não foi possível realizar análise estatística devido ao pequeno número de animais; entretanto os gráficos e tabelas ilustram os dados até o momento T6. Os valores individuais estão apresentados nas tabelas 53, 54 e 55, como também a média, o desvio padrão da média, o erro padrão da média e os valores mínimo e máximo.

A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T4 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo, em relação às variáveis triglicérides,

colesterol e albumina sérica em que os valores de p foram de 0,6861, 0,9942 e 0,9905, respectivamente. Ademais, na comparação dos valores de triglicérides sérico entre o grupo controle, e os cães do Grupo 2 no momento T1 (p = 0,9991), no momento T4 (p = 0,8453) e entre os momentos T1 e T4 (p = 0,8176), não houve diferença significante (Tabela 56).

Em relação à comparação dos valores de colesterol sérico com o grupo controle, e os cães do Grupo 2 no momento T1 (p= 0,6451), no momento T4 (p= 0,6418) como também entre os momentos T1 e T4 (p= 0,9723), não houve diferença significante (Tabela 57). E em relação à comparação dos valores de albumina sérica dos cães do Grupo 2 e o grupo controle no momento T1 (p= 0,0212) foi constatado diferença significante, já no momento T4 (p= 0,0535) e entre os momentos T1 e T4 (p= 0,9999) não foi observado diferença significante (Tabela 58).

Tabela 53 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de triglicérides sérico (mg/dL) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6
6	76,7	66,2	54,4	79,3	92,6	75,7
7	63	86,1	63,4	60,9	43	59,9
8	62,4	46,1	58,1	42,3	61,8	47,5
9	46,2	39,4	51,9	53,9	44,4	38,5
10	78	50,1	50,8	78,9		
Média	65,26	57,58	55,72	63,06	60,45	55,4
DP	12,94	18,75	5,13	16,08	23,08	16,13
EPM	5,79	8,38	2,29	7,19	11,54	8,06
Mínimo	46,2	39,4	50,8	42,3	43	38,5
Máximo	78	86,1	63,4	79,3	92,6	75,7

Tabela 54 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de colesterol sérico (mg/dL) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6
6	213,2	294,6	261,7	267	291,4	268,9
7	226,8	247,9	222,5	284,6	296,6	265,1
8	247,1	202,2	234,3	181,5	247,1	202,2
9	143,9	99,4	209,6	139,8	133,4	135
10	241,1	237,8	181,7	193,3		
Média	214,4	216,4	222	213,24	242,1	217,8
DP	41,56	73,24	29,60	60,79	75,81	63,11
EPM	18,58	32,75	13,24	27,19	37,90	31,55
Mínimo	143,9	99,4	181,7	139,8	133,4	135
Máximo	247,1	294,6	261,7	284,6	296,6	268,9

Tabela 55 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de albumina sérica (g/dL) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11
6	2,5	2,4	2,4	2,1	2,1	1,9	2,3	2,3	2,6	2,4	2,2
7	3,2	3,1	3,2	3,3	3,2	3,3	3,3	3,1	3,5	3,1	3,2
8	2,4	2,4	2,7	2,8	2,9	2,6	2,7	2,9	3	2,81	2,5
9	3,1	3,3	3,1	3,2	3,4	3,2	3	3,1			
10	3,1	3	3,2	2,9							
Média	2,86	2,84	2,92	2,86	2,9	2,75	2,82	2,85	3,03	2,77	2,63
DP	0,38	0,42	0,36	0,47	0,57	0,65	0,43	0,38	0,45	0,35	0,51
EPM	0,17	0,19	0,16	0,21	0,29	0,32	0,21	0,19	0,26	0,20	0,30
Mínimo	2,4	2,4	2,4	2,1	2,1	1,9	2,3	2,3	2,6	2,4	2,2
Máximo	3,2	3,3	3,2	3,3	3,4	3,3	3,3	3,1	3,5	3,1	3,2

Gráfico 27 - Perfis dos valores individuais das concentrações de triglicérides sérico (mg/ dL) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

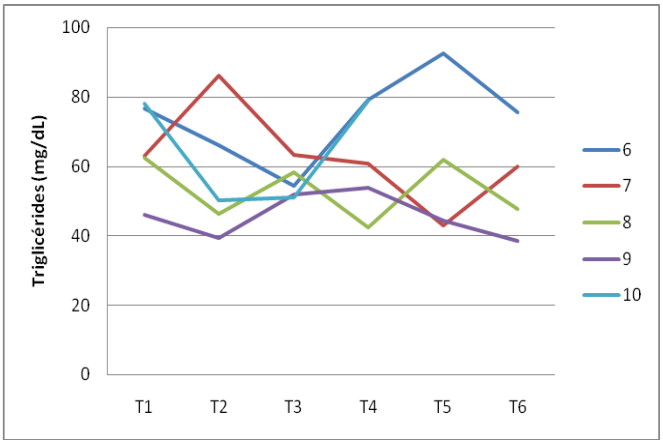


Gráfico 28 - Perfis dos valores individuais das concentrações de colesterol sérico (mg/ dL) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Gráfico 29 - Perfis dos valores individuais das concentrações de albumina sérica (g/ dL) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

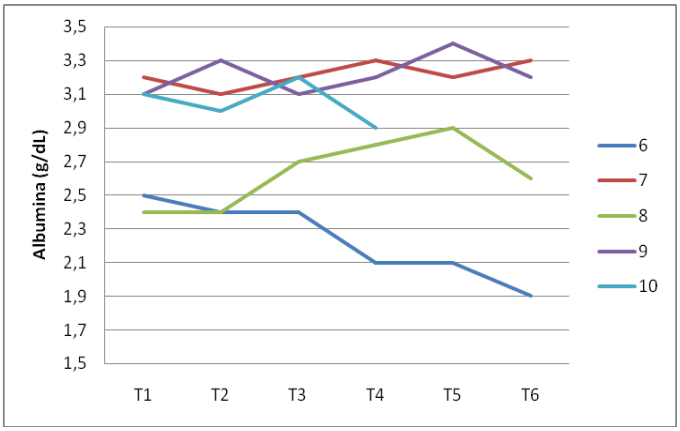


Tabela 56 – Comparação dos valores das concentrações de triglicérides sérico (mg/dL) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T4 e entre os momentos T1 e T4 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,9991 (Teste t não pareado e corrigido por Welch)
Controle x T4	p = 0,8453 (Teste t não pareado e corrigido por Welch)
T1 x T4	p = 0,8176 (Teste t não pareado)

Tabela 57 – Comparação dos valores das concentrações de colesterol sérico (mg/dL) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T4 e entre os momentos T1 e T4 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,6451 (Teste t não pareado)
Controle x T4	p = 0,6418 (Teste t não pareado)
T1 x T4	p = 0,9723 (Teste t não pareado)

Tabela 58 – Comparação dos valores das concentrações de albumina sérica (g/dL) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T4 e entre os momentos T1 e T4 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,0212 (Teste t não pareado e corrigido por Welch)
Controle x T4	p = 0,0535 (Teste t não pareado e corrigido por Welch)
T1 x T4	p = 0,9999 (Teste t não pareado)

5.2.7 Razão proteína:creatinina urinária (RPC)

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais da razão proteína: creatinina urinária (RPC) estão apresentados na tabela 59 e no gráfico 30, em que foi possível observar valores até o tempo T7, no entanto, devido ao pequeno número de animais a estatística foi realizada até T5.

A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T5 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo (p = 0,9970). E ainda na comparação dos valores da razão proteína: creatinina urinária (RPC) entre o grupo controle, e os cães do Grupo 2 no momento T1 (p= 0,2977), no momento T5 (p= 0,3201) e entre os momentos T1 e T5 (p= 0,7597) constatou-se que não havia diferença significante (Tabela 60). Ademais, em relação à RPC foi possível observar que os cães de número 6 e 8 evidenciaram durante todo o tempo de observação valores de RPC bem mais elevados que os demais cães do grupo, sendo esta elevação mais marcante no cão 6, ainda foi possível verificar que estes foram animais que evoluíram mais rápido que os demais em relação a apresentação de manifestações clínicas e consequentemente evolução da DRC.

Tabela 59 - Valores individuais e estatística descritiva da razão proteína: creatinina urinária (RPC) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6	T7
6	5,13	6,4	8,16	7,33	7,98	7,48	9,12
7	0,11	0,08	0,103	0,047	0,13	0,19	0,13
8	1,01	1,1	0,87	1,85	1,22	0,69	0,61
9	0,21	0,15	0,075	0,0877	0,07	0,12	
10	0,06	0,03	0,3	0,03	0,026		
Média	1,30	1,55	1,90	1,87	1,89	2,12	3,29
DP	2,17	2,75	3,51	3,15	3,44	3,58	5,06
EPM	0,97	1,23	1,57	1,41	1,54	1,79	2,92
Mínimo	0,06	0,03	0,07	0,03	0,03	0,12	0,13
Máximo	5,13	6,4	8,16	7,33	7,98	7,48	9,12

Gráfico 30 - Perfis dos valores individuais da razão proteína: creatinina urinária (RPC) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

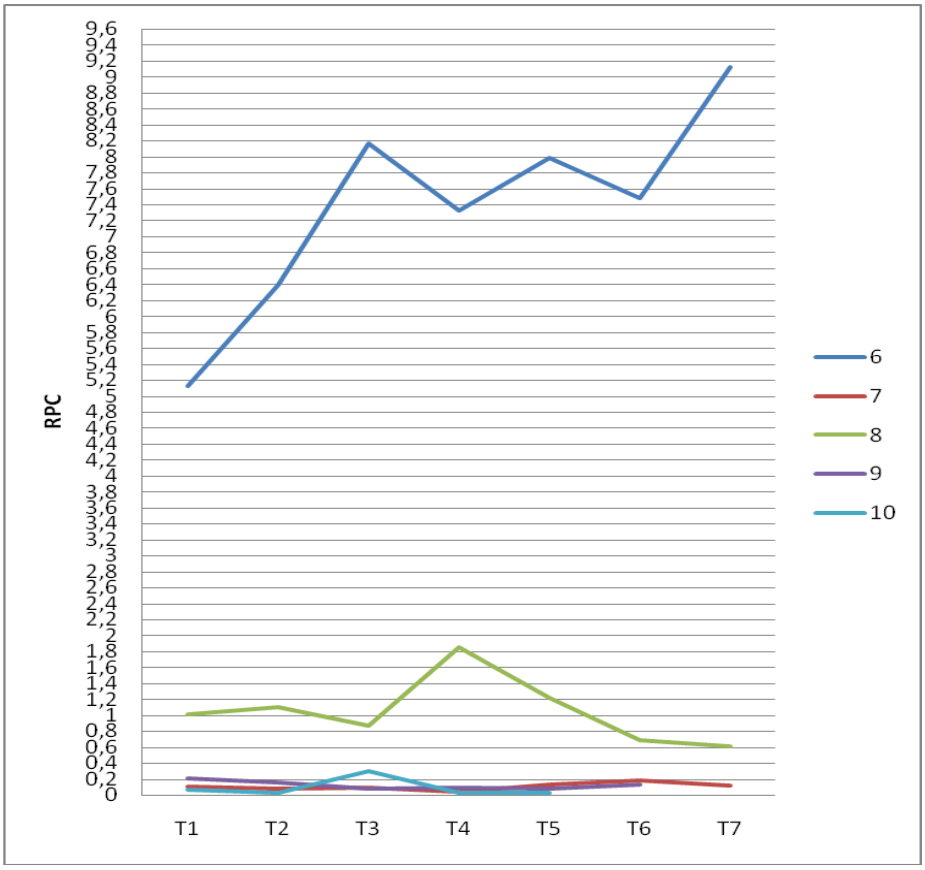


Tabela 60 – Comparação dos valores da razão proteína: creatinina urinária (RPC) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T5 e entre os momentos T1 e T5 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,2977 (Teste t não pareado, corrigido com Welch)
Controle x T5	p = 0,3201 (Teste t não pareado, corrigido com Welch)
T1 x T5	p = 0,7597 (Teste t não pareado, corrigido com Welch)

5.2.8 Razão albumina:creatinina urinária (RAC)

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais da razão albumina: creatinina urinária (RAC) estão apresentados na tabela 61 e no gráfico 31, em que foi possível observar valores até o tempo T7, no entanto, devido ao pequeno número de animais a estatística foi realizada até T5. O teste de normalidade Kolmogorov e Smirnov indicou que os valores apresentaram distribuição normal.

A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T5 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo (p = 0,9463). Entretanto, na comparação dos valores da razão albumina: creatinina urinária (RAC) entre o grupo controle, e os cães do Grupo 2 no momento T1 (p= 0,0465) constatou-se que houve diferença significante, porém entre T5 e o grupo controle (p= 0,0700) e entre os momentos T1 e T5 (p= 0,6960) constatou-se que não houve diferença significante (Tabela 62). Como citado anteriormente, os cães 6 e 8 apresentaram valores de RPC elevados, no entanto em relação a RAC, foi possível observar que o cão número 6 apresentou microalbuminúria, mas não macro, já o cão número 8 apresentou RAC dentro dos valores de normalidade, na maioria dos momentos observados, apenas apresentando microalbuminúria pontual em T5 (RAC= 0,054).

Tabela 61 - Valores individuais e estatística descritiva da razão albumina: creatinina urinária (RAC) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6	T7
6	0,050	0,064	0,117	0,147	0,032	0,115	0,059
7	0,0003	0,0004	0,0004	0	0,0006	0,0007	0,0004
8	0,007	0,005	0,005	0,007	0,054	0,003	0,005
9	0,0004	0,0002	0	0,0001	0,0001	0,0004	
10	0,0001	0,00005	0	0	0,00003		
Média	0,011	0,014	0,024	0,031	0,017	0,030	0,021
DP	0,02	0,03	0,05	0,06	0,02	0,06	0,03
EPM	0,01	0,01	0,02	0,03	0,01	0,03	0,02
Mínimo	0,0001	0,00005	0	0	0,00003	0,0004	0,0004
Máximo	0,0450	0,064	0,117	0,147	0,054	0,115	0,059

Gráfico 31 - Perfis dos valores individuais da razão albumina: creatinina urinária (RAC) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

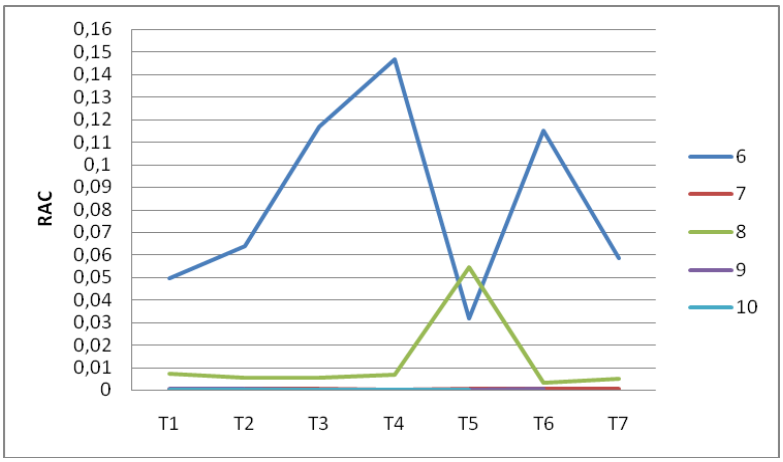


Tabela 62 – Comparação dos valores da razão albumina: creatinina urinária (RAC) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T5 e entre os momentos T1 e T5 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,0465 (Mann-Whitney)
Controle x T5	p = 0,0700 (Mann-Whitney)
T1 x T5	p = 0,6960 (Teste t não pareado)

5.2.9 Eletroforese de proteínas urinárias

5.2.9.1 Razão proteína:creatinina urinária da região A (PM > 60 kDa)

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais da razão proteína: creatinina urinária da região A (RPCa) estão apresentados na tabela 63 e no gráfico 32, em que é possível observar valores até o tempo T7, no entanto, devido ao pequeno número de animais a estatística foi realizada até T5.

A análise de variância não paramétrica (Kruskal-Wallis) avaliada entre os tempos T1 a T5 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo (p = 0,9399). E ainda na comparação dos valores da razão proteína: creatinina urinária da região A (RPCa) entre o grupo controle (Quadro 2), e os cães do Grupo 2 no momento T1 (p= 0,4469), no momento T5 (p= 0,7660) e entre os momentos T1 e T5 (p= 0,7110) constatou-se que não houve diferença significante (Tabela 64). Entretanto, observou-se uma variação gradativa da quantidade de proteínas ao longo do curso da doença e no perfil eletroforético das proteínas urinárias, foi possível observar que, no geral, houve uma variação no número de bandas da região A ao longo dos tempos de observação nos animais do Grupo 2 (Quadro 5). O que também pode ser observado na figura 6. E ainda, em relação à RPCa, o cão de número 6 que apresentou RPC> 2,0 não evidenciou bandas de proteínas na região A, o que descorda um pouco de dados descritos em literatura.

Tabela 63 - Valores individuais e estatística descritiva da razão proteína: creatinina urinária região A (RPCa) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6	T7
6	0	0	0	0	0	0	0
7	0,08	0,053	0,044	0,027	0,063	0,096	0,049
8	0	0,13	0,082	0,3	0,12	0,15	0,05
9	0,08	0,09	0,044	0,051	0,052	0,09	
10	0,029	0,013	0,013	0,007	0,008		
Média	0,038	0,057	0,037	0,077	0,049	0,084	0,033
DP	0,04	0,05	0,03	0,13	0,05	0,06	0,03
EPM	0,02	0,02	0,01	0,06	0,02	0,03	0,01
Mínimo	0	0	0	0	0	0	0
Máximo	0,08	0,13	0,082	0,3	0,12	0,15	0,05

Gráfico 32 - Perfis dos valores individuais da razão proteína: creatinina urinária da região A (RPCa) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

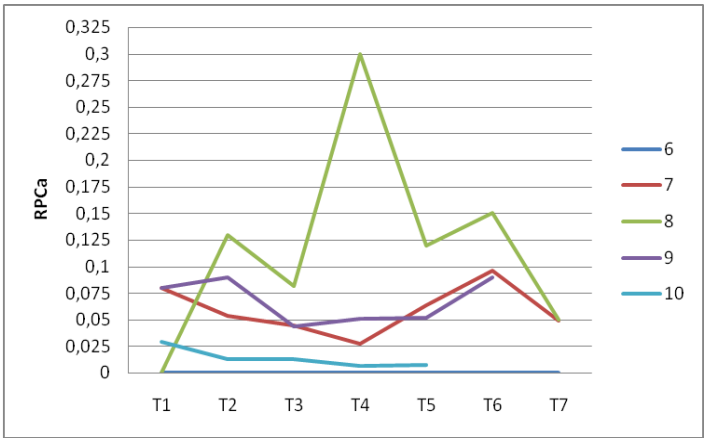


Tabela 64 – Comparação dos valores da razão proteína: creatinina urinária da região A (RPCa) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T5 e entre os momentos T1 e T5 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,4469 (Teste t não pareado)
Controle x T5	p = 0,7660 (Teste t não pareado)
T1 x T5	p = 0,7110 (Teste t não pareado)

5.2.9.2 Razão proteína:creatinina urinária da região B (PM < 60 kDa)

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais da razão proteína: creatinina urinária da região B (RPCb) estão apresentados na tabela 65 e no gráfico 33, em que se constata o período de observação até o tempo T7, no entanto, devido ao pequeno número de animais a estatística foi realizada até T5.

A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T5 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo (p = 0,9977). E ainda na comparação dos valores da razão proteína: creatinina urinária da região B (RPCb) entre o grupo controle (Quadro 2), e os cães do Grupo 2 no momento T1 (p= 0,2954), no momento T5 (p= 0,3205) e entre os momentos T1 e T5 (p= 0,7657) constatou-se que não houve diferença significante (Tabela 66). Entretanto, observa-se uma variação gradativa da quantidade de proteínas ao longo do curso da doença e no perfil eletroforético das proteínas urinárias, foi possível observar que no geral houve uma variação no número de bandas da região B ao longo dos tempos de observação nos animais do Grupo 2 (Quadro 5). O que também pode ser observado na figura 6.

Tabela 65 - Valores individuais e estatística descritiva da razão proteína: creatinina urinária região B (RPCb) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6	T7
6	5,13	6,4	8,16	7,33	7,98	7,48	9,12
7	0,027	0,026	0,059	0,02	0,071	0,068	0,081
8	1,012	0,97	0,79	1,55	1,1	0,54	0,56
9	0,13	0,061	0,031	0,036	0,021	0,027	
10	0,03	0,018	0,017	0,02	0,018		
Média	1,27	1,49	1,81	1,80	1,84	2,03	3,25
DP	2,20	2,77	3,56	3,17	3,46	3,64	5,09
EPM	0,98	1,24	1,59	1,42	1,55	1,82	2,94
Mínimo	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,08
Máximo	5,13	6,4	8,16	7,33	7,98	7,48	9,12

Gráfico 33 - Perfis dos valores individuais da razão proteína: creatinina urinária da região B (RPCb) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

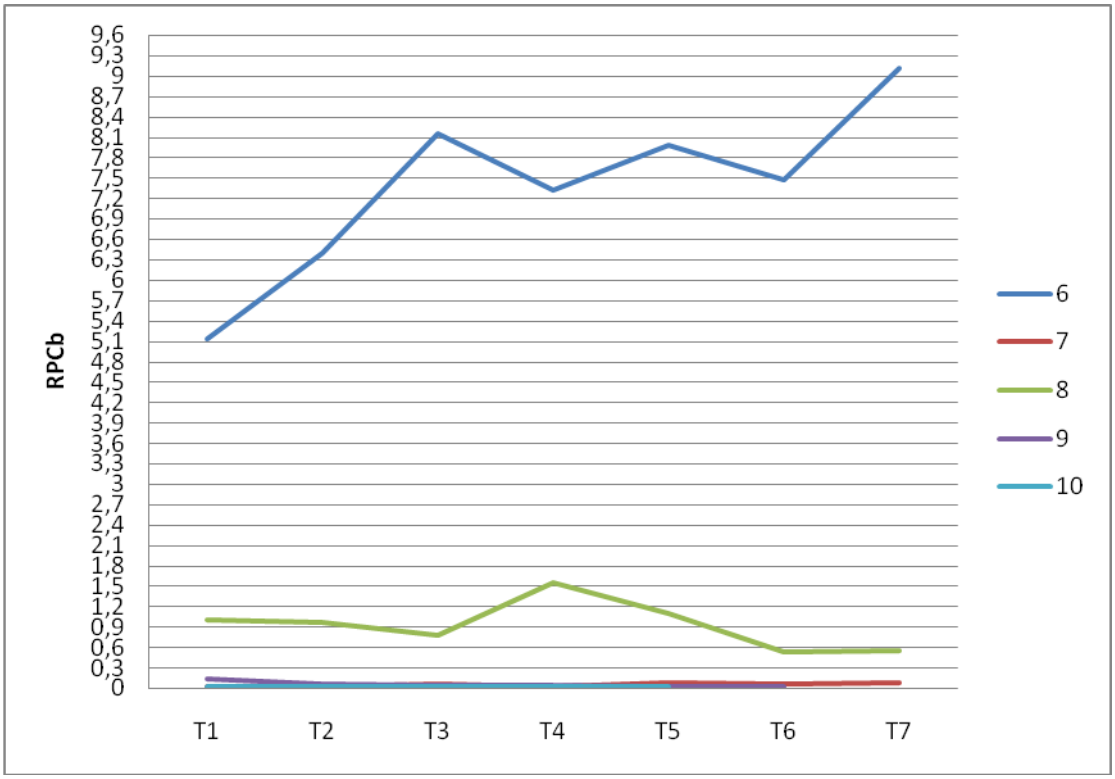


Tabela 66 – Comparação dos valores da razão proteína: creatinina urinária da região A (RPCb) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T5 e entre os momentos T1 e T5 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,2954 (Teste t não pareado, corrigido com Welch)
Controle x T5	p = 0,3205 (Teste t não pareado, corrigido com Welch)
T1 x T5	p = 0,7657 (teste t não pareado, corrigido com Welch)

Quadro 5 - Dados individuais das proteínas urinárias identificadas pela eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE), segundo o peso molecular (PM) nas regiões A (PM> 60 kDa) e B (PM< 60 kDa), referentes aos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) e correspondentes porcentagens de proteínas por região, ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo - 2013

Cão número 6 – Thaila

Data	**Número total de bandas de proteínas**	**região A >60 kDa**	**Porcentagem (%)**	**região B < 60 kDa**	**Porcentagem (%)**
27.1.11 T1	3		0	49,32 37,51 23,26	100

11.2.11 T2	3		0	48,98 37,25 23,18	100
14.3.11 T3	6		0	48,98 37,25 32 23,18 19,24 16,72	100
3.5.11 T4	6		0	46,37 40,72 37 23,41 19,39 17,12	100
26.6.11 T5	4		0	47,23 35,86 18,44 15,44	100
21.7.11 T6	2		0	46,09 35,3	100
25.8.11 T7	4		0	48,79 37,3 24,31 18,54	100
2.12.11 T8	5		0	47,62 35,3 24,04 18,33 14,68	100
20.1.12 T9	5		0	48,01 37,61 25 18,6 15,31	100
1.3.12 T10	6		0	48,01 35,86 23,64 18,33 16,56 15,09	100

Cão número 7 – Lion

Data	Número total de bandas de proteínas	região A >60 kDa	Porcentagem (%)	região B < 60 kDa	Porcentagem (%)
1.4.11 T1	5	224,08 148,27 96,57 75,66	74,76	48,91	25,23
2.5.11 T2	2	99,13	67,22	49,63	32,78
10.6.11 T3	4	101,17 72,29	43,33	52,52 14,79	56,67
27.7.11 T4	2	97,42	59,32	50,62	40,68
26.8.11 T5	2	97,42	46,81	51,88	53,18
23.9.11 T6	3	94,08	51,37	50 22,16	48,63
4.11.11 T7	7	95,05 72,36 64,23	37,57	55,01 45,01 34,13 25,73	62,43
16.12.11 T8	7	102,57 73,67 66,17	48,62	52,76 45,33 32,78 23,91	51,38
27.1.12 T9	8	95,05 70,24 62,72	48,63	58,04 54,03 51,21 43,47 33,74	51,37
20.4.12 T10	4	90,34 70,66 62,34	73,24	23,51	26,76

Cão 8 número – Ralph

Data	Número total de bandas de proteínas	região A >60 kDa	Porcentagem (%)	região B < 60 kDa	Porcentagem (%)
20.6.11 T1	4		0	58,73 47,94 41,39 31,12	100
4.7.11 T2	8	87,34 69,82	11,97	59,09 51,21 40,21 30,41 28,06 22,99	88,05
2.8.11 T3	6	84,43	9,38	57,69 48,62 39,96 30,41 22,74	90,62
1.9.11 T4	7	80,25 64,61	16,2	57,35 47,61 39,13 29,89 22,36	83,8
29.9.11 T5	6	70,66	10,26	53,39 44,08 37 29,38 22,24	89,74
27.10.11 T6	4	105,04	21,47	48,65 38,03 33,42	78,53
16.11.11 T7	5	107,65	8,63	49,66 39,08 33,42 23,96	91,37
17.1.12 T8	5	115,89 75	10,04	50 38,55 23,57	86,96

14.2.12 T9	8	115,89 78,04	13,92	52,72 40,17 33,18 24,51 20,4 15,84	86,08
14.3.12 T10	7	106,34 77,27	14,98	50 38,29 32,94 23,96 20,33	85,02
20.4.12 T11	4	90,34 70,66 62,34	73,24	23,51	26,76

Cão número 9 – Dudu

Data	**Número total de bandas de proteínas**	**região A >60 kDa**	**Porcentagem (%)**	**região B < 60 kDa**	**Porcentagem (%)**
19.8.11 T1	10	360,08 112,08 74,56 68,67 62,14	37,48	58,94 55,25 46,64 36,55 26,58	62,52
26.9.11 T2	5	120,36 68,82	58,43	59,38 44,78 10,43	41,57
19.1.12 T3	5	102,34	58,07	57,24 43,49 15,87 10	41,93
29.2.12 T4	6	273,88 99,13	58,87	55,85 41,92 19,65 15,74	41,13

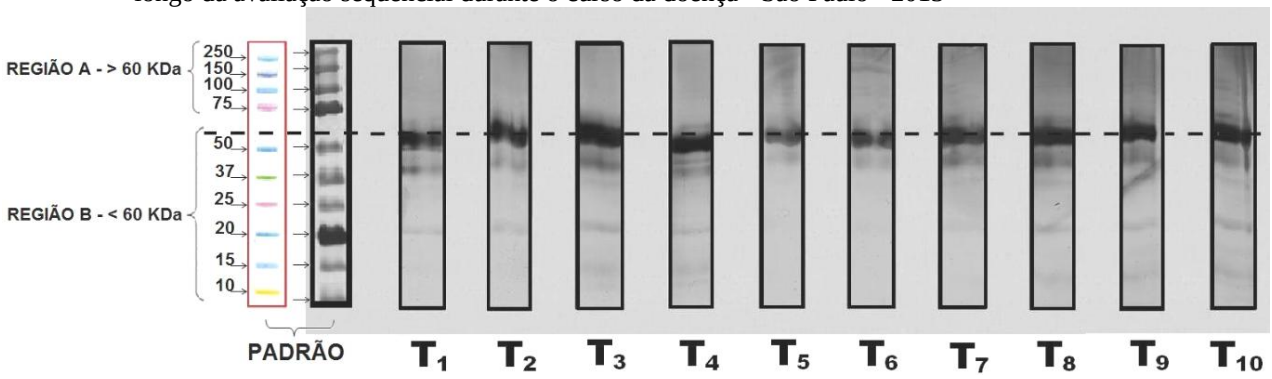
28.3.12 T5	5	104,74 75,66 61,61	70,77	44,78 16,44	29,23
26.4.12 T6	5	112,08 69,82	57,99	58,04 35,33 26,18	42,01

Cão número 10 – Sandy

Data	**Número total de bandas de proteínas**	**região A >60 kDa**	**Porcentagem (%)**	**região B < 60 kDa**	**Porcentagem (%)**
7.11.11 T1	6	113,51 77,87 67,47	49,14	56,9 37 25,78	50,85
25.11.11 T2	7	416,67 112,08 76,9 67,87	40,62	56,9 37,21 25,46	59,38
9.1.12 T3	8	378,03 112,08 75,94 68,27	43,04	57,24 47,19 36,77 25,62	56,96
27.2.12 T4	7	396,88 113,51 68,67	26,88	57,57 36,77 25,78 17,32	73,12

19.4.12 T5	9	368,95 112,08 68,27	31,11	58,94 54,61 46,11 35,88 25,62	68,88

Figura 6 - Perfil eletroforético de bandas de proteínas urinárias do cão número 6 (Thaila) do Grupo 2 (estágio 2 da doença renal crônica), demonstrando as bandas de proteínas com diferentes pesos moleculares ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo - 2013



Fonte: Waki, M.F., 2013.

5.2.10 Variáveis do hemograma

5.2.10.1 Hematócrito

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais do hematócrito (%) estão apresentados na tabela 67 e no gráfico 34.

O teste de normalidade Kolmogorov e Smirnov indicou que os valores apresentaram distribuição normal até o momento T4, no entanto, as tabelas e gráficos mostram dados até o momento T6.

A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T4 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo (p = 0,5746). Contudo, na comparação dos valores do hematócrito (%) entre o grupo controle, e os cães do Grupo 2 no momento T1 (p= 0,0038) constatou-se a diferença estatística significante, já no momento T4 (p= 0,3418) e entre os momentos T1 e T4 (p= 0,2755) não houve diferença significante (Tabela 68).

Tabela 67 - Valores individuais e estatística descritiva do hematócrito (%) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6
6	47,7	47	50	56	52	51
7	45	48	45	50	41	43
8	39	46	43	42	43	40
9	40	40	44	41	41	42
10	47	43	45	49		
Média	43,74	44,8	45,4	47,6	44,25	44
DP	4,01	3,27	2,70	6,19	5,25	4,83
EPM	1,79	1,46	1,21	2,77	2,63	2,42
Mínimo	39	40	43	41	41	40
Máximo	47,7	48	50	56	52	51

Gráfico 34 - Perfis dos valores individuais de hematócrito (%) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Tabela 68 – Comparação dos valores de hematócrito (%) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T4 e entre os momentos T1 e T4 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,0038 (Teste t não pareado)
Controle x T4	p = 0,3418 (Teste t não pareado, corrigido com Welch)
T1 x T4	p = 0,2755 (Teste t não pareado)

5.2.10.2 Hemácias

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais do número de hemácias (10^6/mm^3) estão apresentados na tabela 69 e no gráfico 35.

O teste de normalidade Kolmogorov e Smirnov indicou que os valores apresentaram distribuição normal até o momento T4, no entanto, as tabelas e gráficos mostram dados até o momento T6.

A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T4 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo (p = 0,2732). Entretanto, na comparação dos valores de hemácias (10^6/mm^3) entre o grupo controle, e os cães do Grupo 2 no momento T1 (p= 0,0005) constatou-se diferença significante, já no momento T4 (p= 0,0543) e entre os momentos T1 e T4 (p= 0,1140) esta diferença não foi mais observada, ou seja, não havia mais diferença significante (Tabela 70).

Tabela 69 - Valores individuais e estatística descritiva do número de hemácias (106/mm3) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T1	T2	T3	T4	T5	T6
6	7,12	7	7,5	7,9	7,6	7,7
7	6,4	6,8	6,6	7,3	6,2	6,7
8	6,2	6,8	6,7	6,6	6,9	6,3
9	6,1	6	6,7	6,5	6,5	6,2
10	6,6	6,1	6,3	6,9		
Média	6,48	6,54	6,76	7,04	6,8	6,72
DP	0,40	0,46	0,44	0,57	0,61	0,68
EPM	0,18	0,20	0,20	0,26	0,30	0,34
Mínimo	6,1	6	6,3	6,5	6,2	6,2
Máximo	7,12	7	7,5	7,9	7,6	7,7

Gráfico 35 - Perfis dos valores individuais do número de hemácias (106/mm3) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

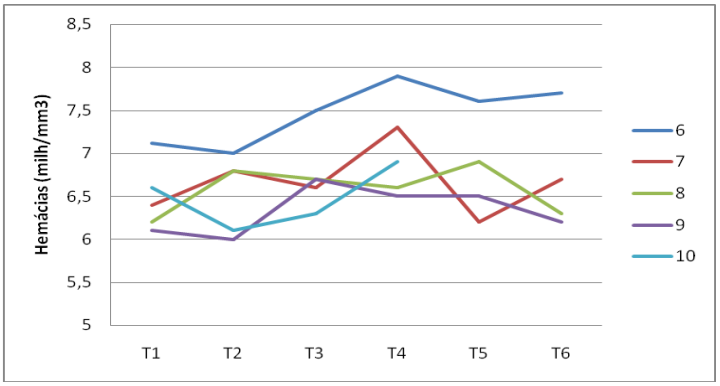


Tabela 70 – Comparação dos valores do número de hemácias (106/mm3) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T4 e entre os momentos T1 e T4 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,0005 (Teste t não pareado)
Controle x T4	p = 0,0543 (Teste t não pareado)
T1 x T4	p = 0,1140 (Teste t não pareado)

5.2.10.3 Hemoglobina

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais das concentrações de hemoglobina (g%) estão apresentados na tabela 71 e no gráfico 36.

O teste de normalidade Kolmogorov e Smirnov indicou que os valores apresentaram distribuição normal até o momento T4, no entanto, as tabelas e gráficos mostram dados até o momento T6.

A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T4 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo (p = 0,4132). Porém, na comparação dos valores de hemoglobina (g%) entre o grupo controle, e os cães do Grupo 2 no momento T1 (p= 0,0081) constatou-se diferença significante, já no momento T4 (p= 0,2664) e entre os momentos T1 e T4 (p= 0,2356) constatou-se que não houve persistência da diferença significante (Tabela 72).

Tabela 71 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de hemoglobina (g%) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T1	T2	T3	T4	T5	T6
6	16,6	16,5	17,5	18,4	18,5	17,5
7	15,4	15,5	15,9	16,9	13,6	13,1
8	14,2	15	14,3	14,7	14,6	13,7
9	13,3	12,9	14,6	14,3	14,3	14,2
10	15,7	14,3	15,3	17,1		
Média	15,04	14,84	15,52	16,28	15,25	14,62
DP	1,30	1,35	1,27	1,73	2,21	1,97
EPM	0,58	0,60	0,57	0,77	1,10	0,98
Mínimo	13,3	12,9	14,3	14,3	13,6	13,1
Máximo	16,6	16,5	17,5	18,4	18,5	17,5

Gráfico 36 - Perfis dos valores individuais das concentrações de hemoglobina (g%) dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

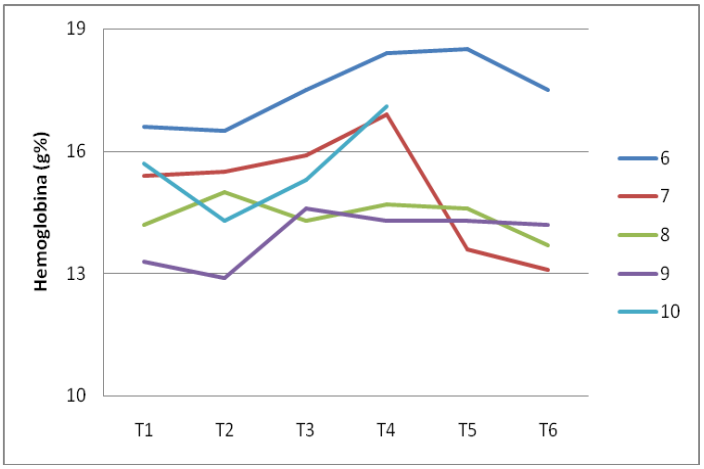


Tabela 72 – Comparação dos valores das concentrações de hemoglobina (g%) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T4 e entre os momentos T1 e T4 dos cães 6, 7, 8, 9 e 10 do Grupo 2 (Estágio 2 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,0081 (Teste t não pareado)
Controle x T4	p = 0,2664 (Teste t não pareado)
T1 x T4	p = 0,2356 (Teste t não pareado)

5.3 RESULTADOS DO GRUPO 3

No quadro 6 está identificado todos os cães que foram selecionados para compor o Grupo 3. A maioria dos cães era de raça definida e com idade entre 3 e 14 anos, o tempo de acompanhamento destes animais variou de 5 a 16 meses, sendo que o período mais curto ocorreu devido ao agravamento do quadro e posterior óbito do cão de número 12. Além disso, o quadro também apresenta as alterações de marcadores de lesão renal de cada um dos cães.

Quadro 6 – Cães de número 11, 12, 13, 14, 15 e 16 com doença renal crônica (DRC) pertencentes ao Grupo 3 – Estágio 3 da doença renal crônica – São Paulo – 2013

nº	**Animal**	**Prontuário HOVET FMVZ/USP**	**Definição racial ou não**	**Idade**	**Sexo**	**Período de acompanhamento**	**Marcador de lesão renal**
11	Bolinha	119208	SRD	10 anos	Macho	6 meses (óbito)	Alteração da imagem ultrassonográfica dos rins (contornos irregulares e diminuição de tamanho, perda de definição corticomedular e ecogenicidade de corticais aumentadas), isostenúria e proteinúria
12	Antônia	201515	Bulldog Francês	3 anos	Fêmea	6 meses (óbito)	Alteração da imagem ultrassonográfica dos rins (contornos irregulares, perda de definição corticomedular e posteriormente cistos renais) e isostenúria.
13	Nina	197583	Yorkshire	10 anos	Fêmea	5 meses (óbito)	Alteração da

							imagem ultrassonográfica dos rins (contornos irregulares, diminuição de tamanho, perda de definição córticomedular), isostenúria e proteinúria.
14	Buca	203252	Schnauzer	4 anos	Fêmea	16 meses	Alteração da imagem ultrassonográfica dos rins (contornos irregulares, diminuição de tamanho e perda de definição córticomedular) e isostenúria.
15	King	219638	Rottweiler	8 anos	Macho	8 meses	Alteração da imagem ultrassonográfica dos rins (contornos irregulares, diminuição de tamanho, perda de definição córticomedular e ecogenicidade de cortical elevada), isostenúria e proteinúria.
16	Bruno	219537	SRD	14 anos	Macho	6 meses	Alteração da imagem ultrassonográfica dos rins (contornos irregulares, diminuição de tamanho e perda de definição córticomedular) e isostenúria.

SRD – sem raça definida

5.3.1 Ureia e creatinina sérica

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais de ureia (mg/dL) e creatinina sérica (mg/dL) estão apresentados na tabelas 73 e 74 e no gráficos 37 e 38, respectivamente. A análise estatística destas variáveis foi realizada até o momento T6 devido ao número de animais coletados nos demais tempos, entretanto, nas tabelas e gráficos ficam ilustradas coletas posteriores a este momento.

O teste de normalidade Kolmogorov e Smirnov indicou que os valores apresentaram distribuição normal. A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T6 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo, em relação às variáveis ureia e creatinina, em que o valor de p era de 0,6888 e 0,8001, respectivamente. Porém, na comparação dos valores de ureia sérica com o grupo controle, os cães do Grupo 3 no momento T1 (p= 0,0022) e no momento T6 (p= 0,0032) constatou-se diferença significativa, entretanto entre os momentos T1 e T6 (p= 0,7510) observa-se que não houve diferença significante (Tabela 75).

Em relação à comparação dos valores de creatinina sérica com o grupo controle e os cães do Grupo 3 no momento T1 (p = 0,0043) e entre o grupo controle e o momento T6 (p= 0,0044) constatou-se a diferença significante nos dois momentos, entretanto, entre os momentos T1 e T6 (p= 0,7118) observa-se que não houve diferença significante (Tabela 76).

Tabela 73 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de ureia sérica (mg/dL) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6
11	150,4	163	184,1	220	192,5	234,1
12	249,3	194	226,7	273	159	185,5
13	243,6	213	406,4			
14	130,7	133	145,6	141,8	145,4	151,6
15	171,8	125	161,4	107,9	138,2	130
16	111,9	111	125,2	112,2	99,7	128,3
Média	176,3	157	208,23	171	147	165,9
DP	57,92	40,62	103,15	72,62	33,66	44,56
EPM	23,65	16,58	42,11	32,48	15,05	19,93
Mínimo	111,9	111	125,2	107,9	99,7	128,3
Máximo	249,3	213	406,4	273	192,5	234,1

Tabela 74 – Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de creatinina sérica (mg/dL) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6
11	4	3,2	4	4,1	4,17	4
12	4,6	3,7	4,4	4,8	4,05	4,05
13	2,5	2,9	4,3			
14	3,1	3	3	3,2	3,4	3,8
15	2,1	1,8	2,2	2,2	2,9	2,5
16	2,4	2,3	2,6	2,9	2,6	2,31
Média	3,12	2,82	3,42	3,44	3,42	3,33
DP	0,99	0,67	0,94	1,02	0,69	0,85
EPM	0,40	0,27	0,38	0,46	0,31	0,38
Mínimo	2,1	1,8	2,2	2,2	2,6	2,31
Máximo	4,6	3,7	4,4	4,8	4,17	4,05

Gráfico 37 - Perfis dos valores individuais das concentrações de ureia sérica (mg/dL) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

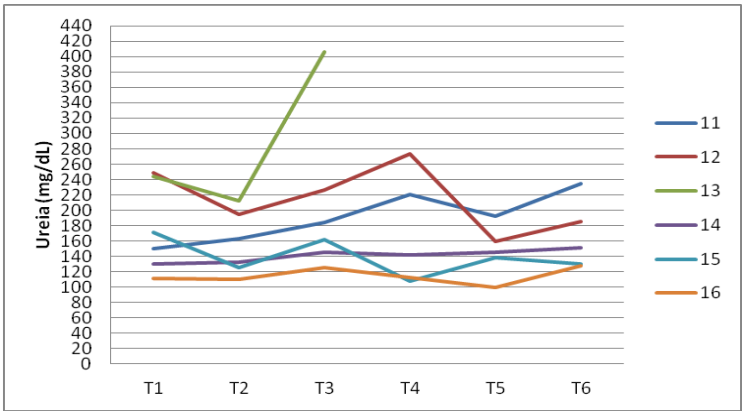


Gráfico 38 - Perfis dos valores individuais das concentrações de creatinina sérica (mg/dL) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

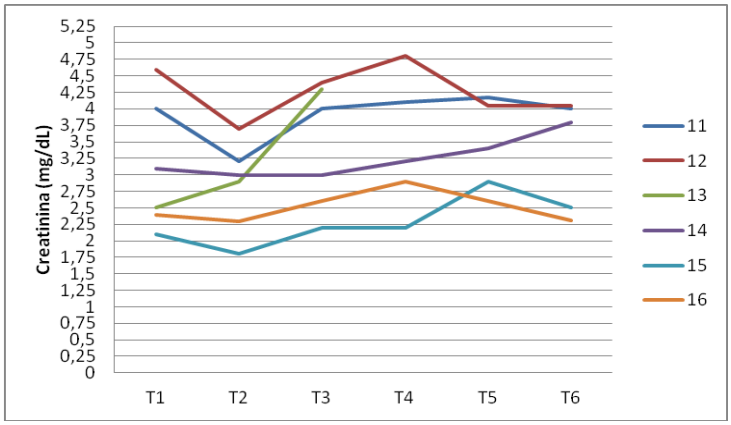


Tabela 75 – Comparação dos valores das concentrações de ureia sérica (mg/dL) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T6 e entre os momentos T1 e T6 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,0022 (Teste t não pareado e corrigido por Welch)
Controle x T6	p = 0,0032 (Teste t não pareado e corrigido por Welch)
T1 x T6	p = 0, 7510 (Teste t não pareado)

Tabela 76 – Comparação dos valores das concentrações de creatinina sérica (mg/dL) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T6 e entre os momentos T1 e T6 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0, 0043(Teste t não pareado e corrigido por Welch)
Controle x T6	p = 0,0044 (Teste t não pareado e corrigido por Welch)
T1 x T6	p = 0, 7118 (Teste t não pareado)

5.3.2 Cistatina c sérica

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais da cistatina C sérica (mg/L) estão apresentados na tabela 77 e no gráfico 39.

O teste de normalidade Kolmogorov e Smirnov indicou que os valores apresentaram distribuição normal nos momentos T1 e T2; nos demais tempos subsequentes, devido ao pequeno número de animais, não foi possível realizar análise estatística, no entanto a tabela 75 e o gráfico 39 ilustram os tempos subsequentes.

A comparação entre os tempos T1 e T2 demonstrou que não houve diferença significante entre os tempos (p = 0,4469). Entretanto, na comparação dos valores da cistatina C sérica entre o grupo controle, e os cães do Grupo 3 no momento T1 (p= 0,0064) e no momento T2 (p= 0,0166) constatou-se que houve diferença significante entre os grupos (Tabela 78). Em relação à cistatina C, para o Grupo 3, foram observados que os cães de números 11, 12, 13 e 14 apresentavam valores de ureia e creatinina séricas mais elevadas o que coincidem com os maiores valores séricos de cistatina C. Desta forma, foi constada para este grupo uma correlação positiva e significante para a cistatina C e a creatinina (r =0,6374; p=0,0059).

Tabela 77 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações da cistatina C sérica (mg/L) dos cães 611, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica), segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T1	T2	T3	T4
11	0,46	0,59		
12	0,6	0,93	0,93	0,75
13				
14	0,66	0,46	0,81	0,67
15	0,38	0,32	0,54	0,31
16	0,37	0,64	0,37	
Média	0,49	0,59	0,66	0,58
DP	0,13	0,23	0,25	0,23
EPM	0,06	0,10	0,13	0,14
Mínimo	0,37	0,32	0,37	0,31
Máximo	0,66	0,93	0,93	0,75

Gráfico 39 - Perfis dos valores individuais das concentrações de cistatina C sérica (mg/L) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

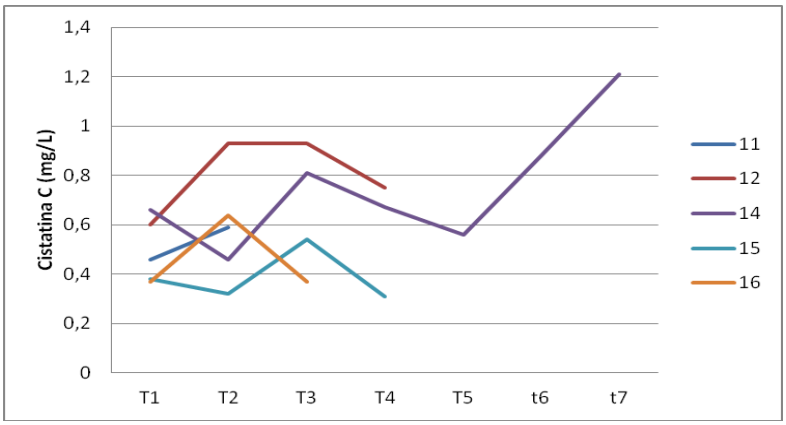


Tabela 78 - Comparação dos valores das concentrações de cistatina C sérica (mg/L) entre o grupo controle e o tempo T1 e entre o grupo controle e o tempo T2 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,0064 (Teste t não pareado e corrigido por Welch)
Controle x T2	p = 0,0166 (Teste t não pareado e corrigido por Welch)

5.3.3 Fósforo e cálcio sérico

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais de fósforo (mg/dL) e cálcio total sérico (mg/dL) estão apresentados na tabelas 79 e 80 e nos gráficos 40 e 41, respectivamente.

O teste de normalidade Kolmogorov e Smirnov indicou que os valores apresentam distribuição normal. Nas tabelas e gráficos referidos foram ilustrados dados numéricos até o momento T8 (fósforo) e T6 (cálcio) de acompanhamento; entretanto, a análise estatística não pode ser realizada até este momento, devido ao pequeno número de animais nos tempos subsequentes.

A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T6, em relação ao fósforo sérico, e T1 a T5, em relação ao cálcio sérico. As análises demonstraram que não houve diferença significante ao longo do tempo, em relação às variáveis fósforo e cálcio total sérico, em que o valor de p era de 0,9324 e 0,9523, respectivamente. Ademais, na comparação dos valores de fósforo sérico entre o grupo controle, e os cães do Grupo 3 no momento T1 (p = 0,1994), o momento T6 (p = 0,0878) e entre os momentos T1 e T6 (p = 0,9262), não houve diferença significante (Tabela 81).

Em relação à comparação dos valores de cálcio total sérico com o grupo controle, e os cães do Grupo 3 no momento T1 (p= 0,6079), no momento T5 (p= 0,6882) como também entre os momentos T1 e T5 (p= 0,9893), não houve diferença significante (Tabela 82).

Tabela 79 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de fósforo sérico (mg/dL) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6	T7	T8
11	3,3	3,2	3,6	3,3	3,95	3,9	5	5,1
12	9,4	7,4	6,4	5,24	4,92	6,7	5,6	5,2
13	5,2	5,1	9					
14	4,2	4,7	5,6	5,8	5,7	6,5	7,2	6
15	4,5	4,2	4,6	4,2	5,5	4,5	4,4	4,7
16	2,5	3,9	3,9	3,7	3,3	3,25		
Média	4,85	4,75	5,52	4,45	4,67	4,97	5,55	5,25
DP	2,42	1,45	2,00	1,05	1,03	1,55	1,20	0,54
EPM	0,99	0,59	0,82	0,47	0,46	0,69	0,60	0,27
Mínimo	2,5	3,2	3,6	3,3	3,3	3,25	4,4	4,7
Máximo	9,4	7,4	9	5,8	5,7	6,7	7,2	6

Tabela 80 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de cálcio sérico (mg/dL) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6
11	9,7	10,3	10,6	10,3	10,7	
12	11,2	9,55	9,57	9,3	8,2	
13	8,3	8,4	7,7			
14	11,9	11,3	13	12,8	13,3	12,5
15	10,8	10	9,3	8,5	9,5	10,2
16	11,3	10,3	10,1	10,5	10,9	10,77
Média	10,53	9,97	10,04	10,28	10,52	11,16
DP	1,32	0,96	1,75	1,62	1,89	1,20
EPM	0,54	0,39	0,71	0,73	0,85	0,69
Mínimo	8,3	8,4	7,7	8,5	8,2	10,2
Máximo	11,9	11,3	13	12,8	13,3	12,5

Gráfico 40 - Perfis dos valores individuais das concentrações de fósforo sérico (mg/dL) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

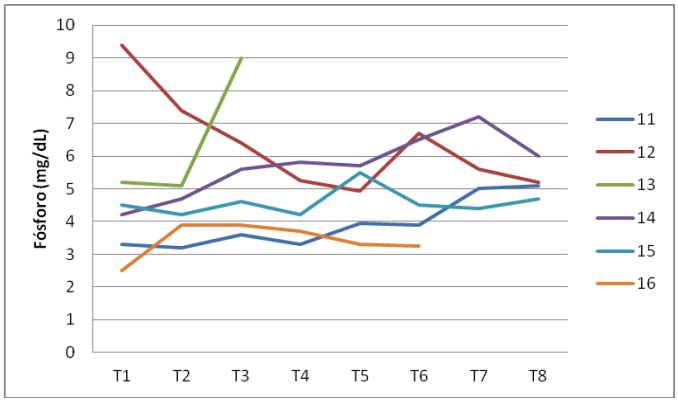


Gráfico 41 - Perfis dos valores individuais das concentrações de cálcio sérico (mg/dL) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

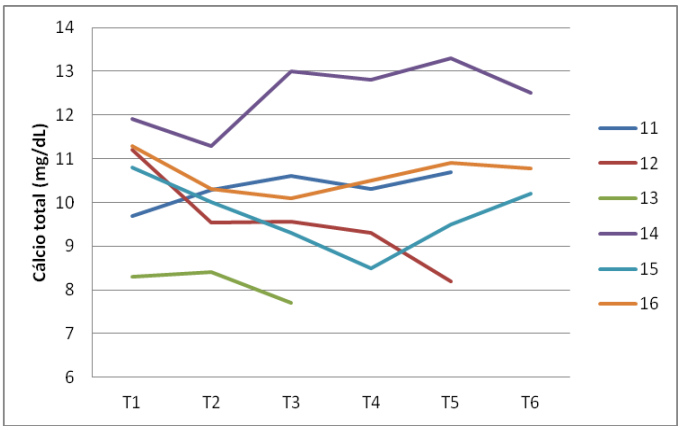


Tabela 81 – Comparação dos valores das concentrações de fósforo sérico (mg/dL) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T6 e entre os tempos T1 e T6 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,1994 (Teste t não pareado e corrigido por Welch)
Controle x T6	p = 0,0878 (Teste t não pareado e corrigido por Welch)
T1 x T6	p = 0, 9262 (Teste t não pareado)

Tabela 82 – Comparação dos valores das concentrações de cálcio sérico (mg/dL) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T5 e entre os tempos T1 e T5 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,6079 (Teste t não pareado)
Controle x T5	p = 0,6882 (Teste t não pareado)
T1 x T5	p = 0,9893 (Teste t não pareado)

5.3.4 Sódio e potássio sérico

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais de sódio (mEq/L) e potássio sérico (mEq/L) estão apresentados na tabelas 83 e 84 e nos gráficos 42 e 43, respectivamente. Nas tabelas e gráficos referidos foram ilustrados dados numéricos até o momento T8 de acompanhamento; entretanto, a análise estatística foi realizada até este momento T6, devido ao pequeno número de animais nos tempos subsequentes. O teste de normalidade Kolmogorov e Smirnov indicou que os valores apresentam distribuição normal.

A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T6 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo, em relação às variáveis sódio e potássio sérico, em que o valor de p era de 0,4341 e 0,3082, respectivamente. Ainda, na comparação dos valores de sódio sérico entre o grupo controle, e os cães do Grupo 3 no momento T1 (p = 0,5058), no momento T6 (p = 0,0978) e entre os momentos T1 e T6 (p = 0,2607), não houve diferença significante (Tabela 85).

Já a comparação dos valores de potássio sérico com o grupo controle, e os cães do Grupo 3 no momento T1 (p= 0,0050) e no momento T6 (p= 0,0001) constatou-se diferença significante, entretanto entre os momentos T1 e T6 (p= 0,1530), não houve diferença significante (Tabela 86).

Tabela 83 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de sódio sérico (mEq/L) dos cães 10, 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
11	126	142	151,4	147,4	150	151,9		
12	149,2	151	136	148,6	153,4	152,5	152	143
13	144,1	145	150,6					
14	145	130	150,3	150,2	144,2	150,9	149	147
15	162,9	150	144,6	144,3	146,6	147,5	147	145
16	132	148	147,5	147,5	148,1	147,6		
Média	143,2	144	146,73	147,6	148,5	150,1	149	145
DP	13,03	7,69	5,83	2,16	3,48	2,38	2,38	1,90
EPM	5,32	3,14	2,38	0,97	1,56	1,06	1,19	0,95
Mínimo	126	130	136	144,3	144,2	147,5	147	143
Máximo	162,9	151	151,4	150,2	153,4	152,5	152	147

Tabela 84 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de potássio sérico (mEq/L) dos cães 10, 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6	T7	T8	T9
11	4,5	4,1	4,6	4,81	4,3	4,9	4,16	5,6	4,93
12	4,5	4,46	5,4	4,3	4,94	4,79	4,84	5,32	5,99
13	4,8	5,48	4,98						
14	4,78	4	4,75	4,59	5,11	5,33	4,71	4,57	4,9
15	5,3	4,9	5,08	4,1	4,26	5,21	5,16	5,3	
16	4,3	4,15	4,74	4,94	5,4	4,74			
Média	4,70	4,52	4,93	4,55	4,80	4,99	4,72	5,2	5,27
DP	0,35	0,58	0,29	0,35	0,50	0,26	0,42	0,44	0,62
EPM	0,14	0,23	0,12	0,16	0,23	0,12	0,21	0,22	0,36
Mínimo	4,3	4	4,6	4,1	4,26	4,74	4,16	4,57	4,9
Máximo	5,3	5,48	5,4	4,94	5,4	5,33	5,16	5,6	5,99

Gráfico 42 - Perfis dos valores individuais das concentrações de sódio sérico (mEq/L) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Gráfico 43 - Perfis dos valores individuais das concentrações de potássio sérico (mEq/L) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

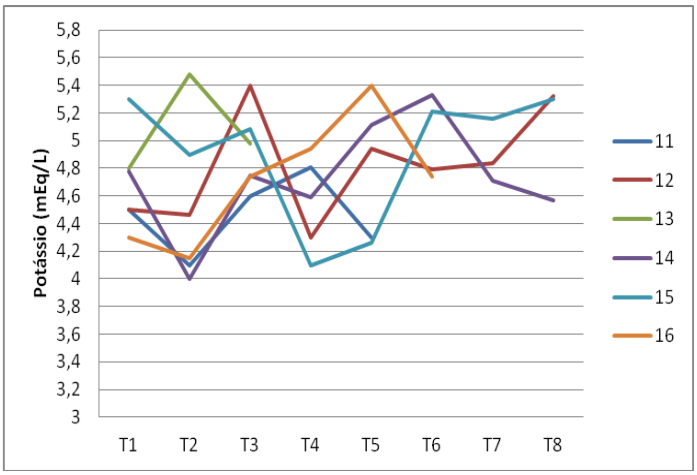


Tabela 85 – Comparação dos valores das concentrações de sódio sérico (mEq/L) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T6 e entre os tempos T1 e T6 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,5058 (Teste t não pareado e corrigido por Welch)
Controle x T6	p = 0,0978 (Teste t não pareado)
T1 x T6	p = 0,2607 (Teste t não pareado e corrigido por Welch)

Tabela 86 – Comparação dos valores das concentrações de potássio sérico (mEq/L) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T6 e entre os tempos T1 e T6 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,0050 (Teste t não pareado)
Controle x T6	p = 0,0001 (Teste t não pareado)
T1 x T6	p = 0,1530 (Teste t não pareado)

5.3.5 Pressão arterial sistólica

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais da pressão arterial sistólica (mmHg) estão apresentados na tabela 87 e no gráfico 44.

O teste de normalidade Kolmogorov e Smirnov indicou que os valores apresentaram distribuição normal até o momento T5, nos momentos subsequentes, devido ao pequeno número de animais, não foi possível realizar análise estatística.

A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T5 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo (p = 0,1987). Contudo, na comparação dos valores da pressão arterial sistólica entre o grupo controle, e os cães do Grupo 3 no momento T1 (p= 0,0048) e no momento T5 (p= 0,0365) constatou-se que houve diferença significante, já entre os momentos T1 e T5 (p= 0,2869) não houve diferença significante (Tabela 88).

Tabela 87 - Valores individuais e estatística descritiva de pressão arterial sistólica (mmHg) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5
11	156,4	151	160	148	145,7
12	147,6	150	195	137,2	149,3
13	149,2	126	139,33	149,7	
14	138,8	140	156,6	144	132,7
15	148	161	150,66	137,3	141
16	142,7	159	147,66	146,3	145,7
Média	147,1	148	158,21	143,7	142,9
DP	6,01	13,30	19,41	5,36	6,42
EPM	2,45	5,43	7,92	2,19	2,87
Mínimo	138,8	126	139,33	137,2	132,7
Máximo	156,4	161	195	149,7	149,3

Gráfico 44 - Perfis dos valores individuais de pressão arterial sistólica (mmHg) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

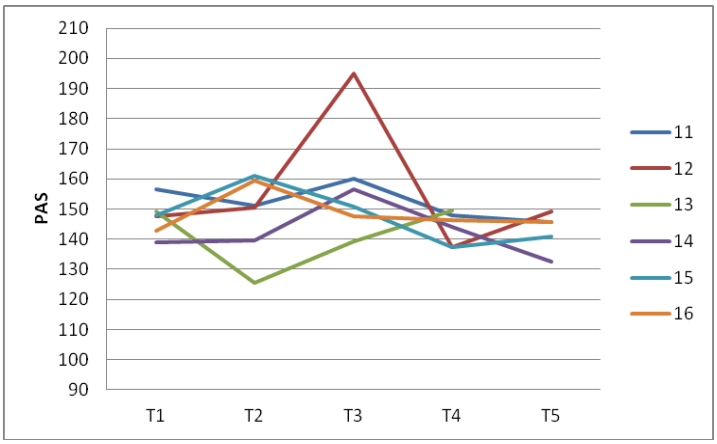


Tabela 88 – Comparação dos valores de pressão arterial sistólica (mmHg) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T5 e entre os tempos T1 e T5 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,0048 (Teste t não pareado, corrigido com Welch)
Controle x T5	p = 0,0365 (Teste t não pareado, corrigido com Welch)
T1 x T5	p = 0,2869 (Teste t não pareado)

5.3.6 Triglicérides, colesterol e albumina sérico

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais de triglicérides (mg/dL), colesterol sérico (mg/dL) e albumina sérica (g/dL) estão apresentados nas tabelas 89, 90 e 91 e nos gráficos 45, 46 e 47, respectivamente.

O teste de normalidade Kolmogorov e Smirnov indicou que os valores apresentam distribuição normal até o momento T6; nos demais momentos não foi possível realizar análise estatística devido ao pequeno número de animais.

A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T6 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo, em relação às variáveis triglicérides, colesterol e albumina sérica em que os valores de foram de 0,6801, 0,9704 e 0,3941, respectivamente. E ainda, na comparação dos valores de triglicérides sérico entre o grupo controle, e os cães do Grupo 3 no momento T1 (p = 0,6914), no momento T6 (p = 0,5366) e entre os momentos T1 e T6 (p = 0,3269), não houve diferença significante (Tabela 92).

Já a comparação dos valores de colesterol sérico com o grupo controle, e os cães do Grupo 3 no momento T1 (p= 0,0486) e no momento T6 (p= 0,0132) constatou-se diferença significante, já entre os momentos T1 e T6 (p= 0,5327), não houve diferença significante (Tabela 93).

Além disso, em relação à comparação dos valores de albumina sérica dos cães do Grupo 3 e o grupo controle no momento T1 (p= 0,0013) e no momento T4 (p<0,0001) e entre os momentos T1 e T6 (p= 0,0085) foi observou-se diferença significante (Tabela 94).

Tabela 89 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de triglicérides sérico (mg/dL) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6
11	80	86,2	91,3	63,6	89,9	75
12	53,2	86,9	54,2	71,1	40,7	64
13	72,1	66,7	54,9			
14	127,5	62,5	63,1	78,7	67,2	58
15	42,9	56,2	86,7	37,8	42,8	39,7
16	53,1	52,5	66,8	54,4	44,4	42,5
Média	71,47	68,5	69,5	61,12	57	55,84
DP	30,66	14,82	15,92	15,84	21,29	14,81
EPM	12,52	6,05	6,50	7,08	9,52	6,62
Mínimo	42,9	52,5	54,2	37,8	40,7	39,7
Máximo	127,5	86,9	91,3	78,7	89,9	75

Tabela 90 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de colesterol sérico (mg/dL) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6
11	307	308	289,3	413,4	399,9	359,5
12	278,1	251	251,3	215,4	134,5	195
13	178,6	166	176,4			
14	263,8	263	261,5	237,7	268,4	384,7
15	367,2	342	407,3	330,2	376,6	337,8
16	325,3	327	294,3	264,3	321,8	292
Média	286,7	276	280,02	292,2	300,2	313,8
DP	64,29	64,71	75,36	80,28	105,73	74,63
EPM	26,25	26,42	30,77	35,90	47,28	33,38
Mínimo	178,6	166	176,4	215,4	134,5	195
Máximo	367,2	342	407,3	413,4	399,9	384,7

Tabela 91 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de albumina sérica (g/dL) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6
11	3,1	2,3	2,58	2,6	2,5	2,5
12	3,2	3	2,8	3,12	2,9	2,6
13	2,7	2,2	2,1			
14	3,1	2,9	3	2,9	3,2	2,8
15	3,1	3	2,7	3,1	3,2	2,8
16	3,1	3,3	3,3	3	2,9	2,86
Média	3,05	2,78	2,75	2,94	2,94	2,71
DP	0,18	0,44	0,41	0,21	0,29	0,15
EPM	0,07	0,18	0,17	0,09	0,13	0,07
Mínimo	2,7	2,2	2,1	2,6	2,5	2,5
Máximo	3,2	3,3	3,3	3,12	3,2	2,86

Gráfico 45 - Perfis dos valores individuais das concentrações de triglicérides sérico (mg/dL) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

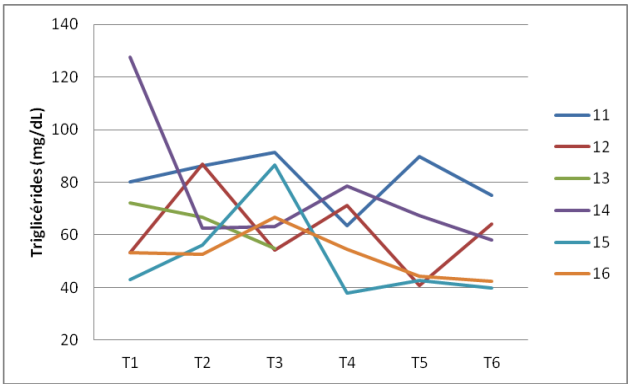


Gráfico 46 - Perfis dos valores individuais das concentrações de colesterol sérico (mg/dL) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

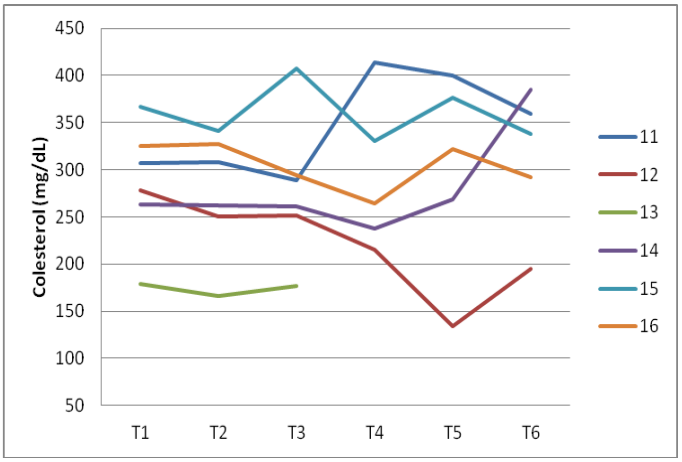


Gráfico 47 - Perfis dos valores individuais das concentrações de albumina sérica (g/dL) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

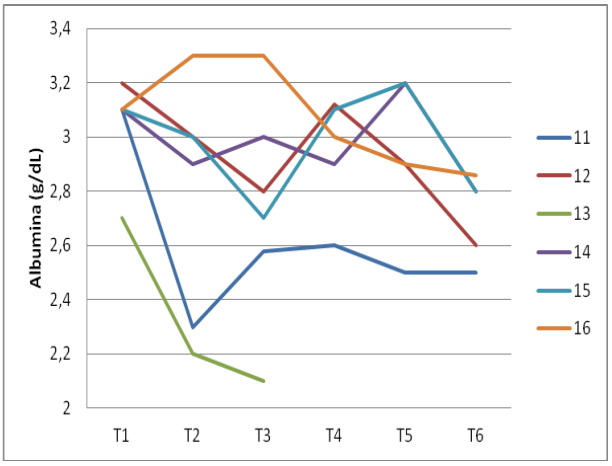


Tabela 92 – Comparação dos valores das concentrações de triglicérides sérico (mg/dL) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T5 e entre os s T1 e T5 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,6914 (Teste t não pareado)
Controle x T6	p = 0,5366 (Teste t não pareado)
T1 x T6	p = 0,3269 (Teste t não pareado)

Tabela 93– Comparação dos valores das concentrações de colesterol sérico (mg/dL) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T5 e entre os tempos T1 e T5 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,0486 (Teste t não pareado)
Controle x T6	p = 0,0132 (Teste t não pareado)
T1 x T6	p = 0,5327 (Teste t não pareado)

Tabela 94 – Comparação dos valores das concentrações de albumina sérica (g/dL) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T5 e entre os tempos T1 e T5 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,0013 (Teste t não pareado)
Controle x T6	p < 0,0001 (Teste t não pareado)
T1 x T6	p = 0,0085 (Teste t não pareado)

5.3.7 Razão proteína:creatinina urinária (RPC)

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais da razão proteína: creatinina urinária (RPC) estão apresentados na tabela 95 e no gráfico 48, em que é possível observar valores até o tempo T7, no entanto, devido ao pequeno número de animais a estatística foi realizada até T5.

A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T5 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo (p = 0,9936). E ainda na comparação dos valores da razão proteína: creatinina urinária (RPC) entre o grupo controle, e os cães do Grupo 3 no momento T1 (p= 0,1823), no momento T5 (p= 0,2570) e entre os momentos T1 e T5 (p= 0,8136) constatou-se que não houve diferença significante (Tabela 96). Em relação à RPC do Grupo 3, os cães de número 11, 13 e 15 apresentaram RPC mais elevadas que os demais, sendo que o cão 11 foi o que apresentou os maiores valores próximos de 10, além disso este foi um dos animais que foi eutanasiado num curto intervalo de tempo após o inicio do acompanhamento, corroborando com achados da literatura que descrevem a progressão mais rápida da DRC quando acompanhada de proteinúria.

Tabela 95 - Valores individuais e estatística descritiva da razão proteína: creatinina urinária (RPC) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6	T7
11	9,59	9,51	9,55	8,05	7,39	5,4	7,95
12	0,20	0,3	0,34	0,63	0,67	0,26	0,6
13	2,86	2,51	4,95	2,09			
14	0,24	0,31	0,25	0,19	0,36	0,24	0,17
15	1,74	1,67	1,48	0,9	1,25	1,09	
16	0,07	0,08	0,07	0,07	0,06		
Média	2,45	2,4	2,77	1,99	1,95	1,75	2,91
DP	3,67	3,61	3,79	3,06	3,07	2,47	4,37
EPM	1,50	1,47	1,55	1,25	1,37	1,23	2,52
Mínimo	0,07	0,08	0,07	0,07	0,06	0,24	0,17
Máximo	9,59	9,51	9,55	8,05	7,39	5,4	7,95

Gráfico 48 - Perfis dos valores individuais da razão proteína: creatinina urinária (RPC) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

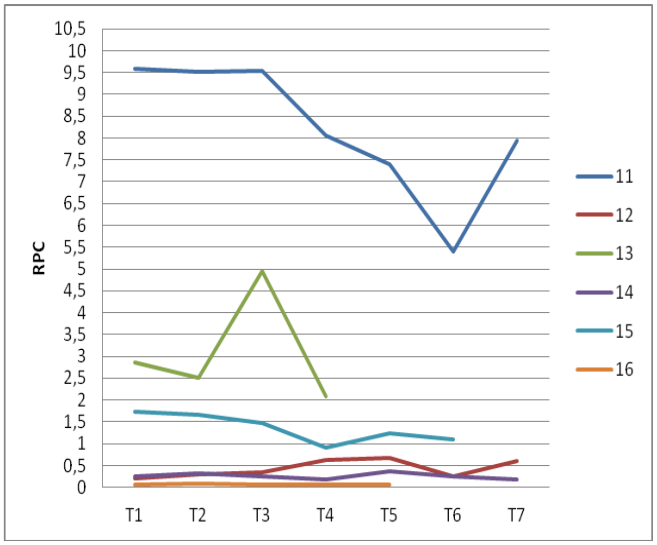


Tabela 96 – Comparação dos valores da razão proteína: creatinina urinária (RPC) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T5 e entre os tempos T1 e T5 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,1823 (Teste t não pareado, corrigido com Welch)
Controle x T5	p = 0,2570 (Teste t não pareado, corrigido com Welch)
T1 x T5	p = 0,8136 (Teste t não pareado, corrigido com Welch)

5.3.8 Razão albumina:creatinina urinária (RAC)

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais da razão albumina: creatinina urinária (RAC) estão apresentados na tabela 97 e no gráfico 49, em que é possível observar valores até o tempo T7, no entanto, devido ao pequeno número de animais a estatística foi realizada até T5. O teste de normalidade Kolmogorov e Smirnov indicou que os valores apresentaram distribuição normal.

A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T5 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo (p = 0,9730). E ainda na comparação dos valores da razão albumina: creatinina urinária (RAC) entre o grupo controle, e os cães do Grupo 3 no momento T1 (p= 0,1297), no momento T5 (p= 0,2193) e entre os momentos T1 e T5 (p= 0,9911) constatou-se que não houve diferença significante (Tabela 98). Em relação

aos animais individualmente, como levantado anteriormente, o cão número 11 apresentou valores de RPC próximos a 10, no entanto, neste animal, nem nos demais que apresentaram RPC elevadas, foi observado valores de RAC que indicassem macroalbuminúria como seria esperado de acordo com os dados da literatura.

Tabela 97 - Valores individuais e estatística descritiva da razão albumina: creatinina urinária (RAC) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6	T7
11	0,043	0,037	0,065	0,038	0,037	0,038	0,067
12	0,0007	0,001	0,002	0,004	0,006	0,001	0,002
13	0,027	0,019	0,035	0,017			
14	0,0014	0,001	0,001	0,0008	0,0015	0,0006	0,0008
15	0,01	0,015	0,009	0,013	0,023	0,016	
16	0,00005	0,0001	0,0001	0,00007	0,00004		
Média	0,014	0,012	0,019	0,012	0,013	0,014	0,023
DP	0,02	0,01	0,03	0,01	0,02	0,02	0,04
EPM	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02
Mínimo	0,00005	0,0001	0,0001	0,00007	0,00004	0,00063	0,0008
Máximo	0,043	0,037	0,065	0,038	0,037	0,038	0,067

Gráfico 49 - Perfis dos valores individuais da razão albumina: creatinina urinária (RAC) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

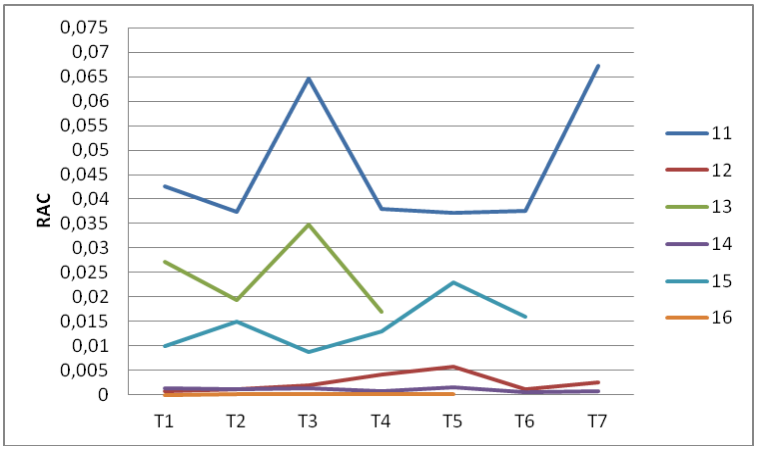


Tabela 98 – Comparação dos valores da razão albumina: creatinina urinária (RAC) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T5 e entre os tempos T1 e T5 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,1297 (Mann-Whitney)
Controle x T5	p = 0,2193 (Mann-Whitney)
T1 x T5	p = 0,9911 (Teste t não pareado)

5.3.9 Eletroforese de proteínas urinárias

5.3.9.1 Razão proteína:creatinina urinária da região A (PM > 60kDa)

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais da razão proteína: creatinina urinária da região A (RPCa) estão apresentados na tabela 99 e no gráfico 50, em que é possível observar valores até o tempo T7, no entanto, devido ao pequeno número de animais a estatística foi realizada até T5.

A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T5 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo (p = 0,5879). E ainda, na comparação dos valores da razão proteína: creatinina urinária da região A (RPCa) entre o grupo controle (Quadro 2), e os cães do Grupo 3 no momento T1 (p= 0,4925), no momento T5 (p= 0,1627) e entre os momentos T1 e T5 (p= 0,4660) constatou-se que não houve diferença significante (Tabela 100). Entretanto, observa-se uma variação gradativa da quantidade de proteínas ao longo do curso da doença e no perfil eletroforético das proteínas urinárias, foi possível observar que no geral houve uma variação no número de bandas da região A ao longo dos tempos s de observação nos animais do Grupo três, (Quadro sete). O que também pode ser observado na figura 7 mais adiante.

Tabela 99 - Valores individuais e estatística descritiva da razão proteína:creatinina urinária região A (RPCa) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6	T7
11	0	1,47	0	0	0,98	0,38	0,78
12	0,03	0,14	0,037	0,078	0,14	0,073	0,13
13	0	0	0	0			
14	0	0,04	0,05	0,11	0,07	0,13	0,07
15	1,07	1,47	0,97	0,64	0,71	0,62	
16	0,022	0,05	0,039	0,04	0,031		
Média	0,22	0,63	0,22	0,17	0,39	0,30	0,33
DP	0,47	0,76	0,42	0,26	0,43	0,25	0,40
EPM	0,21	0,34	0,19	0,12	0,19	0,13	0,23
Mínimo	0	0,04	0	0	0,03	0,07	0,07
Máximo	1,07	1,47	0,97	0,64	0,98	0,62	0,78

Gráfico 50 - Perfis dos valores individuais da razão proteína: creatinina urinária da região A (RPCa) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

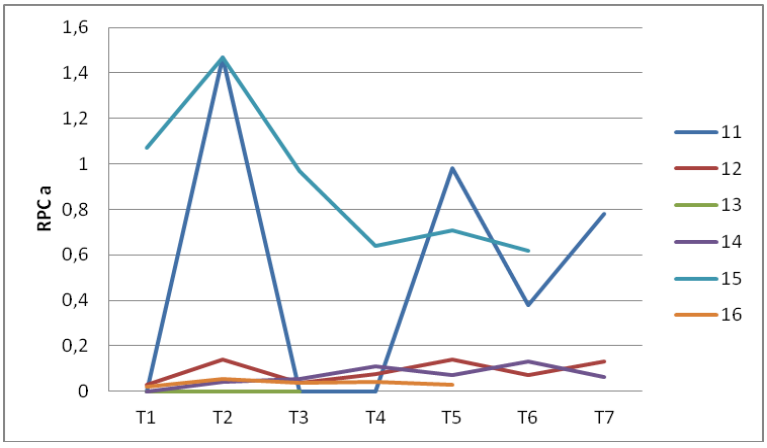


Tabela 100 – Comparação dos valores da razão proteína: creatinina urinária região A (RPCa) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T5 e entre os tempos T1 e T5 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,4925 (Teste t não pareado e corrigido por Welch)
Controle x T5	p = 0,1627 (Teste t não pareado e corrigido por Welch)
T1 x T5	p = 0,4660 (Teste t não pareado)

5.2.9.2 Razão proteína:creatinina urinária da região B (PM < 60kDa)

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais da razão proteína: creatinina urinária da região B (RPCb) estão apresentados na tabela 101 e no gráfico 51, em que é possível observar valores até o tempo T7, no entanto, devido ao pequeno número de animais a estatística foi realizada até T5.

A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T5 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo (p = 0,9875). E ainda, na comparação dos valores da razão proteína: creatinina urinária da região B (RPCb) entre o grupo controle (Quadro 2), e os cães do Grupo 3 no momento T1 (p= 0,2133), no momento T5 (p= 0,2908) e entre os momentos T1 e T5 (p= 0,7353) constatou-se que não houve diferença significante (Tabela 102). Entretanto, observa-se uma variação gradativa da quantidade de proteínas ao longo do curso da doença e no perfil eletroforético das proteínas urinárias, foi possível observar que no geral houve uma variação no número de bandas da região B ao longo dos tempos s de observação nos animais do Grupo 3, (Quadro 7). O que também pode ser observado na figura 7.

Tabela 101 - Valores individuais e estatística descritiva da razão proteína: creatinina urinária região B (RPCb) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6	T7
11	9,59	8,03	9,55	8,05	6,4	5,02	7,16
12	0,16	0,15	0,3	0,55	0,52	0,19	0,47
13	2,86	2,51	4,95	2,09			
14	0,24	0,27	0,2	0,076	0,3	0,11	0,11
15	0,67	0,2	0,52	0,26	0,54	0,47	
16	0,044	0,03	0,03	0,027	0,033		
Média	2,26	1,86	2,59	1,84	1,56	1,45	2,58
DP	3,74	3,16	3,89	3,14	2,71	2,39	3,97
EPM	1,53	1,29	1,59	1,28	1,21	1,19	2,29
Mínimo	0,044	0,03	0,03	0,027	0,033	0,11	0,11
Máximo	9,59	8,03	9,55	8,05	6,4	5,02	7,16

Gráfico 51 - Perfis dos valores individuais da razão proteína: creatinina urinária da região B (RPCb) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

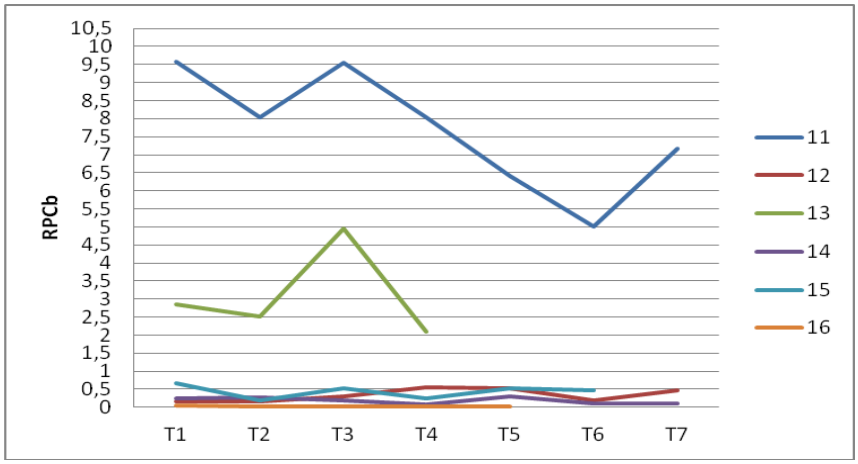


Tabela 102 – Comparação dos valores da razão proteína:creatinina urinária região B (RPCb) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T5 e entre os tempos T1 e T5 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,2133 (Teste t não pareado, corrigido com Welch)
Controle x T5	p = 0,2908 (Teste t não pareado, corrigido com Welch)
T1 x T5	p = 0,7353 (Teste t não pareado)

Quadro 7 - Dados individuais das proteínas urinárias identificadas pela eletroforese em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE), segundo o peso molecular (PM) nas regiões A (PM> 60 kDa) e B (PM< 60 kDa), referentes aos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) e correspondentes porcentagens de proteínas por região, ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão número 11- Bolinha

Data	**Número total de bandas de proteínas**	**região A >60 kDa**	**Porcentagem (%)**	**região B < 60 kDa**	**Porcentagem (%)**
29.9.10 T1	3		0	52,6 37,32 30,86	100
13.10.10 T2	4	154,87 104,14	15,56	47,89 37	84,44

12.11.10 T3	4		0	52,6 38,3 31,77 23,54	100
15.12.10 T4	4		0	53,5 38,63 31,77 23,54	100
12.1.11 T5	5	116,03	13,34	55,33 38,96 31,54 23,54	86,66
15.2.11 T6	7	124,14	7,06	57,24 38,96 32,7 23,75 20,82 19,81	92,94
15.3.11 T7	6	112,93	9,86	56,28 39,3 32,94 24,23 20,58	90,14

Cão número 12- Antônia

Data	**Número total de bandas de proteínas**	**região A** **>60 kDa**	**Porcentagem** **(%)**	**região B** **< 60 kDa**	**Porcentagem** **(%)**
6.10.10 T1	7	129,28	15,65	57,24 42,38 33,91 24,72 23,08 21,73	84,34
25.10.10 T2	6	124,63 62,28	48,76	44,33 34,91 24,57 21,48	51,24

8.11.10 T3	7	106,7	10,97	49,15 39,98 24,85 19,6 17,85 16,4	89,03
15.12.10 T4	6	104,99	12,46	50 39,98 24,85 19,44 16	87,54
10.1.11 T5	6	169,16 101,64	22,02	51,14 39,98 25 19,44	77,98
9.2.11 T6	7	221,69 119,53	28,3	57,24 47,48 39,98 25,71 19,52	71,7
21.2.11 T7	7	196,58 108,45	21,26	49,57 45,88 37,97 29,57 19,36	78,74
16.3.11 T8	5		0	50 47,89 41,02 25 19,28	100

Cão número 13– Nina

Data	**Número total de bandas de proteínas**	**região A** **>60 kDa**	**Porcentagem** **(%)**	**região B** **< 60 kDa**	**Porcentagem** **(%)**
27.1.11 T1	7		0	47,62 33,68 24,18 18,38 15,18 13,2	100
10.2.11 T2	6		0	46,09 31,63 23,91 18,22 15,04 13,06	100

10.3.11 T3	6		0	47,23 33,15 23,64 18,38 15,13 12,92	100
5.5.11 T4	6		0	46,85 34,75 24,86 18,49 15,44 14,22	100

Cão número 14 – Buca

Data	**Número total de bandas de proteínas**	**região A** **>60 kDa**	**Porcentagem** **(%)**	**região B** **< 60 kDa**	**Porcentagem** **(%)**
9.8.10 T1	4		0	50 40,32 24,85 19,36	100
27.9.10 T2	7	110,22 78,53	12,62	55,96 41,02 28,76 19,6 16,13	87,38
25.10.10 T3	7	112,02 81,29	22,04	54,71 41,02 28,76 19,68 16	77,96
21.1.11 T4	7	113,85 83,18	19,21	54,71 42,83 30,41 19,84 16,13	80,79
28.2.11 T5	5	109,92 62,79	55,67	27,4 26,06 21,02	44,33

24.3.11 T6	5	144,04 65,64	37,49	54,65 32,51 26,5	62,51
14.4.11 T7	5	111,42 64,91	48,15	54,04 45,37 26,95	51,85
14.6.11 T8	1	64,2	100		0
19.7.11 T9	1	63,84	100		0
18.8.11 T10	2	64,2	58,71	51,29	51,29
20.9.11 T11	4	61,75	45,3	52,27 44,5 34,9	54,7
21.10.11 T12	6	63,14	51,4	51,98 46,04 34,9 27,17 20,5	48,6
25.11.11 T13	3		0	59,73 26,28 21,54	100

Cão número 15 – King

Data	**Número total de bandas de proteínas**	**região A >60 kDa**	**Porcentagem (%)**	**região B < 60 kDa**	**Porcentagem (%)**
19.8.11 T1	10	360,08 112,08 74,56 68,67 62,14	37,48	58,94 55,25 46,64 36,55 26,58	62,52
26.9.11 T2	5	120,36 68,82	58,43	59,38 44,78 10,43	41,57

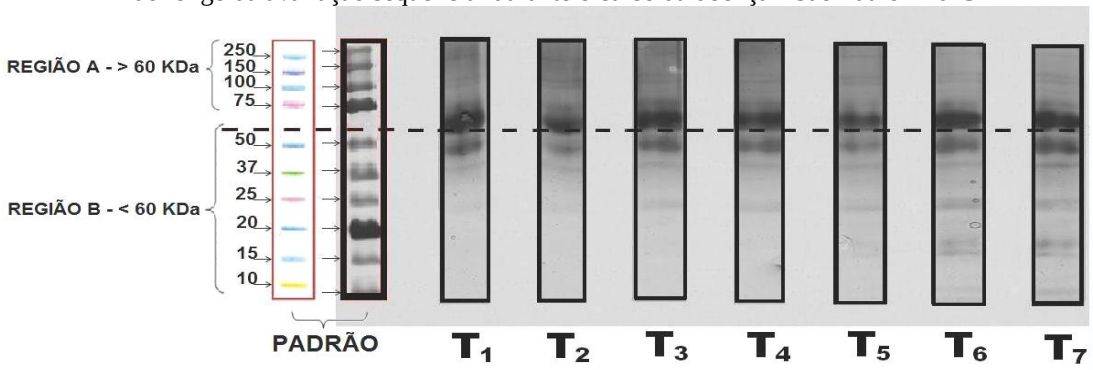
19.1.12 T3	5	102,34	58,07	57,24 43,49 15,87 10	41,93
29.2.12 T4	6	273,88 99,13	58,87	55,85 41,92 19,65 15,74	41,13
28.3.12 T5	7	112,93 91,99 64,06	56,93	52,3 36,62 32,81 20	43,07
26.4.12 T6	7	108,45 90,3 62,63	57,09	53,8 50,28 35,12 20,41	42,91

Cão número 16 – Bruno

Data	**Número total de bandas de proteínas**	**região A >60 kDa**	**Porcentagem (%)**	**região B < 60 kDa**	**Porcentagem (%)**
5.12.11 T1	6	119,21 68,15	33,02	59,87 37,92 34,57 27,61	66,98
9.1.12 T2	5	278,07 112,93 61,93	68,35	36,42 26,34	31,64
10.2.12 T3	5	119,21 67,77	56,05	48,79 36,81 27,32	43,95

8.3.12 T4	7	210,96 124,14 67,77	60,53	49,39 45,04 36,42 26,62	39,47
9.4.12 T5	6	255,38 124,14	47,83	49,39 44,76 37,23 26,9	52,17

Figura 7 - Perfil eletroforético de bandas de proteínas urinárias do cão número 11 (Bolinha) do Grupo 3 (estagio 3 da doença renal crônica), demonstrando as bandas de proteínas com diferentes pesos moleculares ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo - 2013



Fonte: Waki, M.F., 2013.

5.3.10 Variáveis do hemograma

5.3.10.1 Hematócrito

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais do hematócrito (%) estão apresentados na tabela 103 e no gráfico 52. O teste de normalidade Kolmogorov e Smirnov indicou que os valores apresentaram distribuição normal até o momento T6.

A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T6 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo (p = 0,9871). Contudo, na comparação dos valores do hematócrito (%) entre o grupo controle, e os cães do Grupo 3 no momento T1

(p= 0,0001) constatou-se diferença significante, já no momento T6 (p= 0,0641) e entre os momentos T1 e T6 (p= 0,6877) constatou-se que não houve diferença significante (Tabela 104).

Tabela 103 - Valores individuais e estatística descritiva do hematócrito (%) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T 1	T2	T 3	T 4	T5	T6
11	44	41	47	49,6	44	43,5
12	34	29	28	22	28	21
13	41,9	38	39			
14	37	33	35	35	40	35
15	43	42	37	33	38	46
16	43	43	44	48	47	46
Média	40,48	37,7	38,333	37,52	39,4	38,3
DP	4,03	5,57	6,74	11,44	7,27	10,67
EPM	1,65	2,28	2,75	5,12	3,25	4,77
Mínimo	34	29	28	22	28	21
Máximo	44	43	47	49,6	47	46

Gráfico 52 - Perfis dos valores individuais do hematócrito (%) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

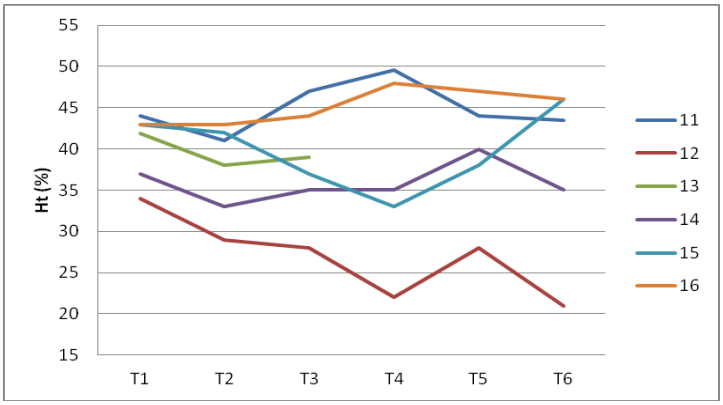


Tabela 104 – Comparação dos valores do hematócrito (%) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T6 e entre os tempos T1 e T6 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p = 0,0001 (Teste t não pareado)
Controle x T6	p = 0,0641 (Teste t não pareado, corrigido com Welch)
T1 x T6	p = 0,6877 (Teste t não pareado, corrigido com Welch)

5.3.10.2 Hemácias

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais do número de hemácias (10^6/mm^3) estão apresentados na tabela 105 e no gráfico 53. O teste de normalidade Kolmogorov e Smirnov indicou que os valores apresentaram distribuição normal até o momento T6.

A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T6 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo (p = 0,9696). Porém, na comparação dos valores do número de hemácias (10^6/mm^3) entre o grupo controle, e os cães do Grupo 3 no momento T1 (p< 0,0001) constatou-se diferença significante, já no momento T6 (p= 0,0518) e entre os momentos T1 e T6 (p= 0,5913) constatou-se que não houve diferença significante (Tabela 106).

Tabela 105 - Valores individuais e estatística descritiva do número de hemácias (106/mm3) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 10 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T1	T2	T3	T4	T5	T6
11	7	6,4	7	7,31	6,4	6,42
12	4,9	4,3	4,2	3,2	4	3,08
13	5,97	5,5	5,9			
14	5,35	5,11	5,7	5,5	5	5
15	6,2	6,2	5,6	4,4	5,3	6,5
16	6,8	6,9	6,9	6,8	7,1	7,1
Média	6,04	5,74	5,88	5,44	5,56	5,62
DP	0,81	0,95	1,02	1,69	1,21	1,62
EPM	0,33	0,39	0,42	0,76	0,54	0,72
Mínimo	4,9	4,3	4,2	3,2	4	3,08
Máximo	7	6,9	7	7,31	7,1	7,1

Gráfico 53 - Perfis dos valores individuais do número de hemácias (106/mm3) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

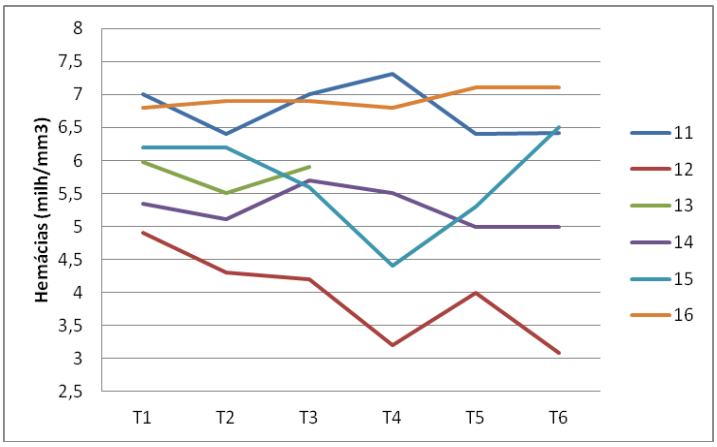


Tabela 106 – Comparação dos valores do número de hemácias (106/mm3) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T6 e entre os tempos T1 e T6 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p < 0,0001 (Teste t não pareado)
Controle x T6	p = 0,0518 (Teste t não pareado e corrigido por Welch)
T1 x T6	p = 0,5913 (Teste t não pareado)

5.3.10.3 Hemoglobina

Os valores individuais, a estatística descritiva e os perfis dos valores individuais das concentrações de hemoglobina (g%) estão apresentados na tabela 107 e no gráfico 54. O teste de normalidade Kolmogorov e Smirnov indicou que os valores apresentaram distribuição normal até o momento T6.

A análise de variância (ANOVA) avaliada entre os tempos T1 a T6 demonstrou que não houve diferença significante ao longo do tempo (p = 0,9985). Contudo, na comparação dos valores das concentrações de hemoglobina (g%) entre o grupo controle, e os cães do Grupo 3 no momento T1 (p< 0,0001) constatou-se diferença estatística significante, já no momento T4 (p= 0,0671) e entre os momentos T1 e T6 (p= 0,7455) constatou-se que não houve diferença significante (Tabela 108).

Tabela 107 - Valores individuais e estatística descritiva das concentrações de hemoglobina (g%) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) segundo os tempos de avaliações durante o curso da doença - São Paulo – 2013

Cão	T1	T2	T3	T4	T5	T6
11	14,7	14,1	16,2	17	15,4	15
12	11,8	9,7	9,3	7,3	9,7	7,2
13	13,9	13,3	12,8			
14	12,5	12,1	12,8	12,9	12	10,9
15	13,7	13,8	11,6	10,4	12,6	15,8
16	14,3	14,7	15,8	16,2	15,9	15,5
Média	13,48	13	13,08	12,76	13,12	12,88
DP	1,11	1,82	2,60	4,04	2,56	3,74
EPM	0,45	0,74	1,06	1,81	1,14	1,67
Mínimo	11,8	9,7	9,3	7,3	9,7	7,2
Máximo	14,7	14,7	16,2	17	15,9	15,8

Gráfico 54 - Perfis dos valores individuais das concentrações de hemoglobina (g%) dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) ao longo da avaliação sequencial durante o curso da doença - São Paulo – 2013

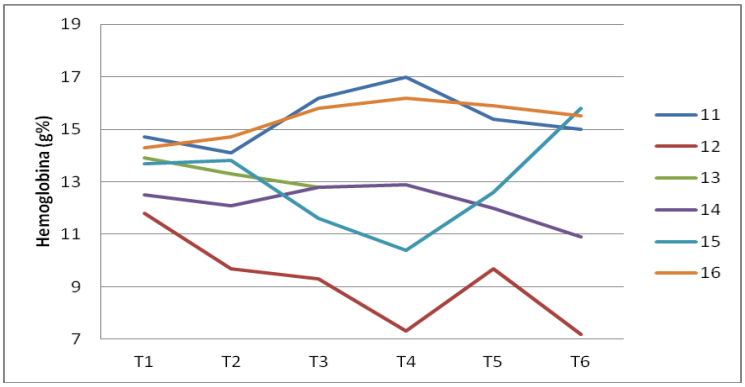


Tabela 108 – Comparação dos valores das concentrações de hemoglobina (g%) entre o grupo controle e o tempo T1, entre o grupo controle e o tempo T6 e entre os tempos T1 e T6 dos cães 11, 12, 13, 14, 15 e 16 do Grupo 3 (Estágio 3 da doença renal crônica) - São Paulo – 2013

	Valores de p
Controle x T1	p <0,0001 (Teste t não pareado)
Controle x T6	p = 0,0671 (Teste t não pareado e corrigido por Welch)
T1 x T6	p = 0,7455 (Teste t não pareado e corrigido por Welch)

6 DISCUSSÃO

No presente estudo em relação ao **Grupo 1**, DRC Estágio 1, todos os cães ao longo do tempo de acompanhamento apresentaram valores de ureia e creatinina sérica inferiores a 54mg/dL e 1,4mg/dL, respectivamente. Apesar da existência de diferença significante entre o grupo controle e o tempo T1 para os valores de creatinina sérica, estes eram sempre inferiores a 1,4mg/dL, ou seja, ainda considerados na faixa de normalidade. Desta forma, torna-se interessante a avaliação de outras variáveis que possam de forma mais fidedigna indicar, de forma mais precoce, a existência do comprometimento da TFG antes mesmo do aumento da creatinina sérica.

A classificação em estágios da DRC, segundo a *International Renal Interest Society* (IRIS), tem possibilitado a identificação não só mais precoce da doença renal, como também a avaliação adequada de cada um dos estágios para a preconização de medidas de monitoração laboratorial como também de instituição da terapia adequada (BROWN, 1999; LEES, 2004; POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2005; POLZIN, 2006; IRIS, 2009; NELSON; COUTO, 2009).

A taxa de filtração glomerular, avaliada indiretamente pelas concentrações séricas de ureia e creatinina, tem sido empregada na rotina da clínica (POLZIN et al., 2004; McGROTTY, 2008) e assim foi baseada a classificação da IRIS, principalmente pelos valores de creatinina, juntamente com a presença de outros biomarcadores de lesão renal, na urina ou no exame de imagem dos rins (IRIS, 2009; POLZIN, 2010). Nos cães, a azotemia só é detectável quando já existe a perda de mais de ¾ do número de néfrons (POLZIN, 2008; SMETS et al., 2010 a ou b; NABITY et al., 2011; POLZIN, 2011). Portanto no Estágio 1 da DRC como não há azotemia, neste momento não há a possibilidade de determinar, somente pelos valores das concentrações séricas de creatinina, a extensão ou o número de néfrons que já se encontra comprometido, sendo que apenas é possível detectar as alterações dos marcadores de lesão renal. Cabe ressaltar que, principalmente, os valores da ureia sérica são mais influenciados pelos fatores extrarrenais do que a creatinina sérica (LEES, 2004; POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2005; POLZIN, 2006; NELSON; COUTO, 2009).

Assim, a avaliação da cistatina C sérica pôde trazer informações adicionais acerca da TFG nos cães do **Grupo 1**, pois a quantidade de cistatina C produzida pelo organismo é constante, sendo que a concentração sanguínea está na dependência exclusiva do ritmo de filtração glomerular. Por esta razão, a cistatina C foi recentemente proposta como um bom marcador endógeno de função renal e muito mais sensível que a creatinina, apesar de ainda

ser limitado o número de estudos publicados na espécie canina, permitindo que sejam detectadas alterações da filtração glomerular de forma mais precoce, uma vez que a realização da depuração ou *clearance* de creatinina não é factível como método rotineiro de avaliação sequencial ou longitudinal do paciente com DRC (MITSNEFES et al., 2007; NICKOLAS et al., 2008; WEHNER; HARTMANN; HIRSCHBERGER 2008; CHEW; DiBARTOLA; SCHENCK, 2011).

No **Grupo 1** somente o cão de número 1, ao longo das mensurações seriadas, apresentou concentrações séricas de cistatina C maiores do que os observados nos cães do grupo controle (0,18±0,05; média±DP; ou média±2DP de 0,08 a 0,28 mg/L), e com predomínio dos valores séricos igual ou superior a 0,34 mg/L. O cão de número 1 tratava-se de uma cadela que havia sido submetida a nefrectomia há 5 anos. Os demais cães do **Grupo 1** apresentaram valores de cistatina C inferiores a 0,28 mg/L, justificando desta forma a inexistência de diferença significante quando da avaliação em conjunto de todos os 5 cães do **Grupo 1** ao longo de todos os tempos. Assim, a cistatina C para o cão de número 1 pôde demonstrar, de forma precoce, a presença de comprometimento da TFG, antes mesmo do aumento das concentrações séricas de creatinina e sendo que estas permaneceram iguais ou inferiores a 1,1 mg/dL durante todo o período de observação (18 meses). Assim no **Grupo 1**, a avaliação da cistatina C sérica trouxe informações importantes acerca da taxa de filtração glomerular, indicando que apesar da azotemia não estar presente, já estaria ocorrendo a perda de néfrons, sendo que esta foi evidente para o cão de número 1 e, portanto, indicando que a doença renal estaria evoluindo de forma progressiva.

Corroborando com a informação de que os néfrons estariam sendo comprometidos ou lesados ao longo da evolução da DRC, e que desta forma poderia comprometer na perda futura de mais néfrons, detectou-se que somente o cão de número 1 apresentava valores maiores das RPC e RAC, com variação de 0,154 a 1,14 e 0,010 a 0,016, respectivamente, quando comparados aos demais animais do mesmo grupo. A RPC do cão número 1 atingiu valores anormais, superiores a 1,0, sendo que o valor normal considerado para cães não azotêmicos seria da RPC < 1,0 (LESS, 2004; LESS et al., 2005; POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2005; JACOB et al., 2005; POLZIN, 2007; GRAUER, 2007; NABITY et al., 2011). Em relação à RAC, os valores observados ainda se encontravam na faixa de normalidade, ou seja, não foi detectada microalbuminúria, pois os valores RAC eram inferiores a 0,03, uma vez que a microalbuminúria somente é considerada quanto a RAC for maior que 0,03 e inferior a 0,3 (SABHARWAL et al., 2008; BACIC et al., 2010). Assim, uma vez que foram constatados valores superiores a 1,0 da RPC, ou seja, a presença de proteinúria patológica

renal observou-se que a perda na urina de proteínas não se tratava da presença de albumina, pois os valores da RAC encontravam-se na faixa de normalidade, ou seja, não havia o comprometimento dos glomérulos que justificasse a perda de proteínas de alto peso molecular, incluindo a albumina, através da barreira glomerular.

Para complementar a avaliação quanto à perda dessas proteínas na urina, o estudo do perfil qualitativo das proteínas pelo peso molecular pôde trazer informações importantes para a identificação do(s) segmento(s) dos néfrons que estavam sendo lesados. Na eletroforese de proteínas urinárias pelo SDS-PAGE, no cão de número 1 foi observada a tendência do aumento da porcentagem (cerca de 70 a 80%) de proteínas na região B, correspondente a proteínas de baixo PM (< 60 kDa) e com a presença de 3 a 5 bandas de proteínas com variação do PM de 57 a 7 kDa. Portanto o conjunto de informações, pelas RPC e RAC e como também pela avaliação do perfil eletroforético das proteínas urinárias, sugere que a proteinúria renal constatada no cão de número 1 foi decorrente da perda de proteínas de baixo PM e que caracteriza, portanto, a presença de proteínas que não foram absorvidas ao longo dos túbulos e, assim, a lesão estaria localizada ao longo dos túbulos renais (TRYGGVASON; PETTERSSON, 2003; GRAUER, 2007; SMETS et al., 2010 a ou b). Ainda, a detecção na urina de proteínas de baixo PM poderia indicar a presença de α1-microglobulina, de β2-microglobulina e/ou de proteínas ligadas ao retinol (BLOCKLEBANK; COOPER; RICHMOND, 1991; TRYGGVASON; PETTERSSON, 2003; GRAUER, 2007; SMETS et al., 2010 a, b) que, assim, poderia identificar de forma mais fidedigna o segmento do néfron que estaria sendo lesado, pois a absorção dessas proteínas pelas células tubulares renais não era adequada (BLOCKLEBANK; COOPER; RICHMOND, 1991; TRYGGVASON; PETTERSSON, 2003; GRAUER, 2007; SMETS et al., 2010 a ou b); entretanto, para a confirmação específica da presença dessas proteínas seria necessário o emprego de métodos laboratoriais específicos tais como o de *western blot*, método este que utiliza o uso de anticorpos para a identificação da proteína urinária específica, o qual não foi empregado no presente estudo (ZARAGOZA et al., 2003 a, b; YALÇIN; ÇETIN, 2004; ZARAGOZA et al., 2004).

Em um estudo em cães com leptospirose (ZARAGOZA et al., 2003 b), a confirmação de que a infecção pela leptospira havia causado lesão nos túbulos renais em decorrência da nefrite intersticial, esta foi determinada quando da constatação de que 80% dos cães apresentavam predomínio de bandas de proteínas de baixo peso molecular (com a identificação de 6 bandas) em comparação com o grupo de cães normais em que a porcentagem foi menor, ou seja, inferior a 50% e com a presença de apenas 3 bandas de

proteínas. No presente estudo, os cães do grupo controle também apresentavam os perfis eletroforéticos diferentes aos observados no cão de número 1, pois os cães do grupo controle também apresentavam proporções semelhantes de proteínas de baixo peso molecular e de alto peso molecular, aproximadamente de 50% em cada região (A e B), e com o predomínio de 3 a 4 bandas de proteínas na região B.

Cabe ressaltar que os estudos publicados referente à avaliação do perfil eletroforético de proteínas na urina de cães com diferentes condições mórbidas foi realizada de forma pontual (ZARAGOZA et al., 2003 a, b; YALÇIN; ÇETIN, 2004; ZARAGOZA et al., 2004; BACIC et al., 2010) e no presente estudo, as avaliações não só do perfil eletroforético como também da RPC e RAC foram realizadas de forma sequencial ou seriada durante um período de evolução da doença e assim, para o cão de número 1, do **Grupo 1**, os resultados permitiram identificar e verificar de forma mais fidedigna a progressão da doença renal, não só pela alteração da intensidade da perda de proteínas pela RPC, mas também pelo conjunto de informações no que tange a identificação adequada da qualidade e do provável local relacionado a perda dessas proteínas, determinadas pela RAC e pela eletroforese de proteínas urinárias.

Em relação aos demais cães do **Grupo 1** (cães de números 2, 3, 4 e 5), estes eram de faixa etária mais jovem, de 2 a 5 anos, e apesar de não terem sido constatadas alterações nas concentrações séricas de ureia, de creatinina e da cistatina C, também não foram detectados valores anormais da RPC e RAC, pois estes permaneceram inferiores no intervalo de 0,5 e 0,008, respectivamente, durante todo o período de observação. Entretanto, foram observadas alterações quanto ao número de bandas de proteínas presentes na urina desses cães do **Grupo 1**. Os cães de números 3 e 4 apresentaram predomínio ou maior porcentagem de proteínas de baixo peso molecular (região B; PM < 60kDa), como também de um maior número de bandas de proteínas nessa região, principalmente para o cão de número 3 em que foram constadas de 6 a 9 bandas (Quadro 3 e Figura 5). Assim, mesmo para esses cães em que os valores de RPC e RAC permaneceram normais ao longo do período de observação, a detecção de proporções diferentes quanto à quantidade de proteínas nas regiões A e B, como também do achado de um maior número de bandas de proteínas de baixo PM na região B, estas informações em conjunto pôde trazer dados adicionais para a suspeita da existência de lesão renal em evolução, principalmente relacionada possivelmente ao segmento dos túbulos contornados proximais.

Portanto, estes dados sugerem que a avaliação do perfil eletroforético de proteínas urinárias pelo PM também pode ser considerado um exame importante e que fornece mais

subsídios para o entendimento e o acompanhamento do desenvolvimento de lesão renal nos estágios iniciais da DRC. Segundo Zaragoza et al. (2003 a, b, 2004), Lees et al. (2005) e Grauer (2011), a análise qualitativa das proteínas urinárias pela eletroforese com o gel de poliacrilamida pode auxiliar na detecção precoce da lesão renal, pois a mudança do perfil de bandas de proteínas de acordo com o peso molecular pode indicar o local de acometimento renal, ou seja, o local da lesão renal, se esta é de origem glomerular e/ou tubular.

No que tange aos cães do **Grupo 2**, apesar da classificação da IRIS determinar que no estágio 2 da DRC os valores séricos de creatinina devem oscilar entre 1,4 a 2,0mg/dL, observou-se que em alguns momentos ou tempos durante o acompanhamento sequencial, a creatinina atingiu valores superiores a 2,0mg/dL, até 2,7mg/dL, principalmente nos cães de números 7 e 8 e especificamente no cão de número 8, as concentrações séricas de creatinina aumentaram principalmente no final do período de observação, sugerindo que a progressão da DRC estava ocorrendo de forma mais rápida que os demais cães deste grupo (Tabela 38 e Gráfico 20).

Considerando que atualmente o valor de normalidade para a creatinina sérica é inferior ao descrito em estudos pregressos em que era considerado ainda como normal até 2,0mg/dL (FINCO, 1995; POLZIN; OSBORNE, 1995), além de levar em consideração a condição da massa muscular para a interpretação adequada do valor de creatinina, as mensurações de cistatina C permitiram identificar que os cães de números 6, 7 e 8, que apresentavam as maiores concentrações séricas de ureia e de creatinina, tinham também as maiores concentrações de cistatina C sérica, ou seja, valores superiores a 0,28mg/L segundo o limite máximo considerado para o grupo controle (Tabela 41e Gráfico 21). Apesar de não ter sido detectada correlação significante entre a cistina C e a creatinina sérica ($r=0,045$; $p=0,849$) no **Grupo 2**, pois o esperado seria que o aumento das concentrações de cistatina C também acompanhasse o da ureia e creatinina sérica, a avaliação individual dos dados sugere que houve essa tendência. Assim, observa-se ainda a necessidade da condução de um maior número de estudos para melhor avaliar o emprego adequado da mensuração sérica da cistatina C, bem como a sua interpretação no que tange a avaliação da TFG durante o acompanhamento da DRC nos cães não azotêmicos ou quando a azotemia é ainda discreta. Poucos estudos foram realizados em cães utilizando a mensuração de cistatina C sérica para avaliar a progressão da DRC, a maioria dos estudos realizados foi pontual, entretanto foi possível verificar que a cistatina C é um bom marcador de TFG para cães e que auxilia no diagnóstico precoce de DRC quando os valores de creatinina ainda estão dentro dos valores de normalidade ou pouco elevados, entretanto ainda são necessários mais estudos e realização

da padronização da técnica e do kit para mensuração (ANTOGNONI et al., 2007; WEHNER; HARTMANN; HIRSCHBERGER, 2008).

Com a progressão da DRC, conforme sugere à fisiopatologia, esta acarretaria na diminuição progressiva da TFG devido à perda gradativa de néfrons e, consequentemente, poderia também ocorrer o comprometimento na excreção renal de fosfato e, portanto, haveria a tendência para o desenvolvimento de hiperfosfatemia (CORTADELLAS et al., 2010; CHEW; DiBARTOLA; SCHENCK, 2011; POLZIN, 2011). Os cães do **Grupo 2** apresentaram, em sua grande maioria, ao longo do período de acompanhamento, concentrações de fósforo inferiores a 4,5mg/dL, sendo que apenas os cães de número 6 e 7 receberam além da dieta terapêutica quelante de fósforo por via oral (hidróxido de alumínio na dose de 10 – 30 mg/kg a cada 12 ou 8 horas) (Tabela 43 e Gráfico 22), sendo que a referida concentração sérica é considerada adequada e indica um bom controle da DRC, pois evitaria o desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário renal que é considerado como um fator adicional para a progressão da DRC (CORTADELLAS et al., 2010; CHEW; DiBARTOLA; SCHENCK, 2011; POLZIN, 2011). Assim provavelmente, como os cães do Grupo 2 recebiam dieta balanceada com baixo nível de fósforo, esta conduta deve ter colaborado para a manutenção dos níveis séricos adequados de fósforo, juntamente com o quelante de fósforo quando foi necessário. Portanto, como houve o controle quanto a quantidade da ingestão de fósforo nos cães do **Grupo 2**, as concentrações de fósforo sérico, neste caso, não poderiam ser consideradas para avaliar, indiretamente, o comprometimento da excreção renal. Ainda, em relação ao papel do fósforo na DRC e como esta variável está estritamente relacionado com o desencadeamento do hiperparatireoidismo secundário renal, no cão de número 7, apesar da normofosfatemia, foi observada nos tempos T6, T7 e T10 a presença de hipercalcemia relacionada ao cálcio total (14,9; 16,6 e 16,5 mg/dL, respectivamente) (Tabela 44 e Gráfico 23) , sugerindo que possivelmente os níveis séricos de paratormônio (PTH) já poderiam estar aumentados e que indicaria a detecção precoce do comprometimento e progressão importante da DRC. Conforme descrito na literatura, cães e gatos no estágio 2 da DRC já podem apresentar aumento PTH mesmo na presença de normofosfatemia, indicando a presença de um importante fator para a progressão mais acelerada da DRC (SLATOPOLSKY et al., 1971; POLZIN et al., 2004; ; LAZARETTI et al., 2006 CORTADELLAS et al., 2010; CHEW; DiBARTOLA; SCHENCK, 2011; POLZIN, 2011; GIOVANINNI et al., 2013 no prelo[1]).

[1] GIOVANINNI, L. H.; KOGIKA, M. M.; LUSTOZA, M. D.; RECHE JÚNIOR, A.; WIRTHL, V. A. B. F.; SIMÕES, D. M. N.; COELHO, B. M. Serum intact parathyroid hormone levels in cats with chronic kidney disease. **Pesquisa Veterinária Brasileira / Brazilian Journal of Veterinary Research**, 2013.

Em relação à avaliação da proteinúria nos cães do **Grupo 2**, os cães de números 6 e 8 apresentaram proteinúria desde o início do período de acompanhamento, sendo que no cão de número 6 a intensidade era mais acentuada, com variação de RPC de 4,89 a 12,77 e com tendência ao aumento progressivo (Tabela 59 e Gráfico 30); as variações dos valores da RPC são consideradas significantes quando o aumento ou a diminuição for de no mínimo de 35% para valores altos de UPC, próximo a 12,0 (NABITY et al., 2011). No presente estudo este intervalo de variação foi observado e, assim, confirmando que o cão de número 6 apresentou aumento progressivo da RPC e, portanto, a DRC encontrava-se em evolução. Variações sequenciais dos valores da RPC de um mesmo animal, em patamares esperados, podem ocorrer, pois estes valores não são estáticos e podem ser afetados pela metodologia que foi empregada e também devido aos diferentes fatores de diluição eventualmente empregados (NABITY et al., 2011).

Em um estudo realizado em cães com leishmaniose, apesar da avaliação da RPC ter sido pontual, foram observadas variações acentuadas da RPC de 0,8 a 27,4, indicando que quando da presença de influência de fator constante extrarrenal, a magnitude da proteinúria pode ser variável (ZARAGOZA et al., 2003 a, b).

Entretanto, somente o cão de número 6 do **Grupo 2** desenvolveu concomitantemente hipertensão arterial durante o período de acompanhamento, fator este importante a ser considerado que poderia influenciar na intensidade da proteinúria pela presença de hipertensão glomerular. Assim, o cão de número 6 foi submetido à terapia anti-hipertensiva, com a administração de bloqueador de canal de cálcio (amlodipina) e de inibidor da enzima de conversão da angiotensina (iECA → benazepril), e que em consequência da ação do iECa ocorreria a vasodilatação da arteríola eferente, diminuindo, desta forma, a pressão hidrostática nos glomérulos e este mecanismo poderia ter amenizado a maior perda de proteína na urina, portanto pelo seu efeito antiproteinúrico (GRAUER et al., 2000; GRAUER, 2005; GRAUER, 2007; POLZIN, 2007). Ainda no atinente ao cão de número 6, observou-se que os valores da RAC permaneceram, durante todo o período de acompanhamento, na faixa de microalbuminúria, entre 0,03 e 0,3 (Tabela 61 e Gráfico 31) e, desta forma, não havia a justificativa da perda urinária daquele montante de proteína estar relacionado, principalmente, com a perda de albumina, pois segundo algumas referências (GRAUER, 2007; GRAUER, 2011; POLZIN, 2011) quando o valor da RPC é maior que 2,0, existem fortes indícios da proteinúria ser decorrente da presença predominante de albuminúria, ou seja, que o

mecanismo responsável esteja relacionado com a lesão localizada principalmente nos glomérulos (GRAUER et al., 2000; GRAUER, 2005; GRAUER, 2007; POLZIN, 2007). Todavia, havia, ainda, a necessidade de caracterizar de forma mais fidedigna a qualidade da perda das proteínas no cão de número 6 e, assim, identificar os segmentos dos néfrons comprometidos que pudessem estar envolvidos neste processo.

O estudo do perfil eletroforético, pela avaliação do peso molecular das proteínas presentes na urina, permitiu a identificação no cão de número 6 do predomínio de proteínas na região B, ou seja, 100% das proteínas na urina eram de baixo PM e que compreendia de 3 a 6 bandas; esses achados caracterizam a existência do comprometimento dos túbulos renais na reabsorção de proteínas normalmente presentes no filtrado glomerular e, portanto, os valores aumentados da RPC constatados no cão de número 6 eram decorrentes da presença de proteínas de baixo PM e não de alto PM, como teoricamente seria o esperado e, portanto, a albumina não estava envolvida para aquele valor de intensidade da proteinúria que havia sido observada (GRAUER et al., 2000; GRAUER, 2005; JACOB et al., 2005; GRAUER, 2007; POLZIN, 2007; NABITY et al., 2011). Para ainda corroborar que a proteinúria do cão de número 6 era predominantemente decorrente do comprometimento dos túbulos renais, em todos os tempos avaliados, não foi constada a presença de proteínas na região A, sendo que a porcentagem era 0% (Quadro 5 e Figura 6). Estes achados foram surpreendentes uma vez que se esperaria como vem sendo descrito na literatura, de que a RPC maior que 2,0 indicaria predominantemente a perda de albumina na urina e que, portanto, a perda seria decorrente de lesão em glomérulos e, assim, a indicação do uso de antiproteinúrico, tal como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, seria sempre recomendada (GRAUER et al., 2000; GRAUER, 2005; GRAUER, 2007; POLZIN, 2007).

Portanto, os resultados observados no cão de número 6 suscita a discussão quanto à indicação, atualmente, de forma indiscriminada do uso de antiproteinúricos de ação nos glomérulos quando somente da constatação de proteinúria apenas avaliada pela RPC, pois nota-se a necessidade de melhor investigação quanto à qualidade dessas proteínas presentes na urina e, portanto, do reconhecimento do local do segmento envolvido que acarretou na perda das mesmas, para que assim medidas de prevenção e de terapia possam ser aplicadas de forma individual e específica para cada caso de proteinúria renal. Os achados do presente trabalhos, que indicam o maior comprometimento de lesão em túbulos, são semelhantes aos que foram observados em estudos realizados em outras espécies como ratos, camundongos, coelhos e até mesmo em humanos em que foi verificada a disfunção ou lesão de células dos túbulos contornados proximais e não lesão de glomérulos (BLOCKLEBANK; COOPER;

RICHMOND, 1991; TRYGGVASON; PETTERSSON, 2003; NANGAKU, 2006; RUSSO et al., 2007a, b; HODGIKINS; SCHNAPER, 2012). Em cães com hiperadrenocorticismo, Smets et al. (2011) verificaram a existência de comprometimento glomerular juntamente com o tubular nos cães que apresentaram proteinúria em magnitude de 3,4 (variação das RPC observadas de 0,01 – 16,8), e no referido estudo a avaliação da função tubular foi realizada pela determinação de biomarcadores como atividade urinária de N-acetil-β-D-glucosaminidase (NAG), imunoglobulina urinária, proteína ligada ao retinol e a avaliação glomerular pela determinação de albumina urinária. Também em estudo mais recente em cães diabéticos, que desenvolveram concomitantemente doenças neoplásicas tais como linfoma linfoblástico e neoplasia hepática, e que tinham valores de RPC > 2,0 e de RAC normais, ou seja, sem micro ou macroalbuminúria, também apresentaram predomínio de proteínas de baixo peso molecular, indicando o maior comprometimento dos túbulos na reabsorção de proteínas (MARTORELLI, 2012); este achado em relação à elevação da RPC pela presença de neoplasias já havia sido observado em estudos publicados anteriormente (EAGEN; LEWIS, 1977; FRY et al., 2003; LEES et al., 2005; GRAUER, 2005).

Outro fator que poderia ser suscitado frente à ausência de predomínio de albuminúria nos casos de RPC > 2,0, refere-se à possibilidade da existência na urina somente de fragmentos da albumina, pois segundo alguns estudos, a albumina quando da passagem através dos glomérulos poderia ser fragmentada, resultando em proteínas de PM, variando de 60 a 14 kDa, e estas frações não seriam detectadas pelos métodos laboratoriais que são designados para identificar a albumina intacta e não os seus fragmentos (GUDEHITHLU et al., 2004; RUSSO et al., 2009). Assim, no presente estudo, talvez, a ausência de detecção de macroalbuminúria poderia ser justificada pelo referido processo de fragmentação e apenas sendo possível detectar a microalbuminúria. Ainda, outra possibilidade seria face aos resultados obtidos na eletroforese em SDS-PAGE em que o predomínio de proteínas foi o de baixo PM e aliada a presença de microalbuminúria, detectada pela RAC, estes achados poderiam ainda ser justificados pela lesão em túbulos renais, pois uma vez que a albumina, em condições normais, encontra-se em pequenas quantidades no filtrado glomerular, a lesão nos túbulos contornados proximais poderia prejudicar o processo normal de absorção da albumina e, portanto, por conseguinte, a detecção de microalbuminúria (BIRN et al., 2000; ZATZ, 2002; LEES, 2004; BIRN; CHRISTENSEN, 2006; RUSSO et al., 2007 a, b).

Além disso, estudos mais recentes realizados em ratos e camundongos se baseiam na teoria que o comprometimento inicial da porção túbulo-intersticial seria o principal causador da lesão renal e também de sua progressão por meio da diminuição da TFG e demonstraram

ainda que o ponto chave da lesão renal não seria apenas o glomérulo, como se acreditava anteriormente, mas sim a porção túbulo-intersticial, a qual corresponde a 80% do volume do rim, e ainda que a presença de proteinúria estivesse correlacionada com a perda da capacidade absortiva dos TCP e poderia também estar envolvida com a deficiência de lipoproteínas carreadoras de albumina (NANGAKU, 2006; HODGIKINS; SCHNAPER, 2012).

Assim, nota-se a necessidade de reavaliar os mecanismos fisiopatológicos que possam estar envolvidos no desenvolvimento da proteinúria, sendo de suma importância à análise em conjunto de diversas variáveis que possam identificar de forma fidedigna a qualidade das proteínas presentes na urina, para que a instituição de terapias também seja adequada.

Para corroborar com a discussão realizada para o cão de número 6, o cão de número 8 deste mesmo grupo, apesar de ter apresentado também aumento dos valores da RPC, mas em menor magnitude (predomínio de RPC de 0,5 a 1,0), foi constatada microalbuminúria em apenas um momento dos tempos avaliados, sendo que a RAC foi de 0,054 (T5). No que tange a avaliação da qualidade das proteínas presentes na urina deste cão de número 8, na eletroforese em SDS-PAGE foi constatado que havia o aumento da quantidade de proteínas de baixo peso molecular na região B, de 78 a 100% do total de proteínas presentes na urina, que estavam distribuídas em 3 a 6 bandas, caracterizando, assim, a perda dessas proteínas devido a não reabsorção nos segmentos dos túbulos contornados proximais (YALÇIN; ÇETIN, 2004; ZARAGOZA et al., 2004; NABITY et al., 2011; NABITY, 2012). Segundo Lees et al. (2005); Polzin (2008), valores da RPC entre 1,0 e 2,0 podem estar relacionados com a perda de proteínas tanto pela lesão em glomérulos quanto pela disfunção tubular e, assim, é necessário o reconhecimento adequado das proteínas presentes na urina para localização do foco de lesão para posterior indicação adequada de terapia (LEES et al., 2005; POLZIN, 2008; NABITY et al., 2011; NABITY, 2012). Estudo realizado em cadelas com piometra em que a RPC variou, predominantemente, de 0,14 a 1,62, as proteínas presentes na urina caracterizavam primariamente a presença de lesões em glomérulos detectada pela eletroforese me SDS-PAGE. Em outro estudo em cães com leptospirose, o predomínio de proteínas de baixo PM caracterizou lesão em túbulos renais e a RPC apresentava grande variação, de 2,59 ± 2,79 (média ± DP).

Portanto, o valor da RPC parece não condizer de forma uniforme e fidedigna a caracterização da qualidade das proteínas e a avaliação em conjunto da RPC e RAC e da eletroforese de proteínas urinárias seria de suma importância para essa elucidação.

Os cães de números 7, 9 e 10 do **Grupo 2**, Estágio 2 da DRC, não tiveram aumentos da RPC e RAC durante todo o período de acompanhamento, sugerindo que para esses

animais, apesar da presença de azotemia de intensidade discreta e com a presença de alterações em alguns marcadores de lesão renal como por exemplo o exame de imagem indicando perda de relação córticomedular, contornos irregulares, presença de cistos renais e ou alteração de tamanho e ecogenicidade renal, apresentavam também alterações no exame de urina com isostenúria e em alguns casos (cão de número 7) cilindrúria e a progressão da doença renal não foi detectada pela avaliação das variáveis referidas no período compreendido do estudo. Nesses 3 cães do **Grupo 2**, na análise do perfil eletroforético também não foi detectada alterações no atinente a qualidade das proteínas presentes na urina, sendo que o perfil quanto ao PM observado era semelhante ao do grupo controle em que a distribuição das proteínas nas regiões A e B eram relativamente proporcionais, de 44,6 a 55,4%, respectivamente, como também daqueles cães saudáveis que foram descritos na literatura (SCHULTZE; JENSEN, 1989; ZARAGOZA et al., 2004; YALÇIN; ÇETIN, 2004) em que os autores referem que algumas bandas de proteína estão sempre presentes. Ainda, proteínas na região em que se localiza o peso molecular próximo da albumina (66 KDa) também pode ser observada em cães saudáveis (MULLER; TRATWEIN, 1977; DIBARTOLA et al., 1980; WALLER et al., 1989), sugerindo-se que, normalmente, pequena quantidade de albumina possa atravessar a barreira glomerular.

Assim, a análise das proteínas pelo PM trouxe dados adicionais que permitiram a interpretação que para esses 3 cães, especificamente, não estava ocorrendo a progressão da doença renal, durante o período de acompanhamento do presente estudo, em termos de lesão renal que causasse proteinúria, ou seja, do comprometimento de glomérulos e de túbulos do segmento proximal. Portanto, a avaliação do perfil eletroforético das proteínas urinárias de cães com DRC poderia ser introduzida na rotina da clínica para assim obter mais informações acerca da velocidade e do comprometimento dos segmentos dos néfrons, para melhor acompanhamento ou monitoração da evolução da DRC.

Os achados observados nos cães de números 7, 9 e 10 do **Grupo 2** em comparação com os cães de números 6 e 8 demonstraram a variação das possibilidades de progressão da DRC em um grupo de cães com DRC que foi classificada como sendo de um mesmo estágio da doença. Portanto, o prognóstico deve ser baseado não só no estágio da DRC, mas também nas informações a serem obtidas no conjunto de outros marcadores de doença renal, que não só o valor da creatinina sérica, e que devem ser monitorados e acompanhados, de forma sequencial, com o intuito de verificar a velocidade de progressão da doença. Cabe ressaltar, como sempre destacado na clínica, que apesar do diagnóstico estar relacionado à mesma afecção, há a variação individual que pode ser influenciada e afetada por diversos fatores e,

assim, os diferentes exames laboratoriais e o acompanhamento sequencial podem trazer informações importantes para a condução dos casos.

No **Grupo 3**, os cães de números cães 11, 12 e 13 vieram a óbito ou foram eutanasiados e o período de acompanhamento desse grupo foi mais curto que os demais grupos, uma vez que neste estágio 3 da DRC, devido a gravidade do comprometimento da função renal, esperar-se-ia maior velocidade de progressão da doença e piora do quadro clínico, conforme observados em estudos anteriores em cães em estágios mais avançados da DRC (BROWN, 1999; MEYER, 2004; POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2005; BOYD et al., 2008).

Concentrações séricas mais elevadas de cistatina C foram observadas no **Grupo 3** em comparação com os demais grupos (Tabela 77 e Gráfico 39), pois como seria o esperado, neste estágio da DRC, há diminuição mais intensa da TFG, pois para o Estágio 3 segundo a classificação da IRIS, as concentrações de creatinina sérica encontram-se na faixa de 2,1 a 5,0mg/dL. No geral, para o **Grupo 3**, as maiores concentrações séricas de ureia e creatinina foram constatadas nos cães de números 11, 12, 13 e 14 e que coincidem com os maiores valores séricos de cistatina C e a correlação observada foi positiva e significante para a cistatina C e a creatinina ($r = 0,6374$; $p = 0,0059$) (Tabelas 73, 74 e 77 e Gráficos 37, 38 e 39 respectivamente). Assim, os resultados obtidos da cistatina C pôde também identificar o comprometimento mais acentuado da TFG nos cães do **Grupo 3**, apesar dos valores séricos de ureia e creatinina já terem avaliado de forma indireta a diminuição da TFG. Portanto, analisando-se todos os resultados da cistatina C sérica em todos os Grupos do presente estudo, a mensuração da cistatina C trouxe mais subsídios para os **Grupos 1 e 2**, ou seja, para aqueles casos em que os valores séricos de ureia e creatinina ainda suscitavam dúvidas acerca do grau e da presença de comprometimento da TFG, principalmente para os cães do grupo 1, Estágio 1 da DRC.

Também para o **Grupo 3**, a semelhança do **Grupo 2**, os valores séricos de fósforo não acompanharam a redução da TFG, pois também para este grupo, os cães recebiam dieta balanceada quanto aos níveis de proteínas e fósforo e ainda, os cães 11, 12, 13, 14 e 15 também recebiam quelantes de fósforo por via oral com o intuito de manter os valores de fósforo sérico dentro dos limites estipulados para este estágio da doença (inferior a 6 mg/dL) o que possivelmente deve ter contribuído para manutenção das concentrações séricas na faixa da normalidade (IRIS, 2009; WAKI et al., 2010).

Proteinúria intensa, detectada pelo aumento dos valores de RPC, foi observada principalmente nos cães de números 11, 13 e 15 (Tabela 95 e Gráfico 48), sendo que a

progressão mais rápida da doença, e que culminou no óbito, ocorreu nos cães de números 11 e 13 e, possivelmente, a proteinúria poderia estar envolvida neste prognóstico (LI et al., 2006; GRAUER, 2007; McGROTTY, 2008; GRAUER, 2011; POLZIN, 2011).

O cão de número 11 apresentou os maiores valores de RPC seguido, de forma decrescente, pelos cães de números 13 e 15 (Tabela 95 e Gráfico 48). A RPC do cão de número 11, que variou de 5,4 a 9,6, indicou a perda urinária de grande quantidade de proteínas e, conforme já mencionado para o **Grupo 2**, esperar-se-ia que nessa condição a albumina fosse a proteína predominante; entretanto, ao se avaliar os valores da RAC, em todos os momentos avaliados, a RAC encontrava-se na faixa de valores correspondente somente a microalbuminúria e não a macroalbuminúria, mas na avaliação das proteínas pelo PM na técnica de SDS-PAGE, detectou-se que praticamente 100% daquelas proteínas tinham baixo peso molecular (região B) e era composta de 4 a 6 bandas. Assim, esses achados corroboram, ainda mais, que a intensidade da proteinúria não deve estar somente relacionada diretamente com o tipo ou a qualidade da proteína específica, ressaltando novamente, portanto, a semelhança do que foi observado para os cães do **Grupo 2**, a necessidade de identificação adequada dessas proteínas para o diagnóstico adequado como também da instituição de terapia.

Esses achados sugerem que, apesar dos cães com DRC terem sido classificados segundo a IRIS em que considera, principalmente, a TFG pelas concentrações séricas de creatinina, a identificação da doença renal primária, quando possível, ou do tipo de lesão renal, se glomerular e/ ou tubular, que está evoluindo com a progressão da DRC, estas devem ser reconhecidas e identificadas com a finalidade de condução de terapia adequada de manutenção.

A hipótese da fisiopatologia em que a hipertensão glomerular se desenvolve nos néfrons remanescentes e, desta forma, ocasionado a proteinúria de origem glomerular, foi baseada principalmente em estudos em ratos e relatos na espécie humana (BRENNER; MEYER; HOSTETTER, 1982; FINCO, 2004; POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2005; POLZIN, 2009) e para o homem sabe-se que a doença glomerular é a mais frequente dentre as doenças renais. Em estudos de histopatologia renal em cães com DRC, o comprometimento túbulo-intersticial parece ser o mais evidente e sendo assim, a presença de proteinúria renal deve ser melhor investigada nesta espécie e não apenas extrapolada de achados de outras espécies em que se assume valores da RPC maiores que 2,0 ou 3,0 como sendo fortemente sugestiva de albuminúria e, desta forma, preconizando a terapia somente com essas informações (POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2005; NELSON; COUTO, 2009; POLZIN, 2010; POLZIN, 2011).

Cães de números 13 e 15 do **Grupo 3**, apesar dos menores valores da RPC em comparação com o cão de número 11, a RPC atingiu valores superiores a 2,0, até 4,9 principalmente para o cão de número 13, e os valores da RAC não indicaram a presença de micro ou macroalbuminúria, entretanto na análise do perfil eletroforético dessas proteínas foi detectado o predomínio de proteínas de baixo PM (região B), definindo-se, assim, que a proteinúria havia ocorrido em decorrência do comprometimento da reabsorção dessas proteínas a nível dos túbulos. Assim, em mais uma ocasião, observa-se que valores de RPC superiores a 2,0 não estão sempre relacionados com a perda urinária de albumina. O cão de número 15 em que a RPC variou de 0,9 a 1,7, a micro ou macro albuminúria não foi detectada em nenhum momento e houve distribuição semelhante de proteínas de alto e de baixo peso molecular, a semelhança do observado nos cães do grupo controle, entretanto, foi constatada variação do número de bandas de proteínas na magnitude de 1 a 6 na região A (PM > 60kDa), sendo que para os cães do grupo controle, como também observado nas demais publicações em cães sadios, o número de bandas de proteínas nessa região corresponde normalmente de 2 a 3 (SHULTZE; JENSEN, 1989; ZARAGOZA et al., 2003 a, b; YALÇIN; ÇETIN, 2004; ZARAGOZA et al., 2004). Assim, esses achados podem suscitar e sugerir que a mudança do número de bandas observada na região A do cão de número 15 já tivesse relação com o desenvolvimento de lesão em glomérulos, sendo este, portanto, um achado precoce antes mesmo da detecção de proteinúria patológica.

Os demais cães do **Grupo 3**, cães de números 12, 14 e 16 que não apresentavam proteinúria (RPC < 0,5), apesar de valores de 0,6 e 0,7 da RPC terem sido observados nos momentos T4 e T5 no cão de número 12, estes animais não apresentavam microalbuminúria em nenhum dos momentos avaliados (Tabela 97 e Gráfico 49) indicando que a progressão da DRC não havia comprometido os glomérulos, mas observou-se que já poderia estar ocorrendo o comprometimento dos túbulos renais uma vez que o cão de número 12, como também o cão de número 14, apresentou predomínio de proteínas de baixo PM na região B e com a identificação de 4 a 6 bandas de proteínas; o referido cão tratava-se do mais jovem e possivelmente a doença renal era de origem familial ou hereditária e que poderia corresponder a alguma daquelas afecções em que a lesão tubular é mais acentuada (POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2005; BOYD et al., 2008; NELSON; COUTO, 2009; POLZIN, 2010). Ainda, o cão de número 12 apresentou evolução para a piora do quadro de forma rápida e progressiva, que culminou no óbito, mas apesar de não ter apresentado proteinúria intensa, observou-se que este animal era anêmico e a diminuição da síntese pelos rins de eritropoetina indica também que o estágio da DRC está mais avançado, mesmo que a concentração de creatinina seja

inferior a 5,0, pois o rim é responsável por inúmeras funções e o seu conjunto é que determina a qualidade de vida (POLZIN; OSBORNE, 1995; POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2005; NANGAKU; ECKARDT, 2006; POLZIN, 2008; POLZIN, 2010; CHEW; DiBARTOLA; SCHENCK, 2011; POLZIN, 2011).

Dado interessante foi observado no cão de número 14, também foi um dos cães mais jovens do grupo, em que o predomínio de proteínas de baixo PM somente ocorreu no início do acompanhamento e que com o evoluir da doença, o predomínio de proteínas passou para a região A e com a presença de proteína de PM próximo a 60kDa (Quadro 7). Portanto, esses achados podem sugerir que com a evolução da doença, apesar dos valores normais da RPC e RAC, a observação quanto à qualidade das proteínas presentes na urina possa dar indícios sobre o comprometimento dos segmentos dos néfrons durante a evolução da DRC. No caso específico dos cães de números 12 e 14, por serem os mais jovens do Grupo 3, a doença renal em evolução poderia ser aquela relacionada a de origem hereditária ou familial e, assim, a doença primária iniciando-se com a lesão tubular e após estendendo-se para os glomérulos, conforme mecanismo fisiopatológico citado em literatura sobre a progressão da doença renal (ZATZ, 2002; POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2005; BOYD et al., 2008; NELSON; COUTO, 2009; POLZIN, 2010; LÓPEZ-NOVOA et al., 2011) .

No geral, os cães dos **Grupos 1, 2 e 3** não apresentaram hipertensão arterial ao longo da evolução da doença durante o período de acompanhamento, com exceção do cão de número 6 do Grupo 2, conforme já discutido anteriormente, e assim a hipertensão arterial não influenciou no estudo da proteinúria.

Ainda, a anemia somente foi detectada no cão de número 12 do **Grupo 3**, indicando que já havia o comprometimento mais avançado da DRC e que, neste caso, a intensidade da proteinúria não foi proporcional a gravidade da doença, pois é relatado que a proteinúria intensa pode estar relacionada com a piora do quadro clínico pois ocasiona a perda de um grande número de néfrons (LI et al., 2006; GRAUER, 2007; McGROTTY, 2008; GRAUER, 2011; POLZIN, 2011).

7 CONCLUSÃO

Face aos dados obtidos no presente estudo, nas condições apresentadas, pode-se concluir que:

a) a avaliação sequencial ou seriada da proteinúria, pelo conjunto de informações obtido pela RPC, RAC e eletroforese de proteínas urinárias nos com cães com doença renal crônica, ao longo de um período, trouxe informações mais precisas acerca da qualidade das proteínas, possibilitando a identificação do(s) provável(is) segmento(s) do néfron que foi comprometido. Além disso, a determinação somente das razões proteína: creatinina urinária (RPC) e albumina: creatinina urinária (RAC) não foram suficientes para avaliar a qualidade das proteínas com a finalidade de inferir a localização da lesão nos segmentos do néfron;
b) valores aumentados da razão proteína:creatinina urinária (RPC), superior a 2,0, não indicou que a perda da proteína urinária fosse predominantemente de albumina e, portanto, a informação somente quanto a intensidade da proteinúria pela RPC não pode indicar, de forma fidedigna, a qualidade ou o tipo da proteína, como também do provável local que originou a perda dessas proteínas;
c) a mudança, ao longo do período de avaliação sequencial, da qualidade das proteínas, mesmo sem correspondente alterações dos valores da RPC e RAC, trouxe informações adicionais acerca do desenvolvimento e da progressão das lesões nos néfrons;
d) ainda a Cistatina C, é uma variável ainda pouco estudada em pequenos animais, no entanto, esta pode trazer informações adicionais acerca da TFG nos cães principalmente nos estágios iniciais da DRC.

REFERÊNCIAS

ABBATE, M.; ZOJA, C.; ROTTOLI, D.; CORNA, D.; PERICO, N.; BERTANI, T.; REMUZZI, G. Antiproteinuric therapy while preveting the abnormal protein traffic in proximal tubule abrogates protein-and complement – dependent interstitial inflammation in experimental renal disease. **Journal American Society of Nephrology,** vol. 10, p. 804-813, 1999.

ANTOGNONI, M. T.; SIEPI, D.; PORCIELLO, F.; RUECA, F.; FRUGANTI, G. Serum Cystatine-C Evaluation in Dogs Affectedby Different Diseases Associeted or Not with Renal Insufficiency. **Veterinary Research Communications**, v. 31, p. 269-271, 2007. Supplement, 1.

BACIC, A.; KOGIKA, M. M.; BARBARO, K. C.; LUAMOTO, C. S.; SIMÕES, D. M. N.; SANTORO, M. L. Evaluation of albuminuria and its relationship with blood pressure in dogs with chronic kidney disease. **Veterinary Clinical Pathology,** p. 1- 7, 2010.

BIRN, H.; FYFE, J.C.; JACOBSEN, C.; MOUNIER, F.; VERROUST, P.J.; ORSKOV, H.; WILLNOW, T.E.; MOESTRUP, S.K.; CHRISTENSEN, E.I. Cubilin is an albumin binding protein important for renal tubular albumin reabsorption. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 105, n.10, p. 1353-1361, 2000.

BIRN, H.; CHRISTENSEN, E.L. Renal albumin absorption in physiology and pathology. **Kidney International,** v. 69, p. 440 – 449, 2006.

BLOCKLEBANK, T.; COOPER, E.H.; RICHMOND, K. Sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel electrophoresis patters of proteinuria in various renal disease of childhood **Pediatric Nephrology**, v. 5, p 371-375, 1991.

BOYD, L.M.; LANGSTON, C.; THOMPSON, K.; ZIVIN, K.; IMANISHIET, M. Survival in Cats with Naturally Ocurring Chronic Kidney Disease. **Journal Veterinary of Internal Medicine**, v. 22, p. 1111-1117, 2008.

BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantification of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Analytical Biochemistry**, v. 72, p. 248-254, 1976.

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**, v. 307, p. 652-659, 1982.

BROWN, S. Evaluation of chronic renal disease: A staged approach. **Compendium on Continuing Education for the Practicin Veterinarian**, v. 21, p. 752, 1999.

BROWN, S.; ATKINS, C.; CARR, A. R.; COWGILL, L.; DAVIDSON, M.; EGNER, B.; ELLIOT, J.; HENIK, R.; LABATO, M.; LITTMAN, M.; POLZIN, D.; ROSS, L.; SNYDER, P.; STEPIEN, R. Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic

Hypertension in Dogs and Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine,** v. 21, p. 542-558, 2007.

BROWN. S. Physiology of the kidney. In: BARTGES, J.; POLZIN, D. J. **Nephrology and urology of small animals.** Iowa: Wiley-Blackwell, 2011. p. 10-17.

CAVALCANTE, C. Z. **Avaliação da albuminúria e da eletroforese de proteínas urinárias nos cães com hiperadrenocorticismo e a relação com a pressão arterial sistêmica**. 2007. 105 f. Tese (Mestrado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade São Paulo, São Paulo, 2007.

CHEW, D. J.; DiBARTOLA, S. P.; SCHENCK, P. A. **Canine and feline nephrology and urology. Clinical evaluation of the urinary tract.** 2. ED. St. Louis: Saunders, , 2011.. 32-62.

CORTADELLAS, O.; DEL PALACIO, M. J. F.; TALAVERA, J.; BAYÓN, A. Calcium and phosporus homeostasis in dogs with spontaneous chronic kidney disease at differents stages of severity. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 24, p. 73-79, 2010.

EAGEN, J. W.; LEWIS, E. J. Glomerulopathies of neoplasia. **Kidney International,** v. 11, p. 297-306, 1977.

DiBARTOLA, S. P.; CHEW, D. J.; JACOBS, G. Quantitative Urinalysis of Including 24-hour Protein Excretion in the Dog. **Journal of the American Animal Hospital Association,** v. 16, p. 537-546, 1980.

EDDY, A. A. Experimental insights into the tubulointerstitial disease accompanying primary glomerular lesions. **Journal American of Society Nephrology**, v. 5, p. 1273-1287, 1994.

EHRICH, J. H. H.; WURSTER, U. Differentiation of proteinurias with electrophoresis. **Pediatric Neprhology**, v. 5, p. 376-378, 1991.

FINCO, D. R. Evaluation of renal functions. In: OSBORNE, C. A.; FINCO, D. R. **Canine and feline nephrology and urology.** Philadelphia: William & Wilkins, 1995. p. 216-229.

FINCO, D. R. Association of systemic hypertension with renal injury in dogs with induced renal failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine,** v. 18, p. 289-294, 2004.

FRY, M. M.; VERNAU, W.; PESAVENTO, P. A.; BRÖMEL, C.; MOORE, P. F. Hepatosplenic lymphoma in a dog. **Veterinary Pathology,** v. 40, a. 5, p. 556-562, 2003.

GRAUER, G. F.; GRECP, D. S.; GETZY, D. M.; COWGILL, L. D.; VADEN, S. L.; CHEW, D. J.; POLZIN, D. J.; BARSANTI, J. A. Effects of enalapril vs placebo as a treatment for

canine idiopathic glomerulonefrites. **Journal Veterinary Internal Medicine,** v. 14, p. 526, 2000.

GRAUER, G. F. How is proteinuria detected? 2001. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/education/en/education03.shtml>. Acesso em: 14 ago 2009.

GRAUER, G. F. Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. **Veterinary Clinical Small Animals: Veterinary Clinics of North America,** v. 35, p. 581-596, 2005.

GRAUER, G. F. Measurement, Interpretation, and Implication of Proteinuria and albuminúria. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 37: p. 283-295, 2007.

GRAUER, G.F. Proteinuria: Measurement and Interpretation. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 26, n. 3, p. 121-127, 2011.

GUDEHITHLU, K. P.; PEGORARO, A. A.; DUNEA, G.; ARRUDA, J. A. L.; SINGH, A. K. Degradation of albumin by the renal proximal tubule cells and the subsequent fate of its fragments. **Kidney International,** v. 65, p. 2113-2122, 2004.

HODGIKINS, K. S.; SCHNAPER, W. Tubulointerstitial injury and the progression of chronic kidney disease. In: **Pediatric Nephrology**, v. 27, p. 901–909, 2012.

IRIS Staging of CKD, 2009. Disponível em: http://**www.iriskidney.com/guidelines/en/staging_ckd.shtml**. Acesso em: 07 abr. 2010.

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

KRAWIEC, D. R. Proteinúria In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária.** 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A., 2004. v. 2, p. 103-105.

LAEMLI, U. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. **Nature,** v. 227, p. 680-685, 1970.

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. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 58, p. 489- 494, 2006.

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

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 of Veterinary Internal Medicine,** v. 19, n. 3, p. 377-385, 2005.

LI, B.; MORIOKA, T.; UCHIYAMA, M.; OITE, T. Bone marrow cell infusion ameliorates progressive glomerulosclerosis in an experimental rat model. **Kidney International**, v. 69, n. 2, p. 323 -330, 2006.

LÓPEZ-NOVOA, J. M.; RODRIGUES-PEÑA, A. B. ; ORTIZ, A.; MARTINEZ-SALGADO, C.; HERNÁNDEZ, F. J. L. Etiopathology of chronic tubular, glomerular and renovascular nephropathies: Clinical implications. **Journal of Translational Medicine**, v. 9, p. 1-26, 2011.

LUSTGARDEN, J. A.; WENK, R. E. Simple rapid kinetic method for serum creatinin measurement. **American Association for Clinical Chemistry**, v. 8, p. 1419-1422, 1972.

MAACK, T.; JOHNSON, V.; KAU, S. T.; FIGUEIREDO, J.; SIGULEM, D. Renal filtration, transport, and metabolism of low-molecular weight proteins: a review. **Kidney International**, v. 16, p. 251-270, 1979.

MARSHALL, T.; WILLIAMS, K. M. Clinical analysis of human urinary proteins using high resolution electrophoretic methods. **Electrophoresis**, v. 19, p.1752-1770, 1998.

MARTORELLI, C. R. **Avaliação sequencial da proteinúria, albuminúria e eletroforese de proteínas urinárias durante a evolução do diabetes mellitus em cães. 2012. 183 f.** Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade São Paulo, São Paulo, 2012.

McGROTTY, Y. Diagnosis and management of chronic kidney disease in dogs and cats In: **Companion Animal Practice,** v. 30, p. 502-507, 2008.

MITSNEFES, M. M.; KATHMAN, T. S.; MISHRA, J.; KARTAL, J.; KHOURY, P. R.; NICKOLAS, T. L.; BARASCH, J.; DEVARAJAN, P. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. **Pediatric Nephrology,** v. 22, p. 101-108, 2007.

MEYER, H. P. The Diagnosis and treatment of chronic renal failure in the dog & cat. In: World Small Animal Veterinary Association (**WSAVA**) Annual Congress Proceedings Highlights, 2004, Rhodes, Grece.

MULLER, P. R.; TRAUTWEIN, G. Harnalyse mittels SDS-Polyacrylamidgelektrophorese beim. **Hund Zentralblatt fur Veterinarmedizin,** v. 27, p. 731-755, 1977.

NABITY, M. B.; LEES, G. E.; DANGOTT, L. J.; CIANCIOLO, R.; SUCHODOLKI, J. S.; STEINER, J. M. Proteomic analysis of urine from male dogs during early stages of

tubulointerstitial injury in a canini e model of progressive glomerular disease. **Veterinary Clinical Pathology,** v. 40, p. 222-246, 2011.

NABITY, M. B. New Biomarkers of Kidney Disease: An Update. Annual American Colege of Veterinary I nternal Medicine (**ACVIM**), 2012, New Orleands.

NANGAKU, M. Mechanisms of tubulointerstitial injury in the kidney: Final common pathways to end-stage renal failure. **Internal Medicine**, v. 43, p. 9-17, 2004.

NANGAKU, M. Chronic hypoxia and tubulointertitial injury: a final common pathways to end-stage renal failure. **American Society of Nephrology**, v. 17, p. 17-25, 2006.

NANGAKU, M.; ECKARDT, K. Pathogenesis of renal anemia. **Seminars in Nephrology**, v. 26, p. 261- 268, 2006.

NELSON, R.W.; COUTO, G. C. **Small Animal Internal Medicine,** 4. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2009. p. 645- 659.

NG, T.; YANG, W.; CHEN, Z.; YANG, A.; MU, W.; NIKOLIC-PATERSON, D. J.; ATKINS, R. C.; LAN, H. Y. Tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation in progressive tubulointerstitial fibrosis in 5/6 nephrectomized rats. **Kidney International,** v. 54, p. 864-876, 1998.

NICKOLAS, T. L.; BARASCH, J.; DEVARAJAN, P. Biomarkers in acute and chronic kidney disease. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension,** v. 17, p. 127-132, 2008.

OSBORNE, C. A.; STEVENS, J. B.; LULICH, J. P.; ULRICJ, L. K.; BIRD, K. A.; KOEHLER, L. A.; SWANSON, L. L. A clinican's analysis of urinalysis. In: OSBORNE, C. A.; FINCO, D. R. **Canine and feline nephrology and urology.** Baltimore: Willians and Wilkins, 1995. p. 136-205.

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.** Philadelphia: William & Wilkins, 1995. p. 335-367.

POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; JACOB, F.; ROSS, S. Insuficiência renal crônica. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 1721-1749.

POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; ROSS, S. Chronic kidney disease: In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine.** 6. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2005. v. 2, p. 1756- 1785.

POLZIN, D. J. Treating canine kidney disease: an evidence- based approach in Proceedings of the Hill's NAVC&WVC Symposiums, p. 24–28, 2006.

POLZIN, D. J. Investigating proteinuric kidney disease. **Veterinary Medicine,** v.102, n. 12, p.784-785, 2007

POLZIN, D. J. Diagnosing & staging kidney disease in dogs and cats. 2008. Disponível em: <www.chicagovma.org/pdfs/ceprograms/CVMA%20Notes.pdf. Acesso em: 10 fev 2009.

POLZIN, D. J. Chronic kidney disease. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine.** 7. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2010. v. 2, p. 1990 – 2021.

POLZIN D. J. Chronic kidney disease. In: BARTGES, J.; POLZIN, D. J. **Nephrology and Urology of Small Animals**. Iowa: Wiley-Blackwell, 2011. p. 433-471.

PRESSLER, B. M.; VADEN, S. L.; JENSEN, W. A.; SIMPSON, B. Detection of canine microalbuminuria using semiquantitative test strips designed for use with human urine. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 31, n. 2, p. 56-60, 2002.

RUSSO, L. M.; OSICKA, T. M.; BRAMMAR, G. C.; CANDIDO, R.; JERUMS, G.; COMPER, W. D. Renal processing of albumin in diabetes and hypertension in rats. **American Journal of Nephrology**, v. 23, p. 61–70, 2003.

RUSSO, L. M.; SANDOVAL, R. M.; MCKEE, M.; OSICKA, T. M.; COLLINS, A. B.; BROWN, D.; MOLITORIS, B. A. The normal kidney filters nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells : Retrieval is disrupted in nephrotic states. **International Society of Nephrology**, v. 71, p. 504–513, 2007a.

RUSSO, L. M.; SANDOVAL, R. M.; BROWN, D.; MOLITORIS, B. A.; COMPER, W. D. Controversies in Nephrology: Response to "renal albumin handiling, facts, and artifacts". **International Society of Nephrology**, v. 72, p. 1195–1197, 2007b.

RUSSO, L. M.; SANDOVAL, R. M.; CAMPOS, S. B.; MOLITORIS, B. A.; COMPER, W. D.; BROWN, D. Impaired tubular uptake explains albuminuria in early diabetic nephropathy. **Journal American Society of Nephrology**, v. 20, p. 484–494, 2009.

SABHARWAL, R. K.; SINGH, P.; ARORA, M. M.; SOMANI, B. L.; AMBADE, V. Incidence of microalbuminuria in hypertensive patients. **Indian Journal Clinical Biochemistry**, v. 23, p. 71- 75, 2008.

SCHULTZE, A.; JENSEN, R. Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis of canine urinary proteins for the analysis and differentiation of tubular and glomerular diseases. **Veterinary Clinical Pathology,** v. 18, n. 4, p. 93-97, 1989.

SEGEV, G. Proteinuria In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine.** 7. ed. California: Saunders Elsevier, 2010. v. 1, p. 168-171.

SIEGEL, S.; CASTELLAN, N. J. **Nonparametric statistics for the behavioral science**. 2 ed. New York, NY: McGraw-Hill, 1988.

SLATOPOLSKY, E.; CAGLAR, S.; PENNELL, J. P.; TAGGART, D. D.; CANTERBURY, J. M.; REISS, E.; BRICKER, N. S. On the pathogenesis of hyperparatireoidism in chronic experimental renal insufficiency in the dog. **The Journal of Clinical Investigation,** v. 50, p. 492–499, 1971.

SMETS, P. M. Y.; MEYER, E.; MADDENS, B.; DUCHATEAU, L.; DAMINET, S. Effect of sampling method and storage conditions on albumin, retinol-binding protein, and N-acetyl-β-D-Glucosaminidase concentrations in canine urine samples. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 22, p. 896–902, 2010a.

SMETS, P. M. Y.; MEYER, E.; MADDENS, B. E. J.; DUCHATEAU, L.; DAMINET, S. Urinary markers in healthy young and aged dogs and dogs with chronic kidney disease. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 24, p. 65–72, 2010b.

SMETS, P. M. Y.; LEFEBVRE, H. P.; KOOISTRA, H. S.; MEYER, E.; CROUBELS, S.; MADDENS, B. E. J.; VANDENABEELE, S.; SAUNDERS, J. H.; DAMINET, S. Hypercortisolism affects glomerular and tubular function in dogs. **The Veterinary Journal,** v. 192, p. 532–534, 2011.

STEPIEN, R. L. Pathophysiology of systemic hypertension and blood pressure assessment. ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine.** 7. ed. California: Saunders Elsevier, 2010. v. 1, p. 577-581.

TRYGGVASON, K.; PETTERSSON, E. Causes and consequences of proteinuria: the kidney filtration barrier and progressive renal failure. **Journal of Internal Medicine**, v. 254, p. 216-224, 2003.

UMBREIT, A.; WIEDEMANN, G. Determiantion of urinary protein fractions: A comparison with different electrophoretic methods and quantitatively determined protein concentrations **Clinica Chimica Acta**, v. 297 , n. 1-2, p. 163-172, 2000.

VIEIRA, M. Proteína urinária In: **NewsLab,** v. 74, p. 150-156, 2006.

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**, v. 40, n. 10, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782010001000029>. Acesso em: jan.2011.

WALLER, K.V.; WARD, K. M.; MAHAN, J. D.; WISMATT, D. K. Currentsconcepts in proteinuria. **Clinical Chemistry,** v. 35, n. 5, p. 755–765, 1989.

WEHNER, A.; HARTMANN, K.; HIRSCHBERGER, J. Associations between proteinuria, systemic hypertension and glomerular filtration rate in dogs with renal and non-renal diseases. **The Veterinary Record**, v. 2, p. , 2008.

YALÇIN, A.; ÇETIN, M. Eletrophoretic separation of urine proteins of healthy dogs and dogs with nephropathy and detection of some urine proteins of dogs using immunoblotting. **Revue Medicine Veterinary,** v. 155, n. 2, p. 104–112, 2004.

ZARAGOZA, C.; BARRERA, R.; CENTENO, F.; TAPIA, J. A.; DURAN, E.; GONZÁLEZ, M.; MAÑÉ, M. C. SDS-PAGE and western blot of urinary proteins in dogs with leishmaniasis. **Veterinary Residence,** v. 34, p.137-151, 2003a.

ZARAGOZA, C.; BARRERA, R.; CENTENO, F. TAPIA, J. A.; MAÑÉ, M. C. Characterization of renal damage in canine leptospirosis by sodium dodecyl sulphate – polyacrylamide gel electrophoresis (sds-page) and western blotting of the urinary proteins. **Journal of Comparative Pathology,** v. 129, p. 169-178, 2003b.

ZARAGOZA, C.; BARRERA, R.; CENTENO, F.; TAPIA, J. A.; DURAN, E.; GONZÁLEZ, M.; MAÑÉ, M. C. Canine pyometra: a study of the urinary proteins by SDS-PAGE and western blot. **Theriogenology,** v. 61, p. 1259-1272, 2004.

ZATZ, R. **Fisiopatologia renal**. São Paulo: Editora Atheneu, 2002. Disponível em: <http://www.fm.usp.br/bases/2008/Proteinuria.doc>. Acesso em: 14 ago 2009.

ZATZ, R. **Bases fisiológicas da nefrologia.** São Paulo: Editora Atheneu, 2011.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Dados referentes à idade, definição racial ou sem raça definida, sexo dos cães do grupo controle – São Paulo - 2013

	Animal	Prontuário*	Idade (meses)	Definição racial	Sexo	Método de coleta da urina
A	Skol	206679	24	SRD	Macho	Cateterização
B	Aquiles	220092	96	SRD	Macho	Cateterização
C	Fred	220094	12	Pinscher	Macho	Cateterização
D	Lana	220095	12	Pinscher	Fêmea	Cistocentese
E	Dragon	220485	96	Labrador	Macho	Cateterização
F	Quasi	220487	60	Pastor Alemão	Macho	Cateterização
G	Sindel	219121	72	SRD	Fêmea	Cistocentese
H	Pedrita	218624	48	SRD	Fêmea	Cistocentese
I	Juanita	218625	36	SRD	Fêmea	Cistocentese
J	Belinha	222222	36	SRD	Fêmea	Cistocentese
K	Thor	189411	108	Golden Retriever	Macho	Cateterização
L	Penelope	200029	72	Pastor Canadense	Fêmea	Cistocentese
M	Luna	205137	72	Labrador Retriever	Fêmea	Cistocentese
N	Joe	222888	36	SRD	Macho	Cateterização

Nota: * HOVET FMVZ/USP; SRD = sem raça definida.

APÊNDICE B - Valores individuais das concentrações de proteína urinária pela técnica de Bradford (azul brilhante de Coomassie), de creatinina urinária, da razão proteína: creatinina urinária (RPC), das concentrações urinária de albuminina (método ELISA) e da razão albumina: creatinina urinária (RAC) dos cães do grupo controle–São Paulo - 2013

	Proteína urinária (mg/dL) bradford	**Creatinina urinária**	**RPC**	**Albuminúria (ELISA)**	**RAC**
A	25,39	164,8	0,154	0,031724	0,00019
B	78,05894	224,6	0,347	0,018865	0,00008
C	19,62452	339,6	0,057	0,008579	0,00003
D	10,15256	169,8	0,060	0,036688	0,00022
E	15,42576	214,4	0,071	0	0
F	38,21673	241,6	0,158	0	0
G	18,11676	164,8	0,10993	0,014959	0,00009
H	9,40258	179	0,05253	0,082677	0,00046
I	6,008147	90	0,06676	0,022766	0,00025
J	17,84017	416	0,04289	0,002959	0,000007
K	13,96082	278	0,05022	0,027803	0,0001
L	10,1542	293,2	0,03463	0,263952	0,0009
M	45,5269	108,2	0,42077	0	0
N	66,03902	181,2	0,36445	0,009857	0,00005

APÊNDICE C - Valores individuais de glicemia em jejum, frutosamina sérica, pressão arterial sistólica (PAS), cistatina C sérica, sódio sérico, potássio sérico, cálcio total sérico e fósforo sérico dos cães do grupo controle – São Paulo - 2013

	Glicemia jejum (mg/dL)	Frutosamina (µmol/L)	PAS (mmHg)	Cistatina C (mg/L)	Sódio (mEq/L)	Potássio (mEq/L)	Cálcio total (mg/dL)	Fósforo (mg/dL)
A	94	340	117,66	0,18	150,5	4,7	11,2	4,5
B	88	353	143,33	0,07	146,4	4,4	10,5	3,6
C	79	325	102,33	0,19	147,6	4,4	11,1	3,6
D	79	321	143,33	0,21	147,2	4,4	11	3
E	70	405	136,66	0,25	145,7	4,8	11,5	2,7
F	74	...	147,33	0,12	140,2	4,1	11,6	3,5
G	66	335	127,00	0,23	155,7	4,2	11,5	3
H	75	156	147,00	0,13	145,1	3,99	10,1	3,7
I	69	275	109,67	0,19	145,9	4,04	9,1	3,1
J	85	456	107,00	0,17	144,7	3,96	9,74	2,73
K	78	350	134,00	0,16	144,6	3,94	8,7	3,2
L	54	383	126,66	0,19	148	3,74	9,4	4,3
M	84	409	147,00	0,23	149,9	3,67	9,2	2,9
N	56	347	145,33	0,21	147,5	3,72	8,7	3,4

Nota: ... = não realizado.

APÊNDICE D - Valores séricos individuais de uréia, creatinina, colesterol, triglicérides, alaninoaminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), albumina e proteínas totais dos cães do grupo controle–São Paulo - 2013

	Uréia (mg/dL)	**Creatinina (mg/dL)**	**Colesterol (mg/dL)**	**Triglicérides (mg/dL)**	**ALT (U/L)**	**FA (U/L)**	**Albumina (g/dL)**	**Proteínas Totais (g/dL)**
A	39,4	1,1	310,0	60,0	12,4	36,8	3,3	6,3
B	43,2	1,0	155,9	39,6	26,5	25,0	3,1	6,5
C	45,4	0,9	148,2	33,4	106,0	17,0	3,4	5,8
D	41,5	0,9	218,3	40,2	34,2	26,0	3,2	5,7
E	31,1	1,3	295,4	68,7	34,2	31,0	3,4	6,5
F	53,7	1,3	216,3	41,6	34,5	35,0	3,4	6,5
G	60,1	1,0	281,7	62,0	43,3	32,0	3,5	6,4
H	30,2	1,0	212,5	153,9	26,2	45,6	3,8	6,4
I	28,5	1,0	206,5	63,7	15,2	34,0	3,3	6,8
J	25,8	1,0	283,1	79,0	32,7	35,1	3,9	6,5
K	19,0	1,0	174,7	61,6	16,3	28,4	3,3	5,9
L	45,3	1,3	259,0	58,5	16,5	20,3	3,5	6,1
M	30,8	1,1	259,3	106,5	51,3	283,2	3,8	6,5
N	44,7	1,4	159,1	45,1	24,3	41,0	3,5	6,1

Nota: ALT = alaninoaminotransferase; FA = fosfatase alcalina.

APÊNDICE E - Dados individuais das variáveis do eritrograma e do leucograma de cães do grupo controle – São Paulo - 2013

(Continua)

	Hemácias (milhões/mm^3)	Hematócrito (%)	Hemoglobina (g%)	V.C.M. (Fl)	H.C.M. (pg)	C.H.C.M. (%)
A	8,7	56,0	19,3	64,37	22,18	34,46
B	7,9	48,0	16,4	60,76	20,76	34,17
C	7,8	52,0	17,3	66,67	22,18	33,27
D	7,8	52,0	17,6	66,67	22,56	33,85
E	8,0	52,0	18,1	63,00	23,00	35,00
F	7,3	49,0	16,1	66,00	22,00	33,00
G	7,9	53,0	17,1	67,09	21,65	32,26
H	7,0	47,0	15,8	67,00	23,00	34,00
I	6,0	48,0	16,7	64,00	22,00	34,00
J	7,1	49,0	16,5	68,00	23,00	34,00
K	6,5	43,0	14,4	67,00	22,00	33,00
L	7,3	48,0	16,9	65,00	23,00	35,00
M	8,0	57,0	19,3	71,00	24,00	34,00
N	8,1	56,0	18,7	68,00	23,00	34,00

APÊNDICE E - Dados individuais das variáveis do eritrograma e do leucograma de cães do grupo controle – São Paulo - 2013

	Leucócitos/mm^3	**N.S.**	**Eosinófilos**	**Linfócitos típicos**	**Monócitos**	**Plaquetas (mm^3)**
A	10200	6528	306	2754	612	229.000
B	7100	4544	355	1633	568	250.000
C	8300	5976	830	830	664	290.000
D	8300	5976	166	2158	raros	287.000
E	6800	4556	136	1768	340	223.000
F	9100	6370	182	1729	819	231.000
G	8600	6794	774	774	258	381.000
H	8600	5762	172	2408	258	318.000
I	9500	5700	380	3135	285	348.000
J	6200	3658	62	2046	434	203.000
K	5700	3933	228	1197	342	358.000
L	8400	7140	7140	924	168	242.000
M	6800	5508	272	748	272	257.000
N	9200	7360	460	828	552	270.000

Nota: N.S. = neutrófilo segmentado.

APÊNDICE F – Dados individuais do exame de urina relaciondos a densidade, pH, proteína, glicose, corpos cetônicos, bilirrubina, urobilinogênio e sangue oculto dos cães do grupo controle – São Paulo - 2013

	Densidade	**pH**	**Proteína**	**Glicose**	**Corpos Cetônicos**	**Bilirrubina**	**Urobilinogênio**	**Sangue oculto**
A	>1,050	6,0	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
B	1,040	7,5	(+)	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
C	1,040	7,0	(+)	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
D	1,040	5,0	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
E	1,040	8,0	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
F	1,040	5,5	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
G	1,040	5,5	(+)	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
H	1,040	6,5	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
I	1,024	8,0	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
J	1,040	6,5	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
K	1,022	8,0	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	(+)
L	1,040	7,5	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
M	1,018	8,5	+	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	+++
N	1,034	8,0	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

Nota: Proteínas: Traços = <30 mg/dL; + = 30 mg/dL, segundo método da fita reagente (Combur);

APÊNDICE G - Dados individuais das variáveis do exame do sedimento das amostras de urina dos cães do grupo controle – São Paulo - 2013

	Hemácias (p/cpoX400)	**Leucócitos (p/cpoX400)**	**Cilindros**	**Cristais**	**Células**	**Bactérias**	**Sangue oculto**
A	Raras	Raros	-	-	D: raras	Raras	-
B	Raras	Raros	-	FT + - -	D: raras	(+) - -	-
C	Raras	Raros	-	FA FT+++	D: raras	++ -	-
D	0-2	Raros	-	-	D: raras	Raras	-
E	Raras	Raros	-	-	D: raras	Raras	-
F	0-2	0-2	-	-	D: raras	Raras	-
G	2-4	Raros	-	-	D: raras	Raras	-
H	Raras	Raros	-	-	D: raras	Raras	-
I	Raras	Raros	-	-	D: raras	Raras	-
J	Raras	Raros	-	-	D: raras	(+) - -	-
K	2-4	0-2	-	-	(+)	Raras	-
L	Raras	Raros	-	-	D: raras	Raras	-
M	8-10	0-2	-	-	D: raras	Raras	-
N	0-2	0-2	-	-	D: raras	Raras	-

Nota: p/cpoX400 = por campo de aumento de 400 vezes; D = células de descamação das vias urinárias ; FT = fosfato triplo; FA = fosfato amorfo;; Bact. = bactérias.

APÊNDICE H - Exame ultrassonográfico do abdômen dos cães do grupo controle - São Paulo - 2013

(Continua)

Cão	Laudo do exame ultrassonográfico
A	Rins direito e esquerdo encontram-se simétricos, em topografia habitual, contornos regulares, ambos apresentando arquitetura preservada e ecogenicidade das corticais preservadas. Boa definição córtico-medular. Não há evidências de lesões císticas. Ao estudo Doppler colorido observou-se mapeamento normal (normovascularizado).
B	Rins direito e esquerdo encontram-se simétricos, em topografia habitual, contornos regulares, ambos apresentando arquitetura preservada e ecogenicidade das corticais preservadas. Boa definição córtico-medular. Não há evidências de lesões císticas. Ao estudo Doppler colorido observou-se mapeamento normal (normovascularizado) e estudo Doppler pulsado normal.
C	Rins direito e esquerdo apresentam-se simétricos, medindo respectivamente 4,4cm e 4,5cm de comprimento, em topografia habitual, contornos regulares, ambos apresentando arquitetura preservada e ecogenicidade das corticais preservadas. Boa definição córtico-medular. Não há evidências de lesões císticas. Ao estudo Doppler colorido observou-se mapeamento normal (normovascularizado) e estudo Doppler pulsado normal (rim direito: 0,48-0,55cm e rim esquerdo: 0,49-0,62cm).
D	Rins direito e esquerdo apresentam-se simétricos, em topografia habitual, contornos regulares, ambos apresentando arquitetura preservada e ecogenicidade das corticais preservadas. Boa definição córtico-medular. Não há evidências de lesões císticas. Ao estudo Doppler colorido observou-se mapeamento normal (normovascularizado) e estudo Doppler pulsado normal (rim direito 061-0,64cm e rim esquerdo 0,57-0,62cm).
E	Rins direito e esquerdo apresentam-se simétricos, em topografia habitual, contornos regulares, ambos apresentando arquitetura preservada e ecogenicidade das corticais preservadas. Boa definição córtico-medular. Não há evidências de lesões císticas.
F	Rins direito e esquerdo apresentam-se simétricos, em topografia habitual, contornos regulares, ambos apresentando arquitetura preservada e ecogenicidade das corticais preservadas. Boa definição córtico-medular. Não há evidências de lesões císticas. Ao estudo Doppler colorido observou-se mapeamento normal (normovascularizado).

APÊNDICE H - Exame ultrassonográfico do abdômen dos cães do grupo controle - São Paulo - 2013

(Continuação)

Cão	Laudo do exame ultrassonográfico
G	Rins direito e esquerdo simétricos, medindo respectivamente em torno de 5,7cm e 5,5cm de comprimento, em topografia habitual, contornos regulares, ambos apresentando arquitetura preservada e ecogenicidade das corticais preservadas. Boa definição córtico-medular. Não há evidências de lesões císticas. Ao estudo Doppler colorido observou-se mapeamento normal (normovascularizado) e estudo Doppler pulsado normal. Rim esquerdo apresentando índice de resistividade variando de 0,62 a 0,68. Rim direito apresentando índice de resistividade variando de 0,60 a 0,62.
H	Rins direito e esquerdo simétricos, medindo respectivamente 5,0cm e 4,7cm no eixo longitudinal, em topografia habitual, contornos regulares, ambos apresentando arquitetura preservada e ecogenicidade das corticais preservadas. Boa definição córtico-medular. Não há evidências de lesões císticas. Ao estudo Doppler colorido observou-se mapeamento normal (normovascularizado) bilateralmente. Rim esquerdo apresentando índice de resistividade de 0,55 a 0,59.
I	Rins direito e esquerdo simétricos, em topografia habitual, contornos regulares, ambos apresentando arquitetura preservada e ecogenicidade das corticais preservadas. Boa definição córtico-medular. Não há evidências de lesões císticas. Ao estudo Doppler colorido observou-se mapeamento normal (normovascularizado) bilateralmente. Não foi possível realizar o estudo Doppler pulsado.
J	Rins direito e esquerdo simétricos, em topografia habitual, contornos regulares, ambos apresentando arquitetura preservada e ecogenicidade das corticais preservadas. Boa definição córtico-medular. Não há evidências de lesões císticas. Ao estudo Doppler colorido observou-se mapeamento normal (normovascularizado) e estudo Doppler pulsado normal do rim esquerdo.
K	Rins direito e esquerdo simétricos, em topografia habitual, contornos regulares, ambos apresentando arquitetura preservada e ecogenicidade das corticais preservadas. Boa definição córtico-medular. Ao estudo Doppler colorido observou-se mapeamento normal (normovascularizado).

APÊNDICE H - Exame ultrassonográfico do abdômen dos cães do grupo controle - São Paulo - 2013

(Conclusão)

Cão	Laudo do exame ultrassonográfico
K	Rins direito e esquerdo simétricos, em topografia habitual, contornos regulares, ambos apresentando arquitetura preservada e ecogenicidade das corticais preservadas. Boa definição córtico-medular. Ao estudo Doppler colorido observou-se mapeamento normal (normovascularizado).
L	Rins direito e esquerdo simétricos, em topografia habitual, contornos regulares, ambos apresentando arquitetura preservada e ecogenicidade das corticais preservadas. Boa efinição córtico-medular. Não há evidências de lesões císticas. Ao estudo Doppler colorido observou-se mapeamento normal (normovascularizado) e estudo Doppler pulsado normal no rim esquerdo. Não foi possível realizar o estudo Doppler no rim direito.
M	Rins direito e esquerdo simétricos, em topografia habitual, contornos regulares, ambos apresentando arquitetura preservada e ecogenicidade das corticais preservadas. Boa definição córtico-medular. Não há evidências de lesões císticas.
N	Rins direito e esquerdo simétricos, medindo respectivamente 5,17cm e 5,45cm de comprimento, em topografia habitual, com contornos regulares, ambos apresentando arquitetura preservada e ecogenicidade das corticais preservadas. Boa definição córtico-medular. Ao estudo Doppler colorido observou-se mapeamento normal bilateral normovascularizado) e estudo Doppler pulsado normal do rim esquerdo(rim esquerdo 0,60-0,63cm).