UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ZOOTECNIA E ENGENHARIA DE ALIMENTOS

MARIANA COELHO

Análise de componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona em cães com doença renal crônica

Pirassununga

2019

MARIANA COELHO

Análise de componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona em cães com doença renal crônica

Versão Corrigida

Dissertação apresentada à Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Biociência Animal

Orientadora: Profª. Drª. Deise Carla Almeida Leite Dellova

Pirassununga

2019

Ficha catalográfica elaborada pelo
Serviço de Biblioteca e Informação, FZEA/USP,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

C
C672a

Coelho, Mariana
Análise de componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona em cães com doença renal crônica / Mariana Coelho ; orientadora Deise Carla Almeida Leite-Dellova. -- Pirassununga, 2019.
65 f.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal) -- Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo.

1. Pequenos animais. 2. Hipertensão. 3. Proteinúria. 4. Uremia. 5. SRAA. I. Almeida Leite-Dellova, Deise Carla, orient. II. Título.

Permitida a cópia total ou parcial deste documento, desde que citada a fonte - o autor

MARIANA COELHO

Análise de componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona em cães com doença renal crônica

Dissertação apresentada à Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Biociência Animal

Orientadora: Profª. Drª. Deise Carla Almeida Leite Dellova

Data de aprovação: 24/06/2019

Banca examinadora:

Prof.(a) Dr.(a) Daniele dos Santos Martins

Instituição: Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos – USP

Assinatura:_____

Prof. Dr. Aureo Evangelista Santana

Instituição: Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP

Assinatura:_____

Prof. Dr. Leandro Zuccolotto Crivellenti

Instituição: Universidade de Franca

Assinatura:_____

Dedico este trabalho à minha família, que não mediu esforços para que eu chegasse até aqui.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela oportunidade de ter chegado ao final de mais uma etapa e por ter me proporcionado o crescimento acadêmico que um mestrado oferece. Agradeço a minha orientadora, Profª. Drª. Deise Carla A. L. Dellova, pela orientação acadêmica e pela ajuda proporcionada na pesquisa.

À minha família, por todo o apoio incondicional que sempre me deram nos meus estudos.

Ao Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal, ao Departamento de Medicina Veterinária (ZMV), à equipe da Unidade Didática Clínico Hospitalar (UDCH) e à Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos (FZEA) da Universidade de São Paulo (USP), Pirassununga.

Aos professores que ministraram as disciplinas da pós-graduação.

À médica veterinária Danielle Passarelli, do laboratório de Patologia Clínica Veterinária da UDCH/FZEA, pela realização dos exames laboratoriais dos cães do projeto.

Às minhas colegas da FZEA, Camilla e Amanda, dentre outras que ajudaram nos atendimentos aos cães.

Às médicas veterinárias Drª. Mariney Ramalho e Jacira Moraca, pelo apoio ao projeto.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), pelo apoio financeiro ao projeto.

Aos membros da banca da defesa de dissertação de mestrado (Prof. Dr. Aureo Evangelista Santana, Prof. Dr. Leando Zuccolotto Crivellenti e Profª. Drª. Daniele dos Santos Martins), pela participação e orientações.

E por fim, mas não menos importante, agradeço a todos os cães que participaram desse estudo.

RESUMO

COELHO, M. **Análise de componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona em cães com doença renal crônica.** 2019. 65 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2019.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) influencia diretamente o desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica (HAS) e proteinúria em pacientes com doença renal crônica (DRC). Sendo assim, o objetivo deste projeto foi avaliar a atividade do SRAA, por meio da concentração plasmática de aldosterona ([aldo]p) e atividade plasmática da renina (APR), em cães hígidos e com DRC de ocorrência natural, procurando associar tais parâmetros com a condição clínica e a evolução da doença nos cães com DRC. Os cães foram avaliados por exame físico e exames laboratoriais. A [aldo]p e a APR foram determinadas por radioimunoensaio. Os cães do grupo DRC apresentaram manifestações clínicas condizentes com uremia, além de anemia, azotemia, baixa densidade urinária, proteinúria e hipocalcemia, em comparação ao grupo controle ($p<0,05$). No grupo DRC, observou-se ainda a hiperfosfatemia. Não houve diferença entre os grupos em relação ao valor médio da pressão arterial sistólica (PAS); contudo, a hipertensão foi observada em 23% dos cães com DRC. Os grupos também não diferiram quanto aos valores médios da [aldo]p, APR e relação [aldo]p:APR, mas, individualmente, verificou-se valores mais elevados para [aldo]p e a supressão da APR em cães do grupo DRC. A proteinúria foi o achado mais comum no grupo DRC, além disso, a análise de correlação indicou que a elevação da PAS e da [aldo]p podem contribuir com a proteinúria em cães. Os cães do grupo DRC apresentaram manifestações condizentes com a estimulação do SRAA, mas que não foram evidenciadas por alterações na [aldo]p, APR e relação [aldo]p:APR. As piores condições clínicas e os óbitos foram decorrentes do estádio avançado da DRC e não necessariamente da maior estimulação do SRAA.

Palavras-chave: pequenos animais, hipertensão, proteinúria, uremia, SRAA.

ABSTRACT

COELHO, M. **Analysis of the renin-angiotensin-aldosterone system components in dogs with chronic kidney disease.** 2019. 65 pg. M.Sc. Dissertation – Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2019.

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) directly influences the development of systemic arterial hypertension (SAH) and proteinuria in chronic kidney disease (CKD) patients. Therefore, the objective of this project was to evaluate the RAAS activity, through the aldosterone plasma concentration ([aldo]p) and activity of plasma renin (APR) in healthy dogs and in dogs with naturally occurring CKD, aiming to associate such parameters with clinical condition and disease evolution in dogs with CKD. Dogs were submitted to physical examination and laboratory tests. The [aldo]p and the APR were determined by radioimmunoassay. The CKD group presented clinical manifestations consistent with uremia, besides anemia, azotemia, low urinary density, proteinuria and hypocalcemia, in comparison to control group ($p<0,05$). In CKD group, hyperphosphatemia was also observed. There was no difference between the groups in relation to the mean value of systolic blood pressure (SBP); however, hypertension was observed in 23% of CKD group. The groups also didn't differ in the mean values of [aldo]p, APR and [aldo]p:APR ratio, but individually there were higher values for [aldo]p and APR suppression in CKD group. Proteinuria was the most common finding in the CKD group, and correlation analysis indicated that SBP and [aldo]p increase may contribute to proteinuria in dogs. The dogs of the CKD group presented manifestations consistent with RAAS stimulation, which were not evidenced by alterations in [aldo]p, APR and [aldo]p:APR ratio. The worst clinical conditions and deaths were due to the advanced stage of CKD and not necessarily to the higher RAA stimulation.

Keywords: small animals, hypertension, proteinuria, uremia, RAAS.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Participação da angiotensina II no mecanismo de hipertensão glomerular..... 22
Figura 2 – Representação esquemática dos efeitos dos vasodilatadores sobre a hipertensão arterial sistêmica e a proteinúria, associadas à ativação do SRRA..... 24
Figura 3 – Quadro com a descrição dos exames laboratoriais convencionais que foram realizados nas amostras biológicas coletadas dos cães dos grupos controle e DRC..... 30
Figura 4 – Quadro com a descrição das metodologias empregadas nos exames laboratoriais..... 31
Figura 5 – Imagens ultrassonográficas dos rins de cão com doença renal crônica..... 40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descrição da raça, sexo, valores individuais e médios da idade dos cães dos grupos controle e DRC..... 34
Tabela 2 – Descrição dos valores individuais e médios do peso, ECC e EMM dos cães dos grupos controle e DRC..... 35
Tabela 3 – Valores médios do eritrograma, leucograma e concentração da PTP dos cães dos grupos controle e DRC..... 37
Tabela 4 – Valores médios das concentrações séricas de creatinina e ureia e atividade das enzimas ALT e FA dos cães dos grupos controle e DRC..... 37
Tabela 5 – Valores médios das concentrações séricas de albumina e proteína total dos cães dos grupos controle e DRC..... 38
Tabela 6 – Valores individuais e médios da concentração sérica de potássio e cálcio ionizado dos grupos controle e DRC..... 39
Tabela 7 – Estadiamento da doença nos cães do grupo DRC..... 41
Tabela 8 – Valores individuais e médios da [aldo]p, APR e relação [aldo]p:APR dos grupos controle e DRC..... 42
Tabela 9 – Medidas terapêuticas para os cães do grupo DRC..... 44
Tabela 10 – Período de acompanhamento e situação dos cães do grupo DRC, após finalização do projeto..... 45

LISTA DE ABREVIAÇÕES E SIGLAS

ALB	Albumina
[aldo]p	Concentração plasmática de aldosterona
ALT	Alanina aminotransferase
ANG	Angiotensina
APR	Atividade plasmática da renina
bAT1	Bloqueador do receptor tipo 1 da angiotensina II
BFG	Barreira de filtração glomerular
C.H.C.M	Concentração de hemoglobina corpuscular média
DRC	Doença renal crônica
ECA	Enzima conversora da angiontensina
ECC	Escore de condição corporal
EMM	Escore de massa muscular
FA	Fosfatase alcalina
iECA	Inibidor da enzima conversora da angiontensina
IRIS	*International Renal Interest Society*
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
H.C.M	Hemoglobina corpuscular média
MR	Receptor para mineralocorticoide
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PT	Proteína total
PTP	Proteína total plasmática
RPC	Relação proteína/creatinina
SNS	Sistema nervoso simpático
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TFG	Taxa de filtração glomerular
V.C.M	Volume corpuscular médio

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....12
2. REVISÃO DE LITERATURA.....13
2.1 DRC em cães.....13
2.2 Estadiamento proposto para a DRC.....14
2.3 Alterações relacionadas a DRC em cães.....15
2.3.1 Físicas.....15
2.3.2 Hematológicas, bioquímicas e urinárias.....15
2.3.3 Eletrolíticas.....16
2.3.4 Proteinúria.....17
2.3.5 Hipertensão arterial sistêmica (HAS).....18
2.3.6 Ultrassonográficas.....19
2.4 Tratamento da DRC em cães.....19
2.5 SRAA.....20
2.5.1 SRAA e DRC em cães.....21
2.5.2 Bloqueio farmacológico do SRAA em cães com DRC.....25
2.5.3 [aldo], APR e relação [aldo]p:APR.....26
3. Hipótese.....27
4. Objetivos.....28
5. Material e métodos.....29
5.1 Animais e questões éticas.....29
5.1.1 Grupos experimentais.....29
5.1.1.1 Critérios de inclusão.....29
5.1.1.2 Critérios de exclusão.....29
5.2 Avaliação clínica.....30
5.2.1 Exame físico.....30
5.2.2 Determinação da PAS.....30
5.2.3 Exames laboratoriais.....30
5.3 Ultrassonografia abdominal e pélvica.....32
5.4 Avaliação dos componentes do SRAA.....32

5.5 Tratamentos instituídos aos cães do grupo DRC.....32
5.6 Análises dos resultados.....33
6. Resultados.....34
6.1 Cães recrutados para o estudo.....34
6.2 Avaliação clínica.....35
6.2.1 Histórico.....35
6.2.2 Exame físico.....35
6.2.2.1 Peso corporal, ECC e EMM.....35
6.2.2.2 PAS não invasiva.....35
6.2.3 Exames laboratoriais.....36
6.2.3.1Eritrograma, leucograma e PTP.....36
6.2.3.2 Concentrações séricas de creatinina e ureia e atividade das enzimas ALT e FA.....37
6.2.3.3 Concentrações séricas de albumina e PT.....38
6.2.3.4 Densidade urinária e RPC.....38
6.2.3.5 Concentrações séricas de eletrólitos.....38
6.2.4 Avaliação ultrassonográfica dos rins.....39
6.2.5 Estadiamento da DRC.....40
6.3 [aldo]p, APR e relação [aldo]p:APR.....41
6.4 Grupo DRC – comparações entre os estádios 3 e 4.....42
6.5 Análises de correlação.....43
6.6 Medidas terapêuticas instituídas aos cães do grupo DRC.....43
6.7 Evolução da doença nos cães do grupo DRC.....45
7 DISCUSSÃO.....46
8 CONCLUSÕES.....46
REFERÊNCIAS.....53

1 INTRODUÇÃO

Os avanços na Medicina Veterinária nas áreas de diagnóstico e terapêutica possibilitaram que um número cada vez maior de cães alcançasse a velhice. Esta situação impactou o serviço veterinário, uma vez que as doenças relacionadas à senilidade passaram a fazer parte da rotina de atendimentos. Entre estas, destaca-se a doença renal crônica (DRC).

A DRC é uma doença progressiva e irreversível, comumente diagnosticada em cães idosos (BARTGES, 2012; O`NEILL et al., 2013). A proteinúria e a hipertensão são complicações da DRC e a intensidade de ambas está relacionada com um pior prognóstico e um maior avanço da doença. Entretanto, o manejo dietético e o tratamento medicamentoso melhoram a qualidade de vida e aumentam a sobrevida dos pacientes (BARTGES, 2012).

A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) está relacionada ao desenvolvimento de hipertensão e aumento da proteinúria na DRC (LATTANZIO; WEIR, 2010).

Na medicina humana, a avaliação de componentes do SRAA é muito utilizada no diagnóstico e classificação da hipertensão secundária, decorrente, entre outras, de doenças endócrinas e renais (VIOLA et al, 2015). Nesse sentido, a atividade plasmática da renina (APR) e a concentração plasmática de aldosterona ([aldo]p) são associadas ao aumento da resistência vascular periférica e do volume circulante, que constituem a base para o estabelecimento da hipertensão (ADLIN; BRAITMAN; VASAN, 2013; VIOLA et al, 2015).

Na veterinária, a [aldo]p e/ou a APR já foram avaliadas em gatos com DRC de ocorrência natural e em cães com lesão renal induzida (JEPSON; SYME; ELLIOTT, 2014; LIANG et al., 2014; MISHINA; WATANABE, 2008). Nestes estudos o papel da APR no desenvolvimento da hipertensão relacionada a DRC foi controverso, pois a APR aumentou nos cães com lesão renal induzida e diminuiu nos gatos com DRC; entretanto, houve concordância a respeito dos efeitos da elevação da [aldo]p sobre a pressão arterial em ambas as espécies.

Considerando que as piores condições clínicas e os estádios mais avançados da DRC estão relacionados com a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a proteinúria, e que estes parâmetros são modulados pela atividade do SRAA, torna-se relevante a avaliação deste sistema em cães com DRC de ocorrência natural.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DRC em cães

A DRC refere-se à persistência da lesão renal por um período mínimo de três meses, sendo caracterizada pela perda definitiva e irreversível da massa funcional e/ou estrutural de um ou ambos os rins. Nessa condição, a taxa de filtração glomerular (TFG) pode estar reduzida em 50% ou mais (POLZIN, 2011a; POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2005).

Um estudo longitudinal realizado no Reino Unido indicou uma prevalência aparente de 0,21% para a DRC em cães, com base nos diagnósticos clínicos (O'NEILL et al., 2013). Entretanto, este mesmo estudo apontou que os cães com mais de 12 anos de idade apresentam uma probabilidade cinco vezes maior de desenvolverem a DRC, quando comparados aos cães mais jovens. Concordando com esta informação, no Centro Médico Veterinário da Universidade de Minnesota, mais de 10% dos cães acima de 15 anos de idade foram diagnosticados com DRC (POLZIN, 2011b). Aparentemente, não há predisposição sexual para a doença (ROURA, 2016).

Na região sul do Brasil, a doença já figurou como a sexta causa de morte ou razão para eutanásia em cães (FIGHERA et al., 2008).

Todas as raças caninas podem ser acometidas pela DRC (POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2004); porém, estudos realizados na Europa sugerem que Bernese Mountain Dog, Boxer, Bull Terrier, Cavalier King Charles Spaniel, Cocker Spaniel, Shar Pei, Schnauzer Miniatura e West Highland White Terrier apresentam maior risco para essa doença (O`NEILL et al., 2013; PELANDER et al., 2015).

Segundo a Sociedade Internacional de Interesse Renal, 2017 (do inglês, *International Renal Interest Society* - IRIS), a etiologia da DRC em cães compreende exposição do animal à fármacos nefrotóxicos, a senilidade, algumas raça e doenças infecciosas, como a erliquiose monocítica canina (ZILIANI et al., 2019) e as leishmanioses (CORTADELLAS et al., 2008); além disso, a periodontite também é associada à ocorrência de DRC em cães (NABI et al., 2014).

A DRC é uma doença progressiva, que se estabelece por meses a anos e desencadeia uma série de mecanismos compensatórios, como a hipertensão e a hiperfiltração glomerular, que são responsáveis pela ausência de manifestações clínicas por períodos indefinidos, de forma que a etiologia dessa doença, dificilmente, consegue ser estabelecida na rotina clínica (BARTGES, 2012; CARLSTRÖM; WILCOX; ARENDSHORST, 2015; POLZIN, 2013).

A principal mudança patológica na DRC é a perda de néfrons, o que resulta na redução da TFG e consequente aumento das concentrações plasmáticas de produtos normalmente eliminados pela excreção renal, como creatinina, ureia, fósforo e diversas toxinas (GRAUER, 2005).

Devido à perda de néfrons e em uma tentativa de manter a homeostase, principalmente, quanto à regulação do volume e da composição do líquido extracelular, os néfrons remanescentes sofrem mudanças morfológicas e funcionais adaptativas, como hipertensão glomerular, o que culmina no aumento da TFG; porém, muitas vezes, estas mudanças são exacerbadas e prejudiciais, pois são promotoras de proteinúria, o que acaba por perpetuar a lesão renal (GRAUER, 2005; POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2005).

2.2 Estadiamento proposto para a DRC

A IRIS (2017) propõe um sistema de classificação composto por quatro estádios de evolução da DRC em cães, estabelecidos, principalmente, de acordo com as concentrações séricas de creatinina, pois esse marcador da TFG ainda é considerado a melhor variável laboratorial para o emprego na rotina da clínica (POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2005; SANDERSON, 2009).

O estadiamento baseia-se, inicialmente, na concentração da creatinina sérica em jejum, avaliada em pelo menos duas ocasiões no paciente estável ou em estado normal de hidratação (IRIS, 2017). O estádio 1 é definido como não azotêmico, porém, alguma anormalidade renal pode estar presente e os valores de creatinina sérica estão abaixo de 1,4 mg/dL. No estádio 2, há azotemia renal leve, os sinais clínicos, geralmente, são brandos ou ausentes e os valores de creatinina sérica estão entre 1,4-2,0 mg/dL. No estádio 3, a azotemia renal é moderada, diversos sinais clínicos extra renais podem estar presentes e os valores de creatinina sérica ficam entre 2,1-5 mg/dL. O estádio 4 é caracterizado pela crise urêmica e sinais clínicos sistêmicos; nessa condição, os valores de creatinina sérica são maiores do que 5,0 mg/dL.

Segundo esta classificação, há também os subestádios, e esses estão relacionados à proteinúria renal e HAS, as quais interferem no prognóstico, necessitando, portanto, de intervenção terapêutica específica (POLZIN et al, 2009). O termo proteinúria refere-se à quantidade anormal (ou seja, excessiva) de proteína na urina, já que a urina obtida de cães saudáveis contém uma pequena quantidade desse soluto (até 30 mg/dL) (CHACAR et al., 2017).

O subestadiamento pela proteinúria é estabelecido pela relação entre a concentração de proteínas e de creatinina na urina, denominada de relação proteína/creatinina (RPC) urinária.

Valores de RPC inferiores a 0,2 classificam o cão no subestádio não proteinúrico. Valores de RPC entre 0,2-0,5 o classificam como proteinúrico limítrofe e valores superiores a 0,5 ocorrem em cães em estádio proteinúrico. São descritos também 4 subestádios baseados no valor da pressão arterial sistêmica (PAS): normotensos (PAS menor do que 140 mmHg), pré-hipertensos (PAS entre 140 e 159 mmHg), hipertensos (PAS entre 160 e 179 mmHg) e gravemente hipertensos (PAS igual ou maior do que 180 mmHg), sendo que, a partir de 160 mmHg, o risco de dano futuro em órgãos-alvo aumenta progressivamente (IRIS, 2017).

2.3 Alterações relacionadas a DRC em cães

2.3.1 Físicas

Os sinais clínicos mais precoces são poliúria, polidipsia e noctúria, de intensidades variadas, que ocorrem quando já há comprometimento de pelo menos 66% do parênquima renal, com consequente perda da capacidade de concentração urinária (NICHOLS, 2001). A oligúria pode ocorrer em pacientes desidratados ou em fase terminal (CHEW, 2000). Os rins são frequentemente pequenos e irregulares à palpação (BARTGES, 2012).

As desordens no sistema digestório são consequências da uremia (POLZIN, 2011a) e compreendem hiporexia/anorexia, vômito e gastroenterite (BARTGES, 2012), além de que, as bactérias intestinais degradam a ureia em excesso, produzindo cada vez mais amônia, que, por sua vez, causa o hálito urêmico e leva à formação de úlceras estomacais e na cavidade oral e glossite necrosante (ZATZ, 2000). A diarreia é uma manifestação relativamente tardia e incomum em cães urêmicos (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011).

No sistema esquelético, pode ocorrer a osteodistrofia fibrosa (chamada também de mandíbula de borracha), em casos extremos de hiperparatireoidismo secundário renal. Esta condição ocorre, principalmente, em cães com DRC juvenil ou congênita (BARTGES, 2012).

2.3.2 Hematológicas, bioquímicas e urinárias

As alterações laboratoriais normalmente encontradas na DRC incluem:

a) anemia não regenerativa: resultante da combinação de fatores como hiporexia/anorexia; perdas sanguíneas, principalmente, pelo trato digestório; redução do tempo de vida útil do eritrócito, devido às toxinas urêmicas; deficiência na produção de eritropoetina, responsável por estimular a produção de hemácias na medula óssea; e redução da concentração de

glutationa eritrocitária, o que diminui a resiliência e aumenta a fragilidade osmótica das células vermelhas (BURANAKARL et al., 2008; CRIVELLENTI et al., 2017; LAPPIN, 2004; MACDOUGALL, 2001).

b) hipoalbuminemia: relacionada à mal nutrição, perdas gastrointestinais e proteinúria (LITTMAN et al., 2013; POLZIN, 2011b).
c) azotemia: devido à desidratação e redução da TFG (STOCKHAM; SCOTT, 2011).
d) isostenúria: decorrente da lesão tubular, que compromete a capacidade de concentrar a urina (FOSTER, 2013).
e) infecção bacteriana do trato urinário: explicada, em grande parte, pela resposta imune prejudicada pela uremia (GIRNDT et al. 2001).
f) proteinúria: devido ao comprometimento da barreira de filtração glomerular (BFG) e às lesões tubulares, como será melhor discutido no item 2.3.4 desta revisão de literatura (BARTGES, 2012; POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2005).

2.3.3 Eletrolíticas

As principais alterações eletrolíticas observadas na DRC são:

a) hipernatremia: principalmente devido à desidratação (UEDA; HOPPER; EPSTEIN, 2015).
b) hipercalemia: decorrente da baixa TFG, combinada com uma alta ingestão de potássio; desvio extracelular de potássio, causado pela acidose metabólica; e tratamento com espironolactona, um antagonista do receptor da aldosterona, que inibe a secreção tubular e a excreção urinária de potássio (PALMER, 2004; REARDON; MACPHERSON, 1998; WEIR, 1999).
c) hipocalemia: devido à baixa ingestão, relacionada à hiporexia ou anorexia; e perdas renais excessivas (BARTGES, 2012).
d) hipocalcemia: principalmente, pela baixa absorção intestinal de cálcio, decorrente da deficiência de calcitriol (GERBER et al., 2004). A produção/ativação do calcitriol depende da atividade enzimática que ocorre nas células tubulares renais e que está comprometida na DRC (BARTGES, 2012).
e) hiperfosfatemia: o fósforo também tem excreção renal, via filtração glomerular; portanto, a baixa TFG, provocada pela DRC, diminuiu a excreção urinária de fósforo e provoca a hiperfosfatemia. Além disso, na tentativa de reestabelecer a relação cálcio:fósforo, ocorre o

aumento da secreção do paratormônio, desencadeando o hiperparatireoidesmo secundário renal (BARTGES, 2012).

f) acidemia e acidose metabólica: devido ao acúmulo de toxinas urêmicas ácidas (FOSTER, 2013).

2.3.4 Proteinúria

Proteinúria é a designação para a presença de qualquer tipo de proteína na urina, como albumina, globulinas, mucoproteínas e proteínas de Bence-Jones (GRAUER, 2011). A albumina, com peso molecular em torno de 66 kDa, é a principal proteína plasmática e, em condições normais, sua filtração através da BFG ocorre em pequena quantidade (CHACAR et al., 2017).

A proteinúria pode ser de origem pré-renal, renal ou pós-renal. A proteinúria de origem pré-renal deve-se ao aumento da concentração plasmática de mioglobina, como ocorre na rabdomiólise; hemoglobina, por hemólise intravascular; e até mesmo de imunoglobulinas de cadeias leves (proteínas de Bence-Jones), que tem sua produção aumentada em doenças neoplásicas, como o mieloma múltiplo e linfoma. A maior concentração plasmática destas proteínas de baixo peso molecular no glomérulo acarretará no aumento da passagem das mesmas pela BFG (VADEN; ELLIOTT, 2016).

A proteinúria de origem renal pode ser funcional ou patológica. A proteinúria renal funcional ocorre em resposta a fenômenos transitórios, como exercício extenuante, febre, exposição a frio ou calor extremos. Já a proteinúria renal patológica é consequência de lesões estruturais ou funcionais nos rins, independente da sua magnitude ou duração. Pode ser do tipo glomerular, tubular ou intersticial. A proteinúria renal glomerular ocorre devido ao comprometimento da BFG e pode ser desencadeada por qualquer causa de lesão glomerular ou disfunção, como, por exemplo, glomerulonefrite membranoproliferativa, nefropatia membranosa, glomeruloesclerose ou amiloidose. A proteinúria renal tubular ocorre quando a reabsorção das proteínas de baixo peso molecular é prejudicada, devido à disfunção tubular renal, causada, por exemplo, pela necrose tubular aguda. A proteinúria renal intersticial ocorre pela exsudação de proteínas do espaço intersticial para o lúmen tubular renal, sendo observada na nefrite intersticial (VADEN; ELLIOTT, 2016).

A proteinúria de origem pós-renal é a mais comum e ocorre nos processos hemorrágicos e/ou inflamatórios do trato genital e/ou genitália externa (DIBARTOLA; CHEW; JACOBS, 1980; GRAUER, 2011; LEES et al., 2005).

Na DRC, a proteinúria ocorre devido à perda de integridade e seletividade da BFG, responsável por reter as proteínas plasmáticas; pela lesão ao túbulo renal proximal, o que ocasiona a menor reabsorção de aminoácidos, peptídeos e pequenas proteínas; e pela secreção de proteínas na urina em decorrência do processo inflamatório (HOKAMP et al., 2018).

Na determinação da proteinúria, as tiras reagentes podem fornecer resultados falso-positivos, em amostras de urina muito concentradas ou alcalinas (pH>8); ou falso negativos, em amostras muito ácidas ou diluídas (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011). Portanto, análises mais específicas devem ser realizadas, como a determinação da RPC, onde, por meio de reações bioquímicas, mensuram-se a concentração de proteínas (com vermelho de pirogalol) e creatinina (com picrato alcalino) na urina, para o cálculo da relação (ROSSI et al., 2016).

Recomenda-se que o subestadiamento da DRC pela proteinúria deva ser feito com base em, ao menos, duas amostras de urina, colhidas durante um período de pelo menos duas semanas. Os valores de RPC não distinguem entre a DRC glomerular e a tubulointersticial; porém, a RPC acima de 2, geralmente, está relacionada à doença glomerular (GRAUER, 2016).

A proteinúria é um indicador prognóstico negativo para cães com DRC, uma vez que, valores de RPC > 1 foram associados a um risco três vezes maior de desenvolvimento de crise urêmica e morte (JACOB et al, 2005). O risco relativo de efeitos adversos aumenta 1,5 vezes para cada aumento unitário na RPC. Em um estudo com cães, a proteinúria foi correlacionada com o comprometimento da TFG; além disso, cães com um RPC < 1 viveram, em média, 2,7 vezes a mais do que cães com um RPC > 1 (WEHNER;, HARTMANN; HIRSCHBERGER, 2008).

2.3.5 Hipertensão arterial sistêmica (HAS)

A pressão arterial (PA) é definida como a força que o fluxo sanguíneo exerce contra a parede arterial. Os valores de PA são expressos em milímetros de mercúrio (mmHg) nas seguintes formas: PA sistólica (PAS), PA diastólica (PAD) e PA média (PAM). A HAS ocorre quando o aumento da PA é contínuo e/ou sustentado (CORTADELLAS, 2012).

A HAS é uma complicação cardiovascular que pode ocorrer em até 93% dos cães com DRC (BROWN et al., 2007), sendo diretamente relacionada à ativação do SRAA, mediante

situações de baixa perfusão renal ou redução da TFG (EATON; POOLER, 2006). Este assunto será retomado no item 2.5 desta revisão de literatura.

Na DRC, o subestadiamento pela pressão arterial sistêmica, proposto pela IRIS (2017), é feito tendo como parâmetro avaliado a PAS, pois, na medicina veterinária, o diagnóstico de HAS é dado pela PAS e não pela PAD, pelo fato de a PAS ser o principal fator determinante de lesão tecidual em órgãos-alvo (FIGUEIREDO et al., 2013).

Dentre as manifestações clínicas ocasionadas pela HAS, destacam-se: retinopatia hipertensiva, hifema, hipertrofia ventricular esquerda, alterações neurológicas (convulsões) e aquelas relacionadas à baixa TFG (uremia) e proteinúria (edemas) (CARVALHO, 2009; STEPIEN, 2002).

2.3.6 Ultrassonográficas

Ao exame ultrassonográfico de cães com DRC, os rins geralmente apresentam-se com tamanho diminuído; porém o tamanho renal normal não exclui a presença de DRC. Rins com formas irregulares e perda da relação corticomedular são sugestivos de DRC; além disso, a ecogenicidade do tecido renal apresenta-se frequentemente aumentada, apesar de poder estar normal em casos de estádio avançado da doença (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011). O sinal medular, ou seja, um halo de maior ecogenicidade na parte externa da medula renal ou na junção corticomedular, é um achado frequente em cães com doença renal (KEALY, 2012).

2.4 Tratamento da DRC em cães

Segundo as diretrizes da IRIS (2017), o tratamento da DRC em cães deve ser de acordo com o estádio da doença. De uma maneira geral, recomenda-se o tratamento da hipovolemia com soluções de fluido de reposição isotônicas e poliiônicas (como o Ringer Lactato), por via intravenosa ou subcutânea. Para os cães desidratados, que não estejam em choque hipovolêmico, sugere-se a reposição de volume de acordo com o seguinte cálculo: *Grau de desidratação sugerida (em %) x Peso corporal (em gramas) = Volume em mL*. A este volume podem ser somadas as perdas diárias (vômito e/ou diarreia). Dependendo da condição clínica do animal, esta reposição pode ser feita entre 2 e 8h (NELSON; COUTO, 2014; RABELO, 2012). Vômito, hiporexia e naúseas devem ser tratados com um inibidor da bomba de prótons (como o omeprazol) e um antiemético (como o maropitant ou a ondansetrona) (IRIS, 2017).

Recomenda-se corrigir a HAS, inicialmente, através da redução dietética de sódio e, caso a dieta não auxilie na redução da PAS, serão prescritos os vasodilatadores das seguintes classes: inibidor da enzima conversora de angiotensina II (iECAs), bloqueador de canal de cálcio, bloqueador do receptor tipo 1 da angiotensina II (bAT1) ou de ação sobre a musculatura lisa vascular. Para o controle da proteinúria, recomenda-se também as dietas formuladas para os pacientes nefropatas, com teor reduzido de proteínas, em associação com os vasodilatadores (BARTGES, 2012).

A partir do estádio 2, é recomendado reduzir a ingestão de fósforo via dieta. Para isso, as rações comerciais adjuvantes possuem níveis de fósforo ajustados para o paciente doente renal crônico. Os quelantes de fósforo intestinal, como o hidróxido de alumínio, também podem ser instituídos. É recomendado o uso de calcitriol para prolongar a sobrevivência de cães em estádio 4. A acidose metabólica, mais comumente presente a partir do estádio IRIS 2, pode ser corrigida com a administração de bicarbonato (oral ou parenteral). A reposição de bicarbonato pode ser calculada da seguinte maneira: *Déficit de bicarbonato (mEq/L) = peso corporal (Kg) x 0,5 x déficit de base (mEq/L)* (NELSON; COUTO, 2014). A partir do estádio 3, pode ocorrer anemia, afetando a qualidade de vida do paciente; nesse caso, deve-se considerar o uso de sulfato ferroso e de estimulantes da medula óssea, como a eritropoetina recombinante humana (BARTGES, 2012; IRIS, 2017).

2.5 SRAA

A arteríola aferente de cada glomérulo contém células especializadas, denominadas de células justaglomerulares, que secretam a renina. Na circulação, esta enzima proteolítica reage com o angiotensinogênio, produzido pelo fígado, dando origem à angiotensina (ANG) I. A ANG I é convertida na ANG II, pela ação da enzima conversora da ANG (ECA), presente na parede do endotélio vascular (AIRES, 2018).

A ANG II possui potente função vasoconstritora, que aumenta a resistência vascular periférica e a pressão sanguínea (EATON; POOLER, 2006). A pressão sanguínea também é regulada pela ANG II, por meio dos seus efeitos sobre a reabsorção de sódio e água nos túbulos renais, de maneira direta ou indireta, estimulando a produção e liberação de aldosterona pelo córtex da adrenal. A retenção de sódio induzida pela ANG II e pela aldosterona resulta na elevação do volume do líquido extracelular e, consequentemente, da pressão arterial (AIRES, 2018;

LEFEBVRE; TOUTAIN, 2004). Vale ressaltar que o aumento circulante da aldosterona não eleva a concentração sérica de sódio em animais alimentados com dieta padrão, ou seja, sem suplementação extra com sódio, e que tenham alcançado a volemia normal (SANTOS, 2015).

Estes eventos relatados anteriormente descrevem a ativação do SRAA, que é dependente da liberação e atividade plasmática da renina. A redução da pressão sanguínea sistêmica, da perfusão renal e do fluxo de sódio nas células da mácula densa, localizadas no aparelho justaglomerular, são os principais fatores que desencadeiam a liberação da renina, de maneira que o SRAA é de extrema importância para a regulação do volume corporal e da pressão sanguínea (HALL; GUYTON, 2017).

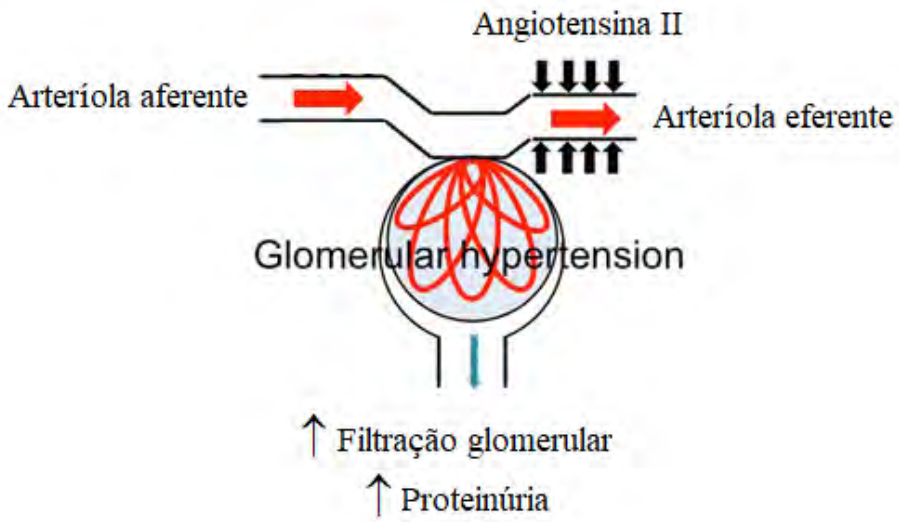
2.5.1 SRAA e DRC em cães

Na DRC, a hipovolemia, decorrente do desbalanço hídrico, reduz a perfusão renal e estimula a ativação do SRAA. Além disso, devido à baixa TFG, ocorre a redução do fluxo de sódio nas células da mácula densa, estimulando também a ativação do SRAA na DRC. Nesta situação, a ANG II formada aumentará muito mais a resistência na arteríola eferente do que na aferente, o que acarretará no aumento da pressão nos capilares glomerulares (hipertensão glomerular) (Figura 1), na dilatação dos poros da BFG e no aumento da fração de filtração glomerular (AIRES, 2018).

Este efeito diferencial da ANG II sobre as arteríolas glomerulares corresponde a um mecanismo regulatório importante na DRC, uma vez que a perda de glomérulos será compensada pelo estado de hipertensão instalada nos glomérulos íntegros; ou seja, enquanto uns deixam de filtrar, outros aumentam a sua fração de filtração (CARLSTRÖM; WILCOX; ARENDSHORST, 2015).

Entretanto, em decorrência da hipertensão glomerular, pela ativação do SRAA, ocorrerá o aumento da proteinúria, devido à dilatação dos poros da BFG (BOIM; ANDRADE, 1998).

Figura 1 – Participação da angiotensina II no mecanismo de hipertensão glomerular.



A angiotensina II, um dos componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona, é uma importante molécula vasoativa, que aumenta muito mais a resistência na arteríola eferente glomerular, do que na aferente. Isso eleva, consideravelmente, a pressão hidrostática e oncótica nos capilares glomerulares (*glomerular hypertension*: hipertensão glomerular), resultando: 1) no aumento da filtração glomerular, 2) na dilatação dos poros da barreira de filtração glomerular e 3) na maior passagem de proteínas plasmáticas por esta barreira (proteinúria). Fonte: adaptado de Otoda, Kanasaki e Koya (2014).

Este mecanismo compensatório, que a princípio será responsável pela manutenção da filtração glomerular e homeostase hídrica, trará consequências indesejadas, uma vez que a DRC é progressiva e irreversível, mantendo a perda funcional de néfrons e a ativação do SRAA, e resultando, cada vez mais, na elevação da pressão arterial e maior proteinúria (POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2005). A exposição das células tubulares proximais ao excesso de albumina promove atrofia e fibrose tubular, contribuindo para a progressão da DRC (NOLIN et al., 2016). E, como foi discutido no item 2.3.5 desta revisão de literatura, a HAS pode ocasionar diversos prejuízos para a visão e os sistemas cardiovascular e nervoso.

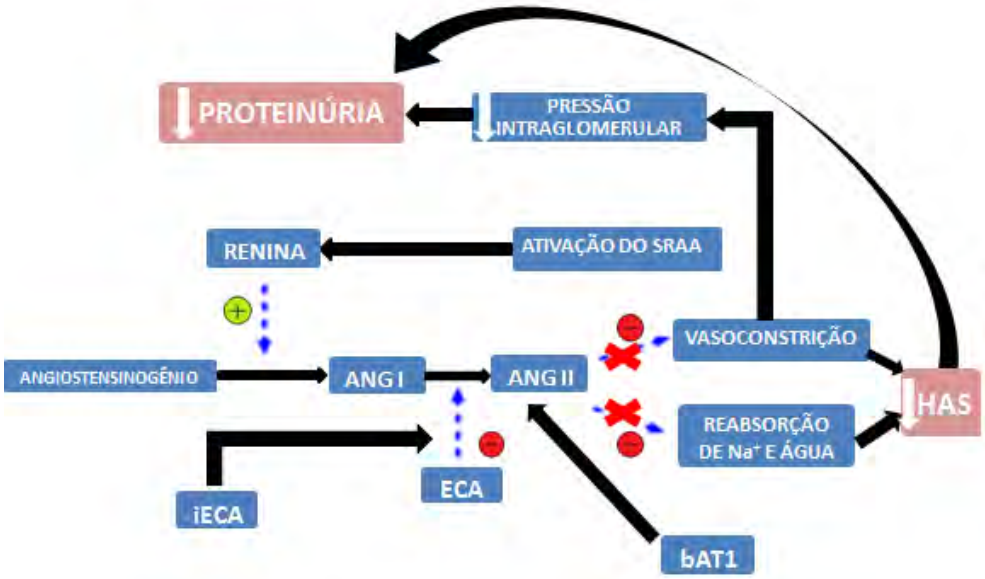
A correlação entre hipertensão e proteinúria já foi descrita em cães com DRC (REGO, 2006). Como foi citado anteriormente, as forças hemodinâmicas influenciam o movimento transglomerular de proteínas; sendo assim, alterações na hemodinâmica repercutem sobre a proteinúria. O bloqueio do SRAA tem sido um dos alvos para reduzir a proteinúria na DRC. Dentre os medicamentos que inibem o SRAA, encontram-se os iECAs, como o benazepril e o enalapril; os bAT1, como a losartana e a telmisartana; e os antagonistas do MR, como a espironolactona (VADEN; ELLIOTT, 2016). Os iECAs diminuem a produção de ANG II, mediada pela ECA, enquanto que os bAT1 inibem os efeitos da ANG II, dependentes da ligação

ao receptor AT1, resultando na redução da resistência vascular periférica e da retenção de sódio e água, com consequente diminuição da pressão arterial. A espironolactona reduz os efeitos da aldosterona que ocorrem pela ativação do receptor para mineralocorticoides (MR) nos túbulos renais, principalmente, sobre a reabsorção de sódio e secreção de potássio (BENOWITZ, 2017). Por esta razão, a espironolactona é classificada como um diurético poupador de potássio.

Os bAT1 apresentam um potencial maior para inibição dos efeitos da ANG II, em comparação aos iECAs, uma vez que existem outras enzimas, além da ECA, capazes de gerar a ANG II, em um fenômeno denominado de "escape da ECA" (BENOWITZ, 2017; MOCHEL et al., 2015). Além disso, alguns estudos testaram a terapia combinada de um iECA com um bAT1 em humanos acometidos pela DRC e HAS, evidenciando o efeito superior da terapia combinada entre esses medicamentos sobre a monoterapia no controle da HAS e/ou proteinúria (FRANCHI et al., 2002; KUNZ et al., 2008; MANN et al., 2008). Em cães com DRC, a telmisartana (bAT1) foi relatada como possível monoterapia ou uso em associação a um iECA, na inibição do SRAA (VADEN; ELLIOT, 2016). Um estudo relata evidências de que a losartana tem um efeito antiproteinúrico, principalmente se associado a um iECA (IRIS Canine GN Study Group Standard Therapy Subgroup et al., 2013).

É sabido que os iECAs e os bAT1 controlam a proteinúria ao reduzirem a pressão arterial sistêmica e ao promoverem a vasodilatação da arteríola eferente, diminuindo a pressão intraglomerular (CARR; EGNER, 2009; VADEN; ELLIOTT, 2016) (Figura 2). Além disso, o uso destes medicamentos reduz o tamanho dos poros da BFG, o que também auxilia na atenuação da proteinúria (NELSON; COUTO, 2014).

Figura 2 - Representação esquemática dos efeitos dos vasodilatadores sobre a hipertensão arterial sistêmica e a proteinúria, associadas à ativação do SRAA.



SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona. ANG: angiotensina. ECA: enzima de conversão da angiotensina. iECA: inibidor da ECA. bAT1: bloqueador do receptor tipo 1 da ANG II. SNS: sistema nervoso simpático. Na^+: sódio. HAS: hipertensão arterial sistêmica. +: estimulação. -: inibição. A ANG II aumenta a resistência vascular, promovendo vasoconstrição, e também a reabsorção de sódio e água, aumentando o volume circulante, resultando em HAS. Os vasodilatadores (iECA e bAT1) reduzem a produção da ANG II e os seus efeitos sobre a HAS. Como consequência, ocorre a redução da pressão intraglomerular e da proteinúria (CARR; EGNER, 2009; VADEN; ELLIOTT, 2016). Fonte: Própria autoria.

Em humanos e cães tratados com iECAs ou bAT1, devido à doença renal ou cardíaca, observou-se a elevação da concentração circulante de aldosterona. Trata-se de um fenômeno pouco esclarecido, possivelmente, determinado pelo bloqueio incompleto do SRAA, ao qual se atribuiu o nome de "avanço da aldosterona" (AMES et al., 2017; NAVANEETHAN; BRAVO, 2013). Este aumento da aldosterona é capaz de induzir estresse oxidativo, inflamação e fibrose no tecido renal (RAFIQ et al., 2011), o que limitaria os efeitos benéficos dos iECAs e bAT1, mas, por outro lado, seria um indicativo para o uso combinado com os antagonistas do MR. Tal fato foi comprovado pelo relato da maior eficiência da associação entre um iECA ou um bAT1 com a espironolactona no controle da proteinúria em pacientes com DRC, porém com um risco três vezes maior de hipercalemia (NAVANEETHAN et al., 2009).

Em humanos, a alisquireno foi o primeiro inibidor direto da renina a ser aprovado para controle da hipertensão e doenças renais (STAESSEN; RICHART, 2006). Seu mecanismo baseia-

se no bloqueio do sítio catalítico da renina, com consequente redução da APR e das concentrações circulantes de ANG I e ANG II, resultando na diminuição dose-dependente da pressão sanguínea. Vale ressaltar que a redução da APR promove o aumento da concentração plasmática da renina, devido à retroalimentação negativa, provocada pela baixa concentração de ANG II (GOODMAN et al., 2012). Em cães, o alisquireno foi relatado apenas em trabalhos avaliando seus efeitos sobre fibrilação atrial induzida e remodelamento cardíaco, uma vez que, ao reduzir a concentração de ANG II, este medicamento reduz também as ações deletérias deste hormônio sobre o sistema cardiovascular (SATOH et al., 2017; ZHAO et al, 2016).

2.5.2 Bloqueio farmacológico do SRAA em cães com DRC

Os benefícios relacionados ao tratamento com iECAs incluem a diminuição da hipertensão glomerular, a intensidade da proteinúria e um retardo na progressão da lesão renal (GRAUER, 2005; LEFEBVRE; TOUTAIN, 2004). Na rotina veterinária, os iECAs comumente prescritos para cães são o enalapril e o benazepril. No entanto, o benazepril é comumente indicado para tratamento da HAS em animais com DRC, uma vez que possui meia-vida plasmática superior ao do enalapril e excreção renal e hepática, enquanto a excreção do enalapril é exclusivamente renal e, portanto, prejudicada na DRC (ACIERNO, 2009). Já foram descritos os efeitos benéficos do benazepril (nas doses de 0,25 a 2 mg/Kg, uma vez ao dia) para o controle da hipertensão e proteinúria em cães azotêmicos ou não (CORTADELLAS; TALAVERA; PALACIO, 2014; MISHINA; WATANABE, 2008).

Existem poucos relatos do uso de bAT1s em cães com DRC e proteinúria. A telmisartana foi avaliada em um único cão, na dose de 0,43 mg/kg, uma vez ao dia, por 7 dias, após insucesso do tratamento com benazepril, e teve sua eficácia antiproteinúrica demonstrada. Além disso, a telmisartana foi mais eficaz para reduzir a pressão arterial, quando comaparada ao enalapril e a losartana (BUGBEE et al, 2014). Existem mais dados sobre o uso da losartana do que da telmisartana em cães com DRC e a dose da losartana recomendada para cães azotêmicos é de 0,125-0,25 mg/kg/dia, e, para cães não azotêmicos, é de 0,5-1 mg/kg/dia (BROWN et al, 2013).

Os bAT1 podem apresentar um bom efeito antiproteinúrico em cães; além disso, a associação aos iECAs promove sinergismo, com consequente possibilidade de redução das doses e dos efeitos adversos (VADEN; ELLIOTT, 2016).

Um estudo com cães saudáveis da raça Beagle testou doses orais únicas de irbesartana: 2 e 5 mg/kg. Os resultados demostraram que a concentração plasmática do fármaco era dose-dependente, e que os cães que receberam a dose de 5 mg/kg apresentaram uma redução significativa da PAS, enquanto que, nos cães que receberam 2 mg/kg, esse parâmetro foi minimamente afetado. Portanto, de acordo com esse estudo, a dose de 5 mg/kg parece ser a mais apropriada para se obter um efeito hipotensor em cães hígidos. Além disso, não houve efeitos adversos nos cães durante o tratamento e nos dois dias seguintes (CARLUCCI et al., 2013).

A espironolactona é bastante usada na medicina veterinária, mas há pouca evidência que apóie a eficácia desse medicamento em cães com doença glomerular, sendo eficaz quando as concentrações de aldosterona circulante ou urinária estiverem aumentadas, indicando a ocorrência do fenômeno "avanço da aldosterona". Também pode ser usada em cães com proteinúria persistente, cujo tratamento com um iECA e/ou bAT1 não foi eficaz. A dose para cães varia de 0,5 a 2 mg/kg, via oral, a cada 12 ou 24 horas (VADEN; ELLIOTT, 2016). A PAS e os níveis séricos de potássio devem ser monitorados e o medicamento é contraindicado em animais com pressão arterial baixa ou hipercalemia (HARLEY; LANGSTON, 2012).

2.5.3 [aldo]p, APR e a relação [aldo]p:APR

Esses parâmetros já foram avaliados em cães sadios e doentes, para o estudo da função adrenal (JAVADI et al., 2003; JAVADI et al., 2006).

Em cães com DRC induzida por nefrectomia unilateral e redução de 75% do fluxo sanguíneo no rim remanescente, observou-se o aumento da PAS e também da APR e da [aldo]p, indicando a ativação do SRAA e também a participação deste sistema no desenvolvimento da hipertensão nesses cães (MISHINA; WATANABE, 2008). Entretanto, em um estudo com gatos com DRC de ocorrência natural, verificou-se que a APR foi menor nos animais hipertensos (azotêmicos ou não), enquanto a [aldo]p e a relação [aldo]p:APR foram maiores nos animais hipertensos e azotêmicos (JEPSON; SYME; ELLIOT, 2014). Diante desses resultados, levantou-se a hipótese de que os gatos com DRC poderiam apresentar hipertensão por baixa renina e alta [aldo]p; porém, estes animais não apresentaram alterações na concentração sérica de potássio e também deve-se considerar que o envelhecimento (JAVADI et al., 2004), assim como a redução da massa funcional renal poderiam justificar a baixa APR (JEPSON; SYME; ELLIOT, 2014).

3 HIPÓTESE

Com base nos fundamentos científicos, hipotetiza-se que, em cães com DRC de ocorrência natural, a atividade do SRAA possa ser avaliada por meio da [aldo]p e da APR. Além disso, nesses cães, é possível que as piores condições clínicas e os estádios mais avançados da DRC, determinados principalmente pela HAS e proteinúria, possam estar relacionados com a maior ativação do SRAA, e, portanto, maior APR e/ou [aldo]p.

Esta hipótese se baseia nos seguintes aspectos:

- Em humanos com DRC, sabe-se que ocorre a ativação do SRAA e, consequentemente, o aumento dos seus componentes na circulação, em decorrência da baixa perfusão renal e redução da TFG (LOSCALZO, 2010; ZATZ; SEGURO; MALNIC, 2012).
- Em gatos com DRC de ocorrência natural e hipertensão, observou-se o aumento da [aldo]p, mas a diminuição da APR (JEPSON; SYME; ELLIOTT, 2014).
- Em cães com DRC, existem apenas estudos em modelos de lesão renal induzida, que verificaram o aumento da concentração plasmática de renina, da APR e da [aldo]p (LIANG et al., 2014; MISHINA; WATANABE, 2008).

4 OBJETIVOS

Os objetivos deste projeto foram avaliar:

- A atividade do SRAA, por meio da [aldo]p e APR, nos cães com DRC em estádio 2, 3 e 4;
- A associação entre a [aldo]p e a APR no momento do diagnóstico, com a condição clínica e a evolução da doença nos cães com DRC.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Animais e questões éticas

Nesse estudo, foram incluídos cães de ambos os sexos e de quaisquer raças, oriundos da rotina de atendimento na Unidade Didática Clínico Hospitalar (UDCH) da FZEA/USP.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da FZEA/USP (protocolo CEUA: 6253300517). Os tutores dos cães foram esclarecidos sobre todo o delineamento experimental e a autorização para participação neste projeto foi devidamente documentada e assinada.

5.1.1 Grupos experimentais

Os cães foram divididos em dois grupos, de acordo com a ausência ou presença de manifestações clínicas e alterações laboratoriais compatíveis com a DRC:

- **Grupo controle**: formado por 11 cães hígidos.
- **Grupo DRC**: composto por 14 cães nos estádios 2, 3 ou 4 da DRC, de acordo com os critérios da IRIS (2017).

5.1.1.1 Critérios de inclusão

No grupo DRC, os cães deveriam apresentar histórico, exame físico e avaliação laboratorial compatível com DRC. Os pacientes foram avaliados clinicamente a fim de incluir apenas os cães cuja azotemia, HAS e a proteinúria fossem decorrentes unicamente da DRC. No grupo controle, os cães deveriam apresentar bom estado geral, sem alterações orgânicas e um perfil renal compatível com a normalidade.

5.1.1.2 Critérios de exclusão

Não participaram desse estudo os cães com HAS decorrente de outras doenças, como *diabetes mellitus*, hiperadrenocorticismo e outras nefropatias (que não a DRC), diagnosticadas por meio da avaliação clínica. Para a proteinúria, procedeu-se de forma semelhante: somente pacientes com proteinúria renal foram selecionados para o projeto, excluindo-se aqueles com proteinúria de origem pré-renal ou pós-renal.

5.2 Avaliação clínica

5.2.1 Exame físico

Inicialmente e a cada retorno, os cães foram avaliados por meio da inspeção das mucosas aparentes, do tempo de preenchimento capilar (TPC) e da prega da pele (para avaliação da hidratação); palpação dos linfonodos, pulso arterial (artéria femoral), choque cardíaco (na região do precórdio) e abdômen; auscultação cardiopulmonar e mensuração do peso corporal em balança digital (BK 300 - Balmak®, Brasil). Durante o exame físico, foram estimados os escores de condição corporal (ECC) e o de massa muscular (EMM) (BALDWIN et al., 2010; LAFLAMME, 1997).

5.2.2 Determinação da PAS

A PAS não invasiva foi mensurada com o equipamento de Doppler vascular portátil do "tipo caneta" (DV 610 – Medmega®, Brasil), seguindo a metodologia indicada por Brown et al. (2007) e Acierno et al. (2018), adotando-se medidas para diminuir o estresse. Foram realizadas pelo menos três medidas consecutivas da PAS em cada cão, para a obtenção de um valor médio representativo.

5.2.3 Exames laboratoriais

A relação destes exames é apresentada na Figura 3.

Figura 3 – Quadro com a descrição dos exames laboratoriais convencionais que foram realizados nas amostras biológicas coletadas dos cães dos grupos controle e DRC.

Exames laboratoriais	Parâmetros
Hemograma	Eritrograma, leucograma, contagem de plaquetas e [PTP]
Perfil bioquímico e eletrolítico sérico	Perfil renal: [creatinina] e [ureia] Perfil hepático: [ALT], [FA], [ALB] e [PT] [potássio] e [cálcio ionizado]
Perfil bioquímico urinário	[creatinina] e [PT]
Urinálise	Análise física e química

DRC: doença renal crônica; [ ]: concentração; PTP: proteína total plasmática; ALT: alanina aminotransferase. FA: fosfatase alcalina. ALB: albumina. PT: proteína total. Fonte: Própria autoria.

As amostras de sangue (5 mL) foram coletadas por punção venosa, após 8 a 12 horas de jejum, e depois transferidas para tubos: 1) com anticoagulante (EDTA) para realização do hemograma e 2) sem anticoagulante para as análises bioquímicas e de eletrólitos. O soro foi obtido após centrifugação. A colheita de urina foi realizada por micção espontânea ou cateterismo.

No grupo DRC, ainda foram determinadas as concentrações séricas de cálcio total e fósforo.

A metodologia empregada nos exames laboratoriais é descrita na Figura 4.

Figura 4 – Quadro com a descrição das metodologias empregadas nos exames laboratoriais.

Exames laboratoriais	**Metodologia**
Eritrograma, leucograma e contagem de plaquetas	Analisador automático de células sanguíneas[1]
[PTP]	Refratometria[2]
[creatinina] sérica e urinária	Colorimétrico (Picrato alcalino - Jaffé)[3]
[ureia]	Enzimático ultravioleta[3]
[ALT]	Cinética (piridoxal fosfato)[3]
[FA]	Colorimétrica (Bowers e Mc Comb modificado)[3]
[ALB]	Colorimétrico (verde de bromocresol)[3]
[PT]	Colorimétrica (biureto)[3]
[potássio] e [cálcio ionizado]	Eletrodo íon seletivo[4]
[cálcio total]	Colorimétrica (cresolftaleína)[3]
[fósforo]	Fotometria em ultravioleta (Daly e Ertingshausen modificado)[3]
[PT] urinária	Colorimétrica (Vermelho de piragalol)[3]
Urinálise	Colorimétrica (tiras reativas) e análise microscópica do sedimento urinário[3]

[ ]: concentração; PTP: proteína total plasmática; ALT: alanina aminotransferase. FA: fosfatase alcalina. ALB: albumina. PT: proteína total.
[1]BC 2800 VET (Mindray®, China). [2](QUIMIS®, Brasil). [3]*kits* (Labtest®, Brasil) e espectrofotômetro BS 120 (Mindray®, China). [4]SmartLyte (Diamond®, EUA).
Fonte: Própria autoria.

Os exames laboratoriais e a mensuração da PAS foram realizados na fase de recrutamento dos cães e ao longo do acompanhamento daqueles que integraram o grupo DRC, em tratamento na UDCH (para todas as análises da creatinina sérica, os cães deveriam estar normohidratados, segundo recomendações da IRIS, 2017). Vale ressaltar que o estadiamento da DRC não foi

baseado em um único momento, mas nos exames externos solicitados por colegas e repetidos, pelo menos duas vezes, pela equipe deste projeto.

5.3 Ultrassonografia abdominal e pélvica

O exame ultrassonográfico abdominal e pélvico foi realizado por um médico veterinário experiente para avaliação dos rins e vias urinárias, no período de análise inicial dos pacientes. Foram analisados parâmetros como tamanho, forma e ecogenicidade dos rins, para caracterização da doença renal. A avaliação das vias urinárias foi importante para a exclusão de causas pós-renais de proteinúria (como obstruções das vias urinárias).

5.4 Avaliação dos componentes do SRAA

Nesta etapa foram determinadas a [aldo]p e a APR basais nos cães dos grupos controle e DRC. Para isso, amostras de sangue foram transferidas para tubos com EDTA e o plasma foi obtido por centrifugação. As alíquotas de plasma foram armazenadas a -20°C. A aldosterona foi extraída do plasma com uso de diclorometano e depois quantificada por radioimunoensaio. Para a determinação da APR, avaliou-se a capacidade de formação da Ang I, a partir da renina presente na amostra; sendo assim, o plasma passou por um período de incubação, necessário para a formação da Ang I, que depois foi quantificada por radioimunoensaio (JAVADI et al., 2003; JAVADI et al., 2006; JEPSON; SYME; ELLIOTT, 2014). O valor da [aldo]p também foi dividido pelo respectivo valor da APR, para obtenção da relação [aldo]p:APR, utilizada para indicar se a [aldo]p tem relação ou não com a APR. Estas análises foram feitas em parceria com um laboratório particular (VetLab®). As amostras de plasma foram armazenadas por um período máximo de três meses, e depois encaminhadas, em gelo seco, para o referido laboratório, localizado na cidade do Rio de Janeiro.

Os iECAs, bAT1 e os antagonistas do MR são capazes de alterar a APR e a [aldo]p; portanto, estas análises foram realizadas no plasma dos cães que não estavam em tratamento com estes medicamentos.

5.5 Tratamentos instituídos aos cães do grupo DRC

Os cães que apresentaram manifestações clínicas relacionados à DRC, além da HAS e proteinúria, como, desidratação, náusea, vômito, hiperfosfatemia, anemia e acidose metabólica,

foram tratados, seguindo as recomendações da IRIS (2017) e os protocolos já estabelecidos (CHEW; DIBARLOTA; SCHENCK, 2011; POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2005).

5.6 Análise dos resultados

Os resultados dos parâmetros avaliados foram tabulados e apresentados como valores médios, com seus respectivos desvios padrão. A avaliação da normalidade dos dados foi feita pelo teste Shapiro-Wilk no programa estatístico R, versão 3.6.1. As comparações entre dois valores médios (grupo controle *versus* grupo DRC e grupo DRC estádio 3 *versus* grupo DRC estádio 4) foram realizadas pelo teste t-*Student* não pareado, para as variáveis paramétricas, e pelo teste *Man-Whitney*, para as variáveis não paramétricas, considerando-se $p<0,05$. As correlações entre diversos parâmetros foram determinadas pelo coeficiente de *Pearson*, para as variáveis paramétricas, e pelo coeficiente de *Spearman*, para as variáveis não paramétricas. Para as análises de correlação (coeficiente de *Pearson* ou *Spearman*) e realização dos testes t-*Student* não pareado e *Man-Whitney*, utilizou-se o *software GraphPad* versão 7 (Prism®, EUA).

6 RESULTADOS

6.1 Cães recrutados para o estudo

Entre agosto de 2017 e agosto de 2018, 37 cães foram avaliados, devido à suspeita de DRC, principalmente, devido a maior idade e ao histórico de poliúria e polidipsia persistentes. Destes, 14 (37,8%) tiveram o diagnóstico confirmado e foram incluídos no grupo DRC. Também foram selecionados 11 cães hígidos para compor o grupo controle. As informações dos cães dos grupos controle e DRC são apresentadas na Tabela 1.

O grupo controle foi formado principalmente por cães SRD (72,7%) e o grupo DRC, por cães de raça (71,4%); além disso, as fêmeas predominaram nos dois grupos (72,7% no controle e 78,6%, no DRC). O valor médio da idade foi maior no grupo DRC, em comparação ao grupo controle ($p<0,0001$) (Tabela 1).

Tabela 1 - Descrição da raça, sexo, valores individuais e médios da idade dos cães dos grupos controle e DRC.

	Grupo controle (N=11)			**Grupo DRC (N=14)**		
Cães	**Raça**	**Sexo**	**Idade (anos)**	**Raça**	**Sexo**	**Idade (anos)**
1	*Australian Cattle Dog*	Fêmea	0,4	*Australian Cattle Dog*	Fêmea	12
2	*Australian Cattle Dog*	Fêmea	4	Beagle	Fêmea	12
3	SRD	Fêmea	1	Bulldog Francês	Fêmea	13
4	SRD	Fêmea	2	Cocker Spaniel Inglês	Fêmea	17
5	SRD	Fêmea	4	Dogue Alemão	Fêmea	6
6	SRD	Fêmea	4	Poodle	Fêmea	16
7	SRD	Fêmea	7	Yorkshire Terrier	Fêmea	12
8	SRD	Fêmea	8	Yorkshire Terrier	Fêmea	13
9	Dachshund	Macho	9	SRD	Fêmea	11
10	SRD	Macho	6	SRD	Fêmea	14
11	SRD	Macho	8	SRD	Fêmea	15
12	---	---	---	Dálmata	Macho	5
13	---	---	---	SRD	Macho	11
14	---	---	---	Yorkshire Terrier	Macho	9
Médias	---	---	4,85 ± 2,97	---	---	**11,86 ± 3,42[a]**

DRC: doença renal crônica. N: número de cães por grupo. ±: desvio padrão. SRD: sem raça definida.
[a]$p<0,0001$ *versus* grupo controle. Fonte: Própria autoria.

6.2 Avaliação clínica

6.2.1 Histórico

No grupo DRC, as principais queixas dos tutores foram: poliúria e/ou polidipsia (71,4%), hiporexia (42,9%), êmese (42,9%), emagrecimento (21,4%), anorexia (14,3%) e diarreia (14,3%). Um tutor referiu episódios de convulsão do tipo tônico-clônica. Neste grupo, 11 cães (78,6%) já haviam sido atendidos por colegas veterinários e apresentavam alterações no perfil renal. Nenhuma queixa foi relatada em relação aos cães do grupo controle, que foram levados à UDCH FZEA/USP para avaliação periódica (45,5%) ou pré-operatória (castração por conveniência) (54,5%).

6.2.2 Exame físico

6.2.2.1 Peso corporal, ECC e EMM

Os valores médios destes parâmetros, nos dois grupos, constam da Tabela 2.

Tabela 2 - Descrição dos valores médios do peso, ECC e EMM dos cães dos grupos controle e DRC.

Parâmetros	**Grupo controle (N=11)**	**Grupo DRC (N=14)**
Peso (kg)	15,23 ± 5,28	14,85 ± 12,98
ECC (/9)	5,63 ± 1,43	6,14 ± 1,56
EMM (/3)	2,91 ± 0,3	**1,64 ± 0,63[a]**

ECC: escore de condição corporal. EMM: escore de massa muscular. DRC: doença renal crônica. N: número de cães por grupo. ±: desvio padrão. [a] p<0,0001 *versus* grupo controle. Fonte: Própria autoria.

Os grupos não diferiram em relação ao peso corporal e ECC. Entretanto, o valor médio do EMM foi menor no grupo DRC, quando comparado ao grupo controle (p<0,0001) (Tabela 2).

Na avaliação inicial do grupo DRC, evidenciaram-se mucosas hipocoradas (35,7%), desidratação leve ou moderada (28,6%) (porém, a classificação nos estádios da IRIS só foi feita após a correção da desidratação) e hálito urêmico (21,4%). Alguns cães apresentaram sopro (21,4%), desdobramento de bulhas cardíacas (14,3%), respiração ruidosa (7%), distensão abdominal (7%) e esplenomegalia (7%). Não foram observadas alterações no TPC e linfonodos. No grupo controle, não foram evidenciadas alterações durante o exame físico.

6.2.2.2 PAS não invasiva

A seguir, serão apresentados os valores da PAS obtidos durante a fase de recrutamento dos cães dos grupos controle e DRC.

No grupo controle, cinco cães (45,5%) apresentaram o valor da PAS < 140 mmHg e seis (54,5%) entre 140 e 159 mmHg. No grupo DRC, quatro cães (30,8%) apresentaram o valor da PAS < 140 mmHg, seis (46,2%) entre 140 e 159 mmHg, um (7,7%) entre 160 e 179 mmHg e dois (15,4%) ≥ 180 mmHg. Não foi possível aferir a PAS em um cão do grupo DRC; portanto, para este o parâmetro o N amostral diminuiu para 13.

O valor médio da PAS nos grupos controle e DRC foram iguais a 134,36 ± 13,06 mmHg (N=11) e 141,92 ± 23,41 mmHg (N=13), respectivamente, e não houve diferença entre os grupos (p=0,4578).

Devido às diferentes medidas terapêuticas que precisaram ser instituídas aos cães do grupo DRC, não serão apresentados os valores da PAS ao longo do período de acompanhamento.

6.2.3 Exames laboratoriais

A seguir, serão apresentados os resultados dos exames laboratoriais obtidos após a avaliação inicial dos cães, quando os mesmos se encontravam em estado normal de hidratação. Os resultados dos exames laboratoriais ao longo do período de acompanhamento não serão apresentados.

6.2.3.1 Eritrograma, leucograma e PTP

Na avaliação individual dos cães do grupo DRC, observou-se anemia normocítica normocrômica (21,4%), anemia macrocítica hipocrômica (14,3%), anemia normocítica hipocrômica (7,1%) e discretas: trombocitopenia (21,4%), trombocitose (7,1%), leucopenia (21,4%) e leucocitose (14,3%).

Em comparação ao grupo controle, o grupo DRC apresentou menores valores médios para contagem de hemácias, concentração de hemoglobina, hematócrito e C.H.C.M. e maior valor médio para contagem de plaquetas (p<0,05). Os grupos não diferiram em relação ao V.C.M., H.C.M., contagem de leucócitos e concentração de PTP (Tabela 3).

Tabela 3 - Valores médios do eritrograma, leucograma e concentração da PTP dos cães dos grupos controle e DRC.

Parâmetros	Grupo controle (N=11)	Grupo DRC (N=14)	Referências*
Hemácias (10^3/µL)	6,59 ± 1,17	**5,03 ± 1,60[a]**	5,5-8,5
Hemoglobina (g/dL)	16,92 ± 3,41	**12,20 ± 3,74[a]**	12-18
Hematócrito (%)	49,19 ± 9,36	**37,23 ± 10,37[a]**	37-55
V.C.M (fL)	74,5 ± 3,10	75,36 ± 6,45	60-77
H.C.M (pg)	25,55 ± 1,66	24,49 ± 2,27	21-26
C.H.C.M (%)	34,27 ± 1,31	**32,57 ± 2,57[a]**	32-36
Leucócitos (10^3/µL)	9,36 ± 3,10	9,46 ±5,48	6-17
Plaquetas (10^3/µL)	279,73 ± 99,98	**416,50 ± 191,94[a]**	200-500
PTP (g/dL)	7,56 ± 1,44	7,67 ± 0,83	6-8

PTP: proteína total plasmática. DRC: doença renal crônica. N: número de cães por grupo. ±: desvio padrão. V.C.M: volume corpuscular médio. H.C.M: hemoglobina corpuscular média. C.H.C.M: concentração de hemoglobina corpuscular média. [a] p<0,05 *versus* grupo controle. *Thrall et al. (2015). Fonte: Própria autoria.

6.2.3.2 Concentrações séricas de creatinina e ureia e atividade das enzimas ALT e FA

Na avaliação individual dos cães do grupo DRC, a azotemia foi observada em 92,9% dos cães. Além disso, 14,3% apresentaram aumento da atividade da ALT, 14,3% da FA e 7,1% da ALT e FA.

Tabela 4 – Valores médios das concentrações séricas de creatinina e ureia e atividade das enzimas ALT e FA dos cães dos grupos controle e DRC.

Parâmetros	Grupo controle (N=11)	Grupo DRC (N=14)	Referências*
Creatinina (mg/dL)	1,01 ± 0,23	**4,74 ± 3,90[a]**	0,5-1,6
Ureia (mg/dL)	36,36 ± 10,22	**174,62 ± 116,26[a]**	10-60
ALT (U/L)	60,82 ± 23,70	118,47 ± 234,75	10-88
FA (U/L)	84,0 ± 72,77	479,86 ± 1379,23	20-156

ALT: alanina aminotransferase. FA: fosfatase alcalina. DRC: doença renal crônica. N: número de cães por grupo. ±: desvio padrão. [a] p<0,05 *versus* grupo controle. *Thrall et al. (2015). Fonte: Própria autoria.

Em comparação ao grupo controle, o grupo DRC apresentou maiores valores médios para concentração sérica de creatinina e ureia (p<0,05). Numericamente, a atividade da ALT e da FA foi maior no grupo DRC, mas os valores médios não diferiram entre os grupos (p>0,05) (Tabela 4).

6.2.3.3 Concentrações séricas de albumina e PT

Estes parâmetros bioquímicos foram analisados em todos os cães do grupo DRC, mas apenas em cinco cães do grupo controle, devido à escassez de material (soro).

Na avaliação individual dos cães do grupo DRC, verificou-se a hipoalbuminemia em 21,4%. Em relação aos valores médios da concentração sérica de albumina e PT, os mesmos foram compatíveis com as referências e não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos (p>0,05) (Tabela 5).

Tabela 5 – Valores médios das concentrações séricas de albumina e proteína total dos cães dos grupos controle e DRC.

Parâmetros	**Grupo controle (N=5)**	**Grupo DRC (N=14)**	**Referências***
Albumina (g/dL)	3,34 ± 0,50	2,76 ± 0,68	2,3-3,8
Proteína total (g/dL)	7,27 ± 0,94	6,94 ± 0,95	5,3-7,7

DRC: doença renal crônica. N: número de cães por grupo. ±: desvio padrão. *Thrall et al. (2015). Fonte: Própria autoria.

6.2.3.4 Densidade urinária e RPC

Amostras de urina foram coletadas de todos os cães do grupo DRC, mas apenas de cinco cães do grupo controle, pois muitos cães deste grupo estavam com a bexiga vazia no momento das consultas, inviabilizando a coleta e os exames urinários.

No grupo DRC, 57,1% apresentaram a densidade urinária inferior a 1,015 (referência: 1,015 a 1,045) (THRALL et al., 2015). Em 28,6%, o valor da densidade urinária ficou entre 1,008 e 1,012, um indicativo de isostenúria. Ainda neste grupo, 21,4% apresentaram a RPC entre 0,2-0,5; 28,57% entre 0,51-1,0 e 50,0% acima de 1.

O valor médio da densidade urinária foi menor no grupo DRC (1,015 ± 0,004; N=14), em comparação ao grupo controle (1,038 ± 0,013; N=5) (p=0,0339). O valor médio da RPC foi maior no grupo DRC (2,69 ± 5,22; N=14), em relação ao grupo controle (0,12 ± 0,03; N=5) (p=0,0014).

6.2.3.5 Concentrações séricas de eletrólitos

Os valores médios das concentrações séricas de potássio e cálcio ionizado dos cães dos grupos controle e DRC estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 – Valores médios das concentrações séricas de potássio e cálcio ionizado dos grupos controle e DRC.

Parâmetros	Grupo controle (N=11)	Grupo DRC (N=12 ou 13)	Referências
Potássio	4,51 ± 0,50	**4,97 ± 0,55[a]**	3,5-5,8 mmol/L*
Cálcio ionizado	1,14 ± 0,09	**0,97 ± 0,13[a]**	1,12 -1,4 mmol/L**

DRC: doença renal crônica. N: número de cães por grupo. ±: desvio padrão. [a] $p<0,05$ *versus* grupo controle. *DiBartola (2006). **Thrall et al. (2015). Fonte: Própria autoria.

Na análise dos eletrólitos, ocorreu uma diminuição no N amostral no grupo DRC (de 14 para 13 ou 12), uma vez que não foi possível obter o valor do cálcio ionizável na cadela 7, devido a um erro de leitura indicado pelo equipamento, e não foi possível realizar a análise de todos os eletrólitos no cão 12, por falta de material (soro). As coletas não foram refeitas, pois os respectivos cães vieram a óbito.

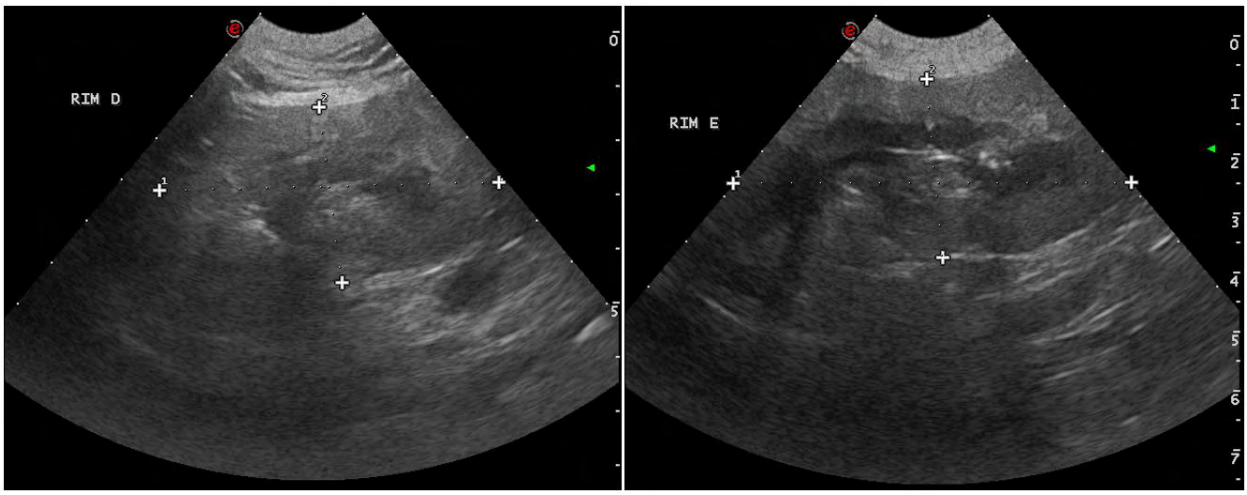
No grupo DRC, o valor médio da concentração sérica de potássio foi maior, em comparação ao grupo controle ($p<0,05$), mas sem exceder o valor de referência. Entretanto, o valor médio da concentração sérica de cálcio ionizado foi menor no grupo DRC ($p=0,0018$) e também inferior ao valor de referência, uma vez que 83,3% dos cães deste grupo apresentaram valores baixos para a concentração de cálcio ionizado.

No grupo DRC, o valor médio da concentração sérica de cálcio total foi igual a 9,37 ± 1,72 mg/dL, sendo compatível com a referência (9-11,2 mg/dL) (THRALL et al., 2015). Entretanto, o valor médio da concentração sérica de fósforo foi igual a 9,79 ± 6,59 mg/dL, acima do valor de referência (2,8-6,1 mg/dL) (THRALL et al., 2015).

6.2.4 Avaliação ultrassonográfica dos rins

As principais alterações ultrassonográficas encontradas nos rins dos cães do grupo DRC foram: ecogenicidade elevada (50,0%), limite corticomedular mal definido (50,0%), contornos irregulares (42,9%), tamanho reduzido (42,9%) e presença de sinal medular (28,6%).

Figura 5 - Imagens ultrassonográficas dos rins de cão com doença renal crônica.



Cão macho, sem raça definida,10 anos. Rins (direito - D e esquerdo - E) com contornos mal definidos e perda da relação corticomedular. Fonte: setor de diagnóstico por imagem da UDCH, FZEA/USP.

6.2.5 Estadiamento da DRC

A Tabela 7 mostra a classificação nos estádios e subestádios da doença, em cada um dos cães do grupo DRC, de acordo com os resultados da avaliação clínica e as instruções da IRIS (2017).

No grupo DRC, a porcentagem de cães no estádio IRIS 2 foi de 21,4%; no estádio IRIS 3, de 50%; e no estádio IRIS 4, de 28,6%. Todos os cães do grupo DRC foram proteinúricos; a porcentagem de cães proteinúricos limítrofes no grupo DRC foi de 21,4% e de proteinúricos, 78,6%. A porcentagem de cães normotensos no grupo DRC foi de 30,7%; de pré-hipertensos, de 46,2%; de hipertensos, de 7,7%; e de hipertensos severos, de 15,4%.

Tabela 7 – Estadiamento da doença nos cães do grupo DRC.

Cães	Estádio da DRC pela [creatinina]	Subestádio pela RPC	Subestádio pela PAS
1	2	Proteinúrico	Normotenso
2	4	Proteinúrico	Pré-hipertenso
3	3	Proteinúrico limítrofe	Hipertenso severo
4	3	Proteinúrico	Normotenso
5	3	Proteinúrico	Pré-hipertenso
6	2	Proteinúrico limítrofe	Hipertenso
7	3	Proteinúrico	Hipertenso severo
8	4	Proteinúrico	Normotenso
9	3	Proteinúrico	Pré-hipertenso
10	4	Proteinúrico	Pré-hipertenso
11	3	Proteinúrico limítrofe	Pré-hipertenso
12	4	Proteinúrico	Não estabelecido
13	3	Proteinúrico	Normotenso
14	2	Proteinúrico	Pré-hipertenso

DRC: doença renal crônica. [creatinina]: concentração sérica de creatinina. RPC: relação proteína:creatinina urinárias. PAS: pressão arterial sistólica. Fonte: Própria autoria.

6.3 [aldo]p, APR e relação [aldo]p:APR

Os valores individuais e médios destes parâmetros estão apresentados na Tabela 8.

Devido à escassez de material (plasma), não foi possível avaliar a [aldo]p, APR e [aldo]p:APR da cadela 1 do grupo DRC, o que diminuiu o N amostral de 14 para 13.

Duas cadelas do grupo DRC (5 e 7) apresentaram valores muito baixos para a APR, o que ocasionou valores muito elevados da relação [aldo]p:APR.

Não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos, em relação à [aldo]p, APR e [aldo]p:APR. Contudo, numericamente, a [aldo]p e a APR foram menores no grupo DRC (p=0,334 e p=0,226, respectivamente), enquanto que a relação [aldo]p:APR foi maior (p=0,264), em comparação ao grupo controle.

Tabela 8 – Valores individuais e médios da [aldo]p, APR e relação [aldo]p:APR dos grupos controle e DRC.

	Grupo controle (N=11)			**Grupo DRC (N=13)**		
Cães	**[aldo]p (ng/mL)**	**APR (ng/mL/h)**	**[aldo]p:APR**	**[aldo]p (ng/mL)**	**APR (ng/mL/h)**	**[aldo]p:APR**
1	26,7	1,58	16,9	---	---	---
2	29,5	1	29,5	19,3	1,06	18,2
3	54,4	1	54,4	**43,8**	1,69	25,91
4	15,4	1,87	8,23	27,7	2,04	13,6
5	38,3	0,57	67,9	**46,4**	**0,1**	464
6	28,8	1,74	16,55	7,9	0,97	8,14
7	32,6	1,52	21,45	**65,6**	**0,09**	728,9
8	21,8	2,11	10,33	15,3	1,28	11,95
9	15,2	1,89	8,04	17,5	1,17	14,95
10	63,3	1	63,3	26,1	2,19	11,91
11	24,2	1,9	12,74	8,9	1,11	8,01
12	---	---	---	18,9	0,39	48,46
13	---	---	---	20,3	0,91	22,3
14	---	---	---	11,1	2,03	5,46
Médias	31,84 ± 15,13	1,47 ± 0,5	28,12 ± 22,73	25,29 ± 16,97	1,16 ± 0,7	106,29 ± 224,43

DRC: doença renal crônica. N: número de cães por grupo. [aldo]p: concentração plasmática de aldosterona. APR: atividade plasmática da renina. ±: desvio padrão. [aldo]p:APR relação entre a [aldo]p e a APR.
Fonte: Própria autoria.

6.3.1 Relação entre a condição clínica dos cães com DRC e a avaliação do SRAA

No grupo DRC, as cadelas 3, 5 e 7 apresentaram os maiores valores para a [aldo]p (43,8; 46,4 e 65,6 ng/mL, respectivamente), que também ficaram acima da média dos grupos controle e DRC (Tabela 8). Estas mesmas cadelas apresentaram a PAS ≥140 mmHg (180, 140 e 180 mmHg, respectivamente), encontravam-se no estádio 3 da DRC (concentração sérica de creatinina igual a 2,33, 4,9 e 4,0 mg/dL, respectivamente), com proteinúria (RPC > 0,35) e baixa densidade urinária (< 1,016), mas sem alterações na concentração sérica de potássio (Tabela 6).

Nota-se ainda que a APR estava suprimida nas cadelas 5 e 7, o que levou aos maiores valores da relação [aldo]p:APR (464,00 e 728,90, respectivamente) (Tabela 8).

6.4 Grupo DRC - comparações entre os estádios 3 e 4

Em comparação aos cães com DRC estádio 3, os cães em estádio 4 apresentaram maior contagem de leucócitos (15,9 ± 5,54 x 10^3/µL (N=4) *versus* 6,54 ± 3,004 x 10^3/µL (N=7; $p<0,05$),

maiores concentrações séricas de creatinina (9,75 ± 3,83 mg/dL (N=4) *versus* 3,28 ± 0,96 mg/dL (N=7); p=0,0061; p<0,05) e ureia (318,93 ± 97,55 mg/dL (N=4) *versus* 138,3 ± 54,67 mg/dL (N=7; p<0,05) e uma tendência para a diminuição da concentração sérica de cálcio ionizado (0,82 ± 0,11 mmol/L (N=3) *versus* 1,04 ± 0,10 (N=6); p=0,0514).

Os cães com DRC estádios 3 e 4 não diferiram em relação aos parâmetros do eritrograma, plaquetas, atividade sérica da ALT e FA, concentrações séricas de albumina e PT, PTP, densidade urinária, RPC, demais eletrólitos, [aldo]p, APR e relação [aldo]p:APR.

6.5 Análises de correlação

Observou-se correlações significativas e positivas entre a RPC e a PAS (+0,48; p<0,05), RPC e a creatinina (+0,56; p<0,05) e RPC e [aldo]p (+0,47; p<0,05). E correlações significativas e negativas entre a densidade urinária e a concentração sérica de creatinina (-0,73; p<0,05) e entre a densidade urinária e a concentração sérica de ureia (-0,71; p<0,05).

6.6 Medidas terapêuticas instituídas aos cães do grupo DRC

Um resumo das medidas terapêuticas para os cães do grupo DRC é apresentado na Tabela 9, sendo que os cães podem ter recebido mais de uma terapia.

Aos cães, a partir do estádio II da DRC, foi indicada a alimentação com dieta comercial para pacientes nefropatas, caracterizada por teores reduzidos de sódio, proteínas e fósforo. A prescrição foi feita de acordo com as orientações do serviço de nutrição da UDCH.

O período de tratamento variou entre 14 e 238 dias, de acordo com a gravidade, a evolução da doença ou o encerramento do projeto, como será comentado no item 6.7.

Tabela 9 – Medidas terapêuticas para os cães do grupo DRC.

Medidas terapêuticas	Porcentagem de cães tratados
Fluidoterapia intravenosa e/ou subcutânea (Ringer Lactato)	64,29%
Dieta comercial para cães nefropatas	64,29%
Antagonista de receptor de H_2: Ranitidina (2 mg/Kg a cada 8 ou 12 horas, por via oral ou subcutânea)	50,00%
Antiemético: citrato de Maroptant (1 mg/Kg, a cada 24 horas, por via oral ou subcutânea)	35,71%
iECA: benazepril (0,5 mg/kg, a cada 24 horas, por via oral)	28,60%
Eritropoetina recombinante humana: 100 UI/Kg, três vezes por semana.	21,43%
Inibidor da bomba de H^+/K^+ ATPase: omeprazol) (1 mg/Kg, a cada 24 horas, por via oral)	21,43%
Sulfato ferroso (100 mg/animal, a cada 24 horas, por via oral)	21,43%
Bloqueador do receptor da angiotensina II: irbesartana (5 mg/kg, a cada 24 horas, por via oral)	14,29%
Quelante intestinal de fósforo: hidróxido de alumínio (20 mg/Kg a cada 8 ou 12 horas, por via oral)	14,29%
Reposição intravenosa de bicarbonato de sódio para os cães em acidose metabólica*	14,29%

DRC: doença renal crônica. iECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina II. *Mediante realização prévia de hemogasometria venosa. Referências: Borin-Crivellenti; Crivellenti (2013); Carlucci et al. (2013); Nelson; Couto (2014). Fonte: Própria autoria.

Aos cães, a partir do estádio II da DRC, foi indicada a alimentação com dieta comercial para pacientes nefropatas, caracterizada por teores reduzidos de sódio, proteínas e fósforo. A prescrição foi feita de acordo com as orientações do serviço de nutrição da UDCH.

O período de tratamento variou entre 14 e 238 dias, de acordo com a gravidade, a evolução da doença ou o encerramento do projeto, como será comentado no item 6.7.

6.7 Evolução da doença nos cães do grupo DRC

Dos 14 cães incluídos neste grupo, nove (64,3%) vieram à óbito, quatro (28,6%) permaneceram vivos e em bom estado geral e o histórico recente de um deles não pôde ser obtido. Na Tabela 10, consta o período de acompanhamento e situação de cada um dos cães do grupo DRC ao final do projeto.

Os cães do grupo DRC que permaneceram vivos foram classificados, inicialmente, em estádio 2 ou 3, sem apresentar piora e respondendo bem às medidas terapêuticas. Os cães que vieram à óbito evoluíram para os estádios 3, 4 e terminal (sem resposta às terapias). E fazendo uma relação com a proteinúria, dos nove cães que vieram à óbito, devido às complicações e progressão da DRC, quatro (44,4%) iniciaram o acompanhamento com a RPC > 1,0, três (33,3%) com a RPC entre 0,5-1,0 e dois (22,2%) com a RPC < 0,5.

Tabela 10 – Período de acompanhamento e situação dos cães do grupo DRC, após a finalização do projeto.

Cães	Período de acompanhamento	Situação
1	238 dias	Vivo
2	14 dias	Óbito
3	50 dias	Óbito
4	20 dias	Óbito
5	83 dias	Óbito
6	60 dias	Óbito
7	37 dias	Óbito
8	23 dias	Óbito
9	108 dias	Óbito
10	123 dias	Óbito
11	86 dias	Vivo
12	15 dias	Desconhecido
13	234 dias	Vivo
14	135 dias	Vivo

DRC: doença renal crônica. Fonte: Própria autoria.

7 DISCUSSÃO

Os cães recrutados para o grupo DRC apresentaram idade avançada, correspondendo aos achados de O`Neill et al. (2013) e Polzin (2011b). Houve predominância de fêmeas nesse estudo (78,6%), inclusive no grupo DRC, embora a literatura afirme que não há predisposição sexual para esta doença (ROURA, 2016). Um estudo realizado na Suécia identificou que cães de algumas raças, como Cocker Spaniel Inglês, Dálmata, Poodle e Yorkshire terrier, frequentemente, são acometidos por doenças renais (PELANDER et al., 2015). No presente estudo, cães destas raças fizeram parte do grupo DRC. Cabe ressaltar que a preferência dos tutores por fêmeas e cães de raça poderia também explicar a composição dos grupos experimentais.

A maioria dos cães deste projeto foi encaminhada para a avaliação clínica devido à idade e manifestações como poliúria, polidipsia, hiporexia, anorexia, êmese e emagrecimento; então, procederam-se os exames disponíveis para confirmação do diagnóstico de DRC. O mesmo só foi possível após a estabilização dos pacientes, seguindo as diretrizes da IRIS (2017), de que os parâmetros para estadiamento só podem ser determinados em pacientes normohidratados.

As manifestações clínicas foram condizentes com o desbalanço hídrico e a retenção de toxinas, decorrentes da perda de néfrons funcionais (NICHOLS, 2001; BARTGES, 2012), comprovada, posteriormente, pelos resultados dos exames complementares, como será discutido a seguir. A diarreia foi uma manifestação pouco relatada e, segundo a literatura, é um achado incomum e tardio na DRC (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011). Um tutor referiu episódios de convulsão do tipo tônico-clônica, que podem ter sido ocasionados pela uremia e a HAS (PAS igual a 180 mmHg) que a cadela apresentava (BARTGES, 2012).

Em decorrência da DRC, os cães apresentam perda de massa muscular, tanto pela menor ingestão de proteínas, devido à hiporexia/anorexia, quanto pela proteinúria (NICHOLS, 2001; VADEN; ELLIOTT, 2016). Estes fatos justificam o menor valor médio do EMM no grupo DRC.

As principais alterações ao exame físico foram mucosas hipocoradas, desidratação e hálito urêmico, que foram consequências da anemia, desbalanço hídrico e uremia apresentados pelos cães com DRC.

Cães dos dois grupos apresentaram valores normais para a PAS, ou seja, < 140 mmHg. Contudo, a maioria dos cães avaliados apresentou a PAS entre 140 e 159 mmHg, que segundo o recente consenso elaborado pelo *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM), já

caracteriza um estado de pré-hipertensão (ACIERNO et al., 2018). Como isso ocorreu, igualmente, nos grupos controle e DRC, acredita-se que a ansiedade e o medo, provocados pela contenção e a manobra para mensuração da PAS com o doppler vascular, ocasionaram a estimulação simpática e a elevação da PAS (ACIERNO et al., 2018; BROWN et al, 2007). Contudo, somente no grupo DRC, obteve-se valores de PAS superiores a 160 mmHg, possivelmente, devido à ativação do SRAA (POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2005). De acordo com a literatura, a prevalência da hipertensão em cães com DRC pode variar entre 9 e 93% (BROWN et al, 2007). Neste estudo, a porcentagem de cães com DRC e hipertensão foi de 23%; mesmo assim, verificou-se uma correlação significativa e positiva (+0,48; $p<0,05$) entre a PAS e a RPC, concordando com a informação de que a elevação na pressão arterial contribui para a proteinúria na DRC (BACIC et al., 2010).

A baixa ingestão de nutrientes, a maior fragilidade das hemácias, as perdas sanguíneas discretas e crônicas e a deficiência de eritropetina estão entre as principais causas de anemia nos cães com DRC (CRIVELLENTI et al., 2017). A maioria destas causas tem relação com a uremia e foram condizentes com a condição clínica dos cães do grupo DRC, que apresentaram os valores médios para a contagem de hemácias, concentração de hemoglobina e porcentagem de hematócrito inferiores aos valores médios do grupo controle e as referências laboratoriais (THRALL et al., 2015). As alterações hematológicas observadas nos cães do grupo DRC, principalmente, a anemia normocítica normocrômica e alteração na contagem de plaquetas já foram descritas por outros autores (CRIVELLENTI et al., 2017; GALVÃO, 2010; SILVA et al., 2013). O mesmo foi válido para a azotemia e a hipoalbuminemia, observadas em 92,9% e 21,4% dos cães do grupo DRC, respectivamente. Por outro lado, o aumento da atividade de enzimas hepáticas não foi abordado por outros pesquisadores que avaliaram cães com DRC. Neste estudo, dois cães (14,3%) apresentaram aumento da atividade da ALT, outros dois (14,3%) da FA e um cão (7,1%) da ALT e FA. Os mesmos cães não apresentavam alterações hepáticas à ultrassonografia, nem outras manifestações que justificassem doença hepática; portanto, presume-se que o aumento da atividade destas enzimas também possa ter relação com a uremia. Em humanos com DRC, o aumento da atividade da FA se deve, principalmente, a alteração no metabolismo mineral e ósseo, provocados pela doença renal (KALANTAR-ZADEH et al., 2010). Entre os cães com alteração na ALT e/ou FA, três (21,4%) apresentaram também baixa concentração sérica de cálcio ionizado e hiperfosfatemia, que podem ocasionar alteração óssea

(SHIPOV et al., 2018), e, possivelmente, o aumento da atividade da FA. As alterações no metabolismo mineral e ósseo serão abordadas na discussão dos resultados da avaliação eletrolítica.

Nos cães do grupo DRC, 100% apresentou proteinúria de diversos graus. Além disso, a baixa densidade urinária também foi observada na maioria destes cães (57,1%). Sabe-se que a perda da integridade da BFG e do sistema tubular renal são determinantes para a proteinúria na DRC (VADEN; ELLIOTT, 2016). Em adição, o aumento da concentração de proteínas na urina induz atrofia e fibrose tubular, contribuindo para a progressão da DRC (NOLIN et al., 2016). Um estudo recente identificou que os cães com DRC e isostenúria (ou seja, densidade urinária entre 1,008 e 1,012, semelhante ao plasma) têm 2,5 vezes mais chance de desenvolverem a proteinúria, do que cães com a densidade urinária acima de 1,013, e que a isostenúria também predispõe o cão a bacteriúria assintomática e infecções do trato urinário (LAMOUREUX et al., 2019). Concordando com estes resultados, os quatros cães com isostenúria apresentaram os maiores valores para a RPC no grupo DRC e, em dois destes cães, diagnosticou-se infecção do trato urinário inferior, após a avaliação inicial. Além disso, verificou-se uma correlação significativa e negativa entre as concentrações séricas de creatinina (-0,73; $p<0,05$) e ureia (-0,71; $p<0,05$) e a densidade urinária, indicando que a piora da função glomerular vem acompanhada do dano tubular renal, correspondendo ao comprometimento dos néfrons como um todo.

Em relação à avaliação eletrolítica, o valor médio da concentração sérica de fósforo foi maior no grupo DRC em comparação à referência e o valor médio da concentração sérica de cálcio ionizado foi menor no grupo DRC em comparação ao grupo controle; caracterizando a hiperfosfatemia e a diminuição da disponibilidade do cálcio biologicamente ativo neste grupo; embora o valor médio para a concentração de cálcio total estivesse de acordo com a referência. Vale ressaltar que a medida do cálcio total, geralmente, subestima os casos de hipo e hipercalcemia em cães (GERBER; HÄSSIG; REUSCH, 2003).

Estas alterações nas concentrações séricas de fósforo e cálcio ionizado nos cães com DRC estão relacionadas à baixa TFG e ao aumento da secreção do paratormônio. A perda de néfrons funcionais reduz a TFG, que por sua vez, resulta na retenção de fósforo. A hiperfosfatemia inibe a atividade da enzima renal 1 alfa-hidroxilase, reduzindo a síntese de calcitriol e, consequentemente, a absorção intestinal e a reabsorção renal do cálcio ionizado, o que estimula a secreção do paratormônio pelas paratireoides. O paratormônio tem a função de reestabelecer a relação cálcio:fósforo, aumentando a atividade dos osteoclastos e a retirada de cálcio dos ossos (o que

diminuiu a qualidade óssea) e aumentando a excreção urinária de fósforo (CORTADELLAS et al., 2010; LAMOUREUX et al., 2019).

Individualmente, a hiperfosfatemia foi observada em 50%, a hipocalcemia, por baixa concentração de cálcio ionizado e total, em 83,3% e 25% dos cães do grupo DRC, respectivamente. Estes cães também foram classificados, principalmente, nos estádios 3 e 4 da DRC. Resultados semelhantes foram apresentados por Cortadellas et al. (2010). Estes autores relataram que a hiperfosfatemia esteve presente em 68,5% dos cães com DRC, sendo mais frequente nos cães em estádio 3 e 4, assim como a baixa concentração de cálcio ionizado e total. Nossos resultados concordam com o fato da hiperfosfatemia estar relacionada com os piores quadros clínicos e a progressão da DRC (BARTGES, 2012).

O valor médio da concentração sérica de potássio foi maior no grupo DRC, em relação ao grupo controle. Entretanto, isto não foi considerado um distúrbio eletrolítico, uma vez que, individualmente ou em grupo, todos os resultados da concentração sérica de potássio estiveram dentro da faixa de normalidade para a espécie (DI BARTOLA, 2006). Também não foi observada nenhuma correlação deste íon com a [aldo]p.

Uma limitação deste estudo está relacionada às alterações pré-analíticas e/ou analíticas que subestimaram os valores da concentração sérica de sódio (resultados não apresentados). Entretanto, não era esperado hipo ou hipernatremia em cães hidratados e não suplementados com excesso de sódio na dieta.

As principais alterações ultrassonográficas encontradas nos rins dos cães do grupo DRC foram: ecogenicidade elevada (50,0%), limite corticomedular mal definido (50,0%), contornos irregulares (42,9%), tamanho reduzido (42,9%) e presença de sinal medular (28,6%). Segundo Bragato, Borges e Fioravanti (2017), a principal alteração ultrasonográfica da DRC é o aumento na ecogenicidade da cortical, mesmo em pacientes em estágios iniciais da doença; um aumento na ecogenicidade, tanto da cortical quanto da medular, resulta em diminuição ou perda da diferenciação corticomedular e é uma mudança indicativa da cronicidade da doença; no entanto, cães pequenos com doença renal podem ter aumento na ecogenicidade da cortical sem aumento concomitante da perda do limite corticomedular. Tamanho renal reduzido e contornos irregulares, associados com uma perda do limite corticomedular, ocorrem em estágios mais avançados da DRC e indicam um prognóstico desfavorável. Essas alterações foram observadas em quase metade

dos cães do grupo DRC, estando em consonância com o estádio mais avançado em que a maioria se encontrava no momento da avaliação.

A maioria dos tutores só procurou pelo atendimento veterinário quando os cães do grupo DRC apresentavam várias manifestações clínicas extra renais, há um certo tempo. Isto justifica o fato de que muitos destes cães (78,6%) já estavam nos estádios mais avançados da doença (3 e 4), com proteinúria (100%) associada. Além disso, quando foi feita a comparação entre os estádios 3 e 4, a condição clínica dos cães do estádio 4 era pior, principalmente em relação à azotemia e hipocalcemia. Por outro lado, porcentagem de cães com DRC e hipertensão foi menor do que a relatada por outros autores (O`NEILL et al., 2013).

Em relação à [aldo]p, APR e relação [aldo]p:APR, não foram observadas diferenças entre os grupos. Outros autores já avaliaram a APR em cães saudáveis, pelo mesmo método empregado neste estudo, e os valores obtidos foram muito próximos ao do grupo controle. Javadi et al. (2003) consideraram a APR normal entre 0,3 e 3 ng/mL/h para cães, enquanto que no grupo controle deste estudo a APR variou entre 0,57 e 2,11 ng/mL/h. Em gatos saudáveis, a APR variou entre 0,28 e 1,02 ng/mL/h (JEPSON; SYME; ELLIOTT, 2014). Por outro lado, a [aldo]p observada neste estudo foi maior, nos grupos controle e DRC do que o relatado por outras pesquisas (JAVADI et al., 2003; JAVADI et al., 2006; LIANG et al., 2014), o que ocasionou valores também mais elevados da relação [aldo]p:APR. Entretanto, ainda não existem valores de referência bem definidos para estes parâmetros.

Mesmo não havendo diferença estatística entre os grupos, chamou a atenção os resultados das cadelas 5 e 7 do grupo DRC, que apresentaram maiores valores para [aldo]p e supressão da APR, sinalizando a retroalimentação negativa do SRAA, possivelmente, para o controle da pressão arterial. Além disso, o valor médio da [aldo]p e APR no grupo DRC foi numericamente menor, em comparação ao grupo controle, e este resultado pode estar relacionado à baixa porcentagem de HAS nos cães do grupo DRC. Por outro lado, a baixa APR também pode estar relacionada ao envelhecimento e perda dos néfrons funcionais (JAVADI et al., 2014; VIOLA et al., 2015).

Semelhantemente às cadelas 5 e 7, gatos com DRC e hipertensão apresentaram aumento da [aldo]p com redução da APR, em comparação a gatos saudáveis e gatos com DRC sem hipertensão (JEPSON; SYME; ELLIOTT, 2014). Estes pesquisadores sugeriram uma produção autônoma de aldosterona, independente da APR, considerando que a síntese deste hormônio pode

ser regulada por neurotransmissores (como serotonina e dopamina), fatores secretados pelo tecido adiposo e outros hormônios como o peptídeo atrial natriurético e a corticotrofina (ACTH) (CONNELL; DAVIES, 2005). Neoplasia ou hiperplasia da adrenal podem induzir o aumento da [aldo]p; contudo, não foram identificadas alterações ultrassonográficas nas adrenais dos cães deste projeto e hipocalemia, que justificassem uma situação de hiperaldosteronismo primário (JOHNSON et al., 2006). Porém, outros testes para a exclusão deste diagnóstico não foram realizados.

A correlação significativa e positiva entre a RPC e a [aldo]p (+0,47; $p<0,05$) sugere que um componente do SRAA, a aldosterona, pode contribuir para a proteinúria em cães com DRC.

As medidas terapêuticas foram instituídas de acordo com a condição clínica dos cães e as indicações dos especialistas (IRIS, 2017). Contudo, apesar dos esforços dos tutores e da equipe do projeto, a maioria dos cães com DRC veio a óbito em um período inferior a 6 meses, o que reforça a condição progressiva e irreversível da DRC e a necessidade de avaliações periódicas em cães idosos, em busca de um diagnóstico mais precoce.

De acordo com a literatura, vários fatores estão relacionados com o menor tempo de sobrevida dos cães com DRC, principalmente, o baixo ECC, a atrofia muscular, o aumento da concentração sérica de creatinina, a hiperfosfatemia e o aumento da proteinúria (RUDINSKY et al., 2018). Os cães do grupo DRC, que vieram a óbito, apresentavam muitos destes fatores.

Portanto, respondendo aos objetivos deste projeto, observamos que os cães com DRC apresentaram indícios de estimulação do SRAA, principalmente, a elevação da PAS e que algumas cadelas apresentaram sinais de modulação do SRAA, como os maiores valores de [aldo]p e supressão da APR.

8 CONCLUSÕES

Diante dos resultados apresentados, concluiu-se que:

- Cães do grupo DRC apresentaram manifestações clínicas condizentes com a estimulação do SRAA, como hipertensão, proteinúria e valores mais elevados para a [aldo]p. Estes parâmetros também apresentaram algum grau de correlação entre si e com a condição clínica do animal.
- A proteinúria foi comum a todos os cães com DRC e tanto a elevação da PAS, quanto da [aldo]p, podem contribuir para a proteinúria em cães.

REFERÊNCIAS

ACIERNO, M. J. Systemic hypertension in renal disease. In: BONAGURA, J. D.; TWEDT, D. C. (Ed.). **Kirk's Current Veterinary Therapy XIV**. [S.l.]. St. Louis: Saunders Elsevier, 2009, cap. 197, p. 868–871.

ACIERNO, M. J. et al. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 32, n. 6, p. 1803-1822, 2018.

ADLIN, E. V.; BRAITMAN, L. E.; VASAN, R. S. Bimodal aldosterone distribution in low-renin hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 26, p. 1076–1085, 2013.

AIRES, M. M. Papel do rim na regulação do volume e da tonicidade do líquido extracelular. In: _____. **Fisiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2018, p. 797-829.

AMES, M. K. et al. Aldosterone breakthrough in dogs with naturally occurring myxomatous mitral valve disease. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 19, n. 3, p.218-227, 2017.

BACIC, A. et al. Evaluation of albuminuria and its relationship with blood pressure in dogs with chronic kidney disease. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 39, n. 2, p. 203-209, 2010.

BALDWIN, K. et al. AAHA nutritional assessment guidelines for dogs and cats. **Journal of the American Animal Hospital Association,** v. 46, n. 4, p. 285-296, 2010.

BARTGES, J. W. Chronic kidney disease in dogs and cats. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 42, n. 4, p. 669-692, 2012.

BENOWITZ, N. L. Agentes anti-hipertensivos. In: Katzung, B. G., & Trevor, A. J. (2017). **Farmacologia Básica e Clínica**, 13 ed. Porto Alegre: Artmed, 2017, p. 169-190.

BOIM, M. A.; ANDRADE, A. Q. Papel do sistema renina-angiotensina na função da célula mesangial. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 20, n. 3, p. 312-314, 1998.

BORIN-CRIVELLENTI, S.; CRIVELLENTI, L. Z. **Bulário Médico-Veterinário Cães e Gatos**. 1. ed. São Paulo: MedVet, 2013, p. 295.

BRAGATO, N.; BORGES, N. C.; FIORAVANTI, M. C. S. B-mode and Doppler ultrasound of chronic kidney disease in dogs and cats. **Veterinary Research Communications**, v. 41, n. 4, p. 307-315, 2017.

BROWN, S. et al. Consensus recommendations for standard therapy of glomerular disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, p. S27-S43, 2013.

BROWN, S. et al. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 3, p. 542–558, 2007.

BUGBEE, A. C. et al. Telmisartan treatment of refractory proteinuria in a dog. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, p. 1871–1874, 2014.

BURANAKARL, C. et al. Relationships between oxidative stress markers and red blood cell characteristics in renal azotemic dogs. **Research in Veterinary Science**, v. 10, n. 2 p. 1010-103, 2008.

CARLSTRÖM, M.; WILCOX, C. S.; ARENDSHORST, W. J. Renal autoregulation in health and disease. **Physiological Reviews**, v. 95, n. 2, p. 405-511, 2015.

CARLUCCI, L. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) of irbesartan in Beagle dogs after oral administration at two dose rates. **Polish Journal of Veterinary Sciences**, v. 16, n. 3, p. 555–561, 2013.

CARR, A. P.; EGNER, B. Blood pressure in small animals - part 2: Hypertension - target organ damage, heart and kidney. **European Journal of Companion Animal Practice**, v. 19, n. 1, p. 13–17, 2009.

CARVALHO, V. L. A. B. **Hipertensão arterial felina**. 2009, 114 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária. Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa. Disponível em: < https://www.repository.utl.pt/handle/10400.5/1005>. Acesso em: 14 jul. 2017.

CHACAR, F. et al. Urinary Tamm-Horsfall protein, albumin, vitamin D-binding protein, and retinol-binding protein as early biomarkers of chronic kidney disease in dogs. **Physiological Reports**, v. 5, n. 11, p. 1-9, 2017.

CHEW, D. J. Fluid therapy during intrinsic renal failure. In: DIBARTOLA, S. P. (ed.) **Fluid therapy in Small Animal Practice**. 2 ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2000, p. 210-227.

CHEW, D. J.; DIBARLOTA, S. P.; SCHENCK, P. A. **Urologia e Nefrologia do Cão e do Gato**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2011.

CONNELL, J. M.; DAVIES, E. The new biology of aldosterone. **Journal of Endocrinology**, v. 186, n. 1, p. 1-20, 2005.

CORTADELLAS, O. **Manual de Nefrologia e Urologia Clínica Canina e Felina**. São Paulo: MedVet, 2012, p. 246.

CORTADELLAS, O. et al. Glomerular Filtration Rate in Dogs with Leishmaniasis and Chronic Kidney Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, n. 2, p. 293-300, 2008.

CORTADELLAS, O. et al. Calcium and phosphorus homeostasis in dogs with spontaneous chronic kidney disease at different stages of severity. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, p. 73-79, 2010.

CORTADELLAS, O.; TALAVERA, J.; PALACIO, M. F. del. Evaluation of the effects of a therapeutic renal diet to control proteinuria in proteinuric non-azotemic dogs treated with benazepril. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, n. 1, p. 30–37, 2014.

CRIVELLENTI, L. Z. et al. Occult gastrointestinal bleeding is a common finding in dogs with chronic kidney disease. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 46, n. 1, p. 132-137, 2017.

DIBARTOLA, S.P. Disorders of sodium and water: hypernatremia and hyponatremia. In: _____ **Fluid, electrolyte and acid-base disorders in small animal practice**, 3.ed., St. Louis: Elsevier, 2006, p. 47-79.

DIBARTOLA, S.P.; CHEW, D.J.; JACOBS, G. Quantitative urinalysis including 24-hour protein excretion in the dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 16, p. 537–546, 1980.

EATON, D. C.; POOLER, J. P. **Fisiologia Renal de Vander**. 6. ed. [S.l.]: Porto Alegre: ARTMED, 2006. p. 123-135.

FIGHERA, R. A. et al. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da mesorregião do centro ocidental rio-grandense (1965-2004). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 28, p. 223–230, 2008.

FIGUEIREDO, V.C. et al. Avaliação clínica da proteinúria em cães e gatos. **Revista Cães e Gatos**, v. 25, n. 171, p. 37-42, 2013.

FOSTER, J. D. Canine chronic disease - Current diagnostics & goals for long-term management. **Today's Veterinary Practice**, 2013. Disponível em: < http://216.119.71.215/mags/1309/T1309F02.pdf>. Acesso em: 25 fev. 2019.

FRANCHI, F. et al. Cardiac autonomic tone during trandolapril-irbesartan low-dose combined therapy in hypertension: a pilot project. **Journal of Human Hypertension**, v. 16, n. 8, p. 597-604, 2002.

GALVÃO, A. L. B. **Avaliação clínico-laboratorial de cães com doença renal crônica sob tratamento com o antioxidante N-acetilcisteína**. Dissertação (Mestrado) — Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Unesp, Jaboticabal, 2010. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/89222>. Acesso em: 14 jul.2017.

GERBER, B.; HÄSSIG, M.; REUSCH, C. E. Serum concentrations of 1, 25-dihydroxycholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in clinically normal dogs and dogs with acute and chronic renal failure. **American Journal of Veterinary Research**, v. 64, n. 9, p. 1161-1166, 2003.

GERBER, B. et al. Serum levels of 25-Hydroxycholecalciferol and 1,25 Dihydroxycholecalciferol in dogs with hypercalcaemia. **Veterinary Research Communications**, v. 28, p. 669-680, 2004.

GIRNDT, M. et al. Molecular aspects of T- and B-cell function in uremia. **Kidney International Supplements**, v. 78, p. S206-S211, 2001.

GOODMAN, L. S. et al. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**, 12 ed. New York:McGraw-Hill, 2012.

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

GRAUER, G. F. Introduction: Proteinuric renal disease. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 26, n. 3, p. 119-120, 2011.

GRAUER, G.F. International Renal Interest Society. Staging Chronic Kidney Disease (CKD). **Measurement and interpretation of proteinuria and albuminuria (revised 2016).** Online.

Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/education/proteinuria.html>. Accessado em: 5 de outrubro de 2018.

HALL, J. E.; GUYTON, A. C. **Tratado de Fisiologia Médica**. 13. ed.. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017, cap. 19, p. 1145.

HARLEY, L.; LANGSTON, C. Proteinuria in dogs and cats. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 53, n. 6, p. 631-638, 2012.

HOKAMP, J. A. et al. Correlation of electrophoretic urine protein banding patterns with severity of renal damage in dogs with proteinuric chronic kidney disease. **Veterinary Clinical Pathology,** v. 47, n. 3, p. 425-434, 2018.

IRIS. **IRIS Kidney guidelines**. 2017. Disponível em: <http://www.iriskidney.com/guidelines/index.html >. Acesso em: 20 jan. 2019.

IRIS Canine GN Study Group Standard Therapy Subgroup, et al. Consensus Recommendations for Standard Therapy of GlomerularDisease in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, p. S27-S43, 2013.

JACOB, F. et al. Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. **Journal of the American Veterinary Medical Associatian**, v. 226, p. 393–400, 2005.

JAVADI, S. et al. Aldosterone-to-renin and cortisol-to-adrenocorticotropic hormone ratios in healthy dogs and dogs with primary hypoadrenocorticism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, n. 3, p. 556-561, 2006.

JAVADI, S. et al. Plasma aldosterone concentrations and plasma renin activity in healthy dogs and dogs with hyperadrenocorticism. **Veterinary Record**, v. 153, n. 17, p. 521-525, 2003.

JAVADI, S. et al. Plasma Renin Activity and Plasma Concentrations of Aldosterone, Cortisol, Adrenocorticotropic Hormone, and α-Melanocyte-Stimulating Hormone in Healthy Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, n. 5, p. 625-631, 2004

JEPSON, R. E.; SYME, H. M.; ELLIOTT, J. Plasma renin activity and aldosterone concentrations in hypertensive cats with and without azotemia and in response to treatment with amlodipine besylate. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, n. 1, p.144-153, 2014.

JOHNSON, K. D. et al. Primary hyperaldosteronism in a dog with concurrent lymphoma. **Journal of Veterinary Medicine Series A**, v. 53, n. 9, p. 467-470, 2006.

KALANTAR-ZADEH, K. et al. Kidney bone disease and mortality in CKD: revisiting the role of vitamin D, calcimimetics, alkaline phosphatase, and minerals. **Kidney International**, v. 78, p. S10-S21, 2010.

KEALY, J. K. O abdomen. In: KEALY, J. K.; McALLISTER, H.; GRAHAM, J. P. **Radiografia e Ultrassonografia do Cão e do Gato**. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. p. 126-172.

KUNZ, R. et al. Meta-analysis: Effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. **Annals of Internal Medicine**, v. 148, n. 1, p. 30–48, 2008.

LAFLAMME, D. P. Development and validation of a body condition score system for dogs: a clinical tool. **Canine Practice**, v. 22, n. 3, p. 10-15, 1997.

LAMOUREUX, A. et al. Frequency of bacteriuria in dogs with chronic kidney disease: A retrospective study of 201 cases. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, p. 1-8, 2019.

LAPPIN, R. M. Poliúria e Polidipsia: Visão Geral e Plano de Diagnóstico. In: LAPPIN, R. M. et al. **Segredos em Medicina Interna Felina**. São Paulo: Artmed, 2004, cap. 39, p. 225-241.

LATTANZIO, M. R.; WEIR, M. R. Does blockade of the ReninAngiotensin-aldosterone system slow progession of all forms of kidney disease? **Current Hypertension Reports**, v. 12, p. 369-377, 2010.

LEES, G. E. et al. 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.

LEFEBVRE, H. P.; TOUTAIN, P. L. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the therapy of renal diseases. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 27, n. 5, p. 265–281, 2004.

LIANG, Z. et al. Establishment of a model of renal impairment with mild renal insufficiency associated with atrial fibrillation in canines. **PLoS ONE**, v. 9, n. 8, p. 1-10, 2014.

LITTMAN, M. P. et al. Consensus recommendations for the diagnostic investigation of dogs with suspected glomerular disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, p. S19-S26, 2013.

LOSCALZO, J. **Harrison's Cardiovascular Medicine**. China: McGraw-Hill, 2010, cap. 37, p. 422-443.

MACDOUGALL, R. C. Role of uremic toxins in exacerbating anemia in renal failure. **Kidney International**, v. 59, supple 78, p. S67-S72, 2001.

MANN, J. et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ontarget study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. **The Lancet**, v. 372, n. 9638, p. 547–553, 2008.

MISHINA, M.; WATANABE, T. Development of hypertension and effects of benazepril hydrochloride in a canine remnant kidney model of chronic renal failure. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 70, n. 5, p. 455–460, 2008.

MOCHEL, J. P. et al. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic modeling of renin-angiotensin aldosterone biomarkers following angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition therapy with benazepril in dogs. **Pharmaceutical Research**, v. 32, n. 6, p. 1931-1946, 2015.

NABI, S. U. et al. Association of periodontitis and chronic kidney disease in dogs. **VeterinaryWorld**, v. 7, n. 6, p. 403-407, 2014.

NAVANEETHAN, S. D.; BRAVO, E. L. Aldosterone breakthrough during angiotensin receptor blocker use: more questions than answers? **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 8, p. 1637-1639, 2013.

NAVANEETHAN, S. D. et al. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 4, p. 542-551, 2009.

NELSON, R.; COUTO, C. **Small Animal Internal Medicine**. 5 ed. St. Louis: Mosby Elsevier, 2014.

NICHOLS, R. Polyuria and Polydipsia. **Veterinary Clinics North America: Small Animal Practice**, v. 31, n. 5, p. 833, 2001.

NOLIN, A. C. et al. Proteinuria causes dysfunctional autophagy in the proximal tubule. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 311, n. 6, p. 1271-1279, 2016.

O'NEILL, D. G. et al. Chronic kidney disease in dogs in UK veterinary practices: prevalence, risk factors, and survival. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 4, p. 814-821, 2013.

PALMER, B. F. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 6, p. 585-592, 2004.

PELANDER, L. et al. Incidence of and mortality from kidney disease in over 600,000 insured Swedish dogs. **Veterinary Record**, v. 176, n. 25, p. 656-656, 2015.

POLZIN, D. J. Chronic Kidney Disease. In: Bartges, J.; Polzin, D. J., editors. **Nephrology and Urology of Small Animals**. Ames (IA): Wiley-Blackwell, 2011(b), p. 433–471.

POLZIN, D. J. Chronic Kidney Disease in Small Animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 41, p. 15-30, 2011(a).

POLZIN, D. J. Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 23. n. 2, p. 205-215, 2013.

POLZIN, D. J. et al. Calcitriol. In: BONAGURA, J.D.; TWEDT, D.C. **Kirk´s Current Veterinary Therapy XIV**. St. Louis: Saunders Elsevier, 2009. p. 892-895.

POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; ROSS, S. Chronic kidney disease. In: ETTINGER, S.J; FELDMAN, E.C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. St. Louis: Saunders, v. 2, 6. ed., 2005, p. 1756-1785.

POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; ROSS, S. J. Insuficiência renal crônica. In: ETTINGER, S.; FELDMAN, E. (Ed.). **Tratado de Medicina Interna Veterinária: Doenças do Cão e do Gato**. 2. ed. [S.l.]: Guanabara Koogan, 2004, p. 1721–1749.

PRINSEN et al. Hypertriglyceridemia in patients with chronic renal failure: possible mechanisms. **Kidney International Supplement**, v. 84, p. S121-S124, 2003.

RABELO, R. **Emergências em Pequenos Animais: Condutas Clínicas e Cirúrgicas no Paciente Grave**. Elsevier Brasil, 2012, p. 1200.

RAFIQ, K. et al. Pathophysiological roles of aldosterone and mineralocorticoid receptor in the kidney. **Journal of Pharmacological Sciences**, v. 115, p. 1-7, 2011.

REARDON, L. C.; MACPHERSON, D. S. Hyperkalemia in outpatients using angiotensinconverting enzyme inhibitors. **Archives of Internal Medicine American Medical Association**, v. 158, n. 1, p. 26-32, 1998.

REGO, A. B. A. S. **Microalbuminúria em cães com insuficiência renal crônica: relação com pressão sanguínea sistêmica**. Tese (Doutorado) — Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

ROSSI, G. et al. Measurement of proteinuria in dogs: analytic and diagnostic differences using 2 laboratory methods. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 45, n. 3, p. 450-458, 2016.

ROURA, X **Risk factors in dogs and cats for development of chronic kidney disease**. 2016. Disponível em: < http://www.iris-kidney.com/education/risk_factors.html>. Acesso em: 16 jan. 2019.

RUDINSKY et al. Factors associated with survival in dogs with chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 32, n. 6, p. 1977-1982, 2018.

SANDERSON, S. L. Measuring glomerular filtration rate: practical use of clearance tests. In: BONAGURA, J. D.; TWEDT, D. C. (Ed.). **Kirk's Current Veterinary Therapy XIV**. [S.l.]. St Louis: Saunders Elsevier, 2009. cap. 189, p. 868–871.

SANTOS, K.P.P. **Efeitos da Aldosterona sobre a expressão proteica do EGFR e ERK1/2 fosforilados e o desenvolvimento de lesões no rim de ratos**. 2015. 67 f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia Humana) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

SATOH, A. et al. Aliskiren supresses atrial electrical and structural remodeling in a canine model of atrial fibrillation. **Heart Vessels**, v. 32, p. 90-100, 2017.

SHIPOV, A. et al. The Influence of Chronic Kidney Disease on the Structural and Mechanical Properties of Canine Bone. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 32, n. 1, p. 280-287, 2018.

SILVA, A. C. R. A. et al. Oxidative stress, superoxide production, and apoptosis of neutrophils in dogs with chronic kidney disease. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 77, n. 2, p. 136-141, 2013.

STAESSEN, J. A.; RICHART, T. Oral renin inhibitors. **The Lancet**, v. 368, p. 1449-1456, 2006.

STEPIEN, R. L. Hypertension in cats and dogs. **The 26th Annual Walthan Diets, Symposion small animal cardiology**, 2002. Disponível em: <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?meta=&pId=11149&id=3846600>. Acesso em: 25 out. 2018.

STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. **Fundamentos de Patologia Clínica Veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

THRALL, M. A. et al. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. 2. Ed. São Paulo: Roca, 2015.

UEDA, Y.; HOPPER, K.; EPSTEIN, S. E. Incidence, severity and prognosis associated with hypernatremia in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, p. 794-800, 2015.

VADEN, S. L.; ELLIOTT, J. Management of Proteinuria in Dogs and Cats with Chronic Kidney Disease. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 46, p. 1115–1130, 2016.

VIOLA et al. Renin and aldosterone measurements in the management of arterial hypertension. **Hormone and Metabolic Research**, v. 47, p. 418-426, 2015.

WEHNER, A.; HARTMANN, K.; HIRSCHBERGER, J. Associations between proteinuria, systemic hypertension and glomerular filtration rate in dogs with renal and nonrenal diseases. **Veterinary Record**, v. 162, p. 141–147, 2008.

WEIR, M. R. Are drugs that block the renin-angiotensin system effective and safe in patients with renal insufficiency? **American Journal of Hypertension**, v. 12, n. 12, pt. 3, p. 195S-203S, 1999.

ZATZ, R. Insuficiência renal crônica. In: ZATZ, R. (ed.) **Fisiopatologia Renal.** São Paulo: Atheneu, 2000, p. 649-659.

ZATZ, R.; SEGURO, A. C.; MALNIC, G. **Bases Fisiológicas da Nefrologia**. São Paulo: Atheneu, 2012, p. 394.

ZHAO et al. Aliskiren protecting atrial structural remodeling from rapid atrial pacing in a canine model. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 389, n. 8, p. 863-871, 2016.

ZILIANI et al. Kidney disease in natural infection by *Ehrlichia canis* in dogs. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 40, n. 2, p. 981-986, 2019.