

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
COMISSÃO DE GRADUAÇÃO

DISPLASIA RENAL EM CÃES

Autora: Amanda Martins Rita

PORTO ALEGRE

2018/2

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
COMISSÃO DE GRADUAÇÃO

DISPLASIA RENAL EM CÃES

Autora: Amanda Martins Rita

Trabalho apresentado à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para a obtenção da graduação em Medicina Veterinária.

Orientadora: Anelise Bonilla Trindade Gerardi.

PORTO ALEGRE

2018/2

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus três cães, Luna, Mustafá e Bud (in memorian), que me motivam todos os dias a ser um ser humano melhor e me mostram diariamente o mais puro sentimento de amor, compaixão e lealdade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, Mara Martins e Jairo Rita, e ao meu irmão, Rafael Rita, por apoiarem minhas decisões e por serem meu pilar de sustentação.

Agradeço aos meus familiares, em especial à minha avó, Olga Oliveira, por todo amor e suporte que me proporciona até hoje. Agradeço à minha tia, Márcia Martins, ao meu tio, Luciano Naimayer, e ao meu afilhado, Pedro Henrique, por todos os momentos de lazer e de descontração que também são importantes para a concretização dos objetivos.

Agradeço à minha tia-avó, Eva Ida de Oliveira, por toda a ajuda, todo o carinho e a dedicação comigo desde a infância e até os dias de hoje.

Ao meu namorado, Luan Ribeiro, por segurar a barra comigo, por me ajudar nos momentos em que mais precisei e por me apoiar de todas as formas necessárias para que eu pudesse alcançar meus objetivos.

À família Oliveira e Ferreira, pela presença em grande parte dessa jornada, acompanhando-me e me suportando emocionalmente, além de me darem muito amor e dedicação. Obrigada por terem se tornado a minha família do coração.

Às grandes amigadas que a FAVET me presenteou, em especial: Fernanda Rossi, Letícia Baumbach, Isabel Tomazi e Silvana Caldas. Agradeço por todo o apoio mútuo, por toda a sustentação que nos demos durante todos esses anos para conseguirmos chegar até aqui. Não seria possível sem vocês. Às outras amigadas especiais também, Tainá Dalpiaz, Vanessa Rosa e Marina Candido, que compartilharam de muitos momentos dentro e fora da faculdade.

Às minhas amigas de longa data, Victória Mai, Rafaela Vieira e Jéssica Mello, sempre compreensivas nos momentos de ausência, fazendo o possível para que a rotina maçante dos dias não deixasse a distância se fazer presente entre nós.

Agradeço à minha orientadora, Anelise Bonilla T. Gerardi, pelos ensinamentos, pelas oportunidades de crescimento e pelo conhecimento oferecidos a mim durante a graduação.

E por fim, gostaria de fazer um agradecimento muito especial a uma pessoa que eu tive o imenso prazer de conhecer nessa etapa tão importante e estressante da graduação. Muito obrigada, Amanda Vinhola do Nascimento, por todo o apoio, dedicação, conselhos e carinho concedidos a mim nesse momento. Não teria conseguido finalizar essa fase sem o teu suporte. Tu e a Suki já ocupam um espaço enorme no meu coração. Gratidão por tudo.

RESUMO

A displasia renal consiste em uma anormalidade funcional e morfológica dos rins, onde o desenvolvimento do parênquima e do estroma renal se encontram desordenados. É de caráter congênito e hereditário, relatada mais frequentemente em raças como Alaskan Malamute, Chow Chow, Golden Retriever, Lhasa Apso, Shih-Tzu, Schnauzer miniatura, Soft-Coated Wheaten Terrier e Poodle Standard. Essa enfermidade desencadeia no paciente canino uma série de sinais clínicos que afetam sua saúde e sua rotina, além da dos tutores desse animal. Os principais sinais clínicos são poliúria, polidipsia, anorexia, vômitos, letargia e perda de peso. O hiperparatireoidismo secundário e, por consequência, a osteodistrofia fibrosa, são os achados relativamente comuns em cães com displasia renal, devido à insuficiência renal crônica decorrente. A história clínica do paciente associada aos exames complementares principais como hemograma, bioquímica sérica, urinálise, ultrassonografia e histopatologia, são importantes e decisivos para o diagnóstico da doença e para a condução ao tratamento adequado. O presente trabalho de conclusão de curso tem por objetivo realizar uma revisão de literatura acerca da displasia renal, a fim de abordar temas que permitam uma correta identificação da doença, tratamentos disponíveis e prognósticos.

Palavras-chave: Rins, insuficiência renal, nefropatia, doença congênita, caninos.

ABSTRACT

Renal dysplasia is a functional and morphological kidney abnormality, in which the renal parenchyma and stroma development are in disorder. It is a congenital and hereditary feature reported most often in breeds such as Alaskan Malamute, Chow Chow, Golden Retriever, Lhasa Apso, Shi Tzu, Miniature Schnauzer, Soft-coated Wheaten Terrier, and Standard Poodle. This disease triggers in the canine patient a series of clinical signs affecting his health and routine and the tutors of this animal. The main symptoms are: polyuria, polydipsia, anorexia, vomiting, lethargy and weight loss. Secondary hyperparathyroidism and consequently fibrous osteodystrophy are a relatively common finding in dogs with renal dysplasia due to chronic renal failure. The patient's clinical history, associated with major complementary exams, such as laboratory tests (hemogram, biochemicals, urinalysis), ultrasonography and histopathology, are important and decisive for the diagnosis and for conduction to the appropriate treatment. The aim of this study is to review the literature on renal dysplasia to address issues that allow a correct identification of the disease, available treatments and prognoses.

Keywords: Kidney, renal failure, nephropathy, congenital disease, dogs.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Néfron e suas diferentes funções	13
Figura 2 - Imagens ultrassonográficas dos rins de um canino da raça Poodle miniatura com displasia renal.	19
Figura 3 - Histologia de um rim de um canino com displasia renal.....	20
Figura 4 - Histologia de um rim canino.....	21
Figura 5 - Imagem da macroscopia de cães demonstrando um rim normal à esquerda e de um rim com displasia renal à direita.....	21
Figura 6 - Estadiamento da doença renal crônica baseado na mensuração de creatinina e SDMA séricos	24
Figura 7 – Tratamento proposto pela IRIS	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 2 - Subestadiamento da IRIS de acordo com a proteinúria	26
Tabela 3 - Subestadiamento da IRIS de acordo com a pressão arterial.....	26

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Conceito sobre cada estágio de doença renal crônica (DRC)	25
---	----

LISTA DE SIGLAS

DRC	Doença renal crônica
FGF23	Fibroblasto 23
IRIS	<i>International Renal Interest Society</i>
NGAL	Lipocalina associada à gelatinase de neutrofilos
SDMA	Dimetilarginina simétrica
TGF	Taxa de filtração glomerular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 A DISPLASIA RENAL	12
2.1 Anatomia e fisiologia renal	12
2.2 Definição de displasia renal	14
3 DIAGNÓSTICO	16
3.1 Hemograma.....	16
3.2 Bioquímica sérica.....	17
3.3 Urinálise.....	18
3.4 Ultrassonografia	19
3.5 Histopatológico	20
3.6 Biomarcadores precoces de função renal	21
4 TRATAMENTO	23
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	28
REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

O rim é um órgão importante no funcionamento do corpo animal, pois participa de várias formas na manutenção da homeostase. Sua principal função é a filtração sanguínea de modo a excretar dejetos metabólicos e reabsorver o que é necessário para o organismo, como, por exemplo, glicose, água e proteínas de baixo peso molecular. Além disso, são responsáveis por produzir hormônios que atuam na regulação da pressão arterial e na produção de eritrócitos. A unidade funcional dos rins é constituída por néfrons, os quais são compostos de cápsula de Bowman, glomérulo, túbulos proximais e distais, alça de Henle, ducto coletor e arteríolas aferente e eferente. Quando um número considerável de néfrons é afetado por alguma lesão ou má-formação, as funções renais são comprometidas, levando a uma série de desordens sistêmicas que prejudicam a saúde do animal (KLEIN, 2014).

A displasia renal é uma das possibilidades de má-formação provenientes do contexto acima, enquadrando-se no grupo de doenças familiares mais frequentes em cães e gatos. Ocorre majoritariamente em filhotes, nos quais os néfrons não completaram seu desenvolvimento, permanecendo imaturos e levando esses animais a apresentarem sinais compatíveis com insuficiência renal. Nela, há um desenvolvimento desordenado do parênquima renal na fase embrionária (TILLEY; SMTH, 2015; VOLKWEIS et al., 2012).

Segundo Kogika, Waki e Martorelli (2015), a displasia renal é considerada uma causa de doença renal crônica (DRC) em cães com idade entre 1 e 2 anos. A divisão não síncrona de néfrons - persistência de glomérulos imaturos ou fetais- e a permanência do mesênquima - normalmente no interstício tubular- são estruturas características dessa diferenciação anormal que não condizem com o estágio do desenvolvimento do animal (CHEW et al., 2011). A gravidade e a taxa de progressão da doença são variáveis, dependendo da quantidade de néfrons imaturos (GOMES et al., 2014). Podendo, em alguns casos, desaparecer após nascimento ou o animal pode atingir de três a seis meses de idade, e acabar morrendo de insuficiência renal crônica (BOVEE, 2003).

Os mecanismos que levam ao desenvolvimento da doença ainda são pouco esclarecidos, porém, acredita-se que a obstrução uretral intra-uterina, agentes teratogênicos e infecção neonatal por herpesvírus canino sejam as principais causas (LIMA et al., 2017). Sabe-se que a espécie canina é a segunda maior entre os mamíferos na ocorrência de doenças hereditárias (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015). Os sinais clínicos mais frequentes incluem: polidipsia, poliúria, retardo no crescimento, anemia, osteodistrofia renal e outros achados típicos de insuficiência renal crônica (BOVEE, 2003). Lees (2011) acrescenta

também, pelagem opaca, halitose e diarreia. Quando esses sinais estiverem ocorrendo em animais adultos jovens ou filhotes, é forte indicativo de doença renal hereditária (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011).

Assim, o presente trabalho tem por objetivo auxiliar a comunidade acadêmica no conhecimento dessa enfermidade, discorrendo sobre sua etiopatogenia, sintomatologia clínica, meios de diagnóstico, prognósticos e tratamentos disponíveis. Buscou-se coletar o maior número de informações possível sobre displasia renal em publicações acadêmicas e científicas de maneira a colaborar com futuros estudiosos sobre o tema, proporcionando fácil acesso ao conteúdo a respeito do assunto.

2 A DISPLASIA RENAL

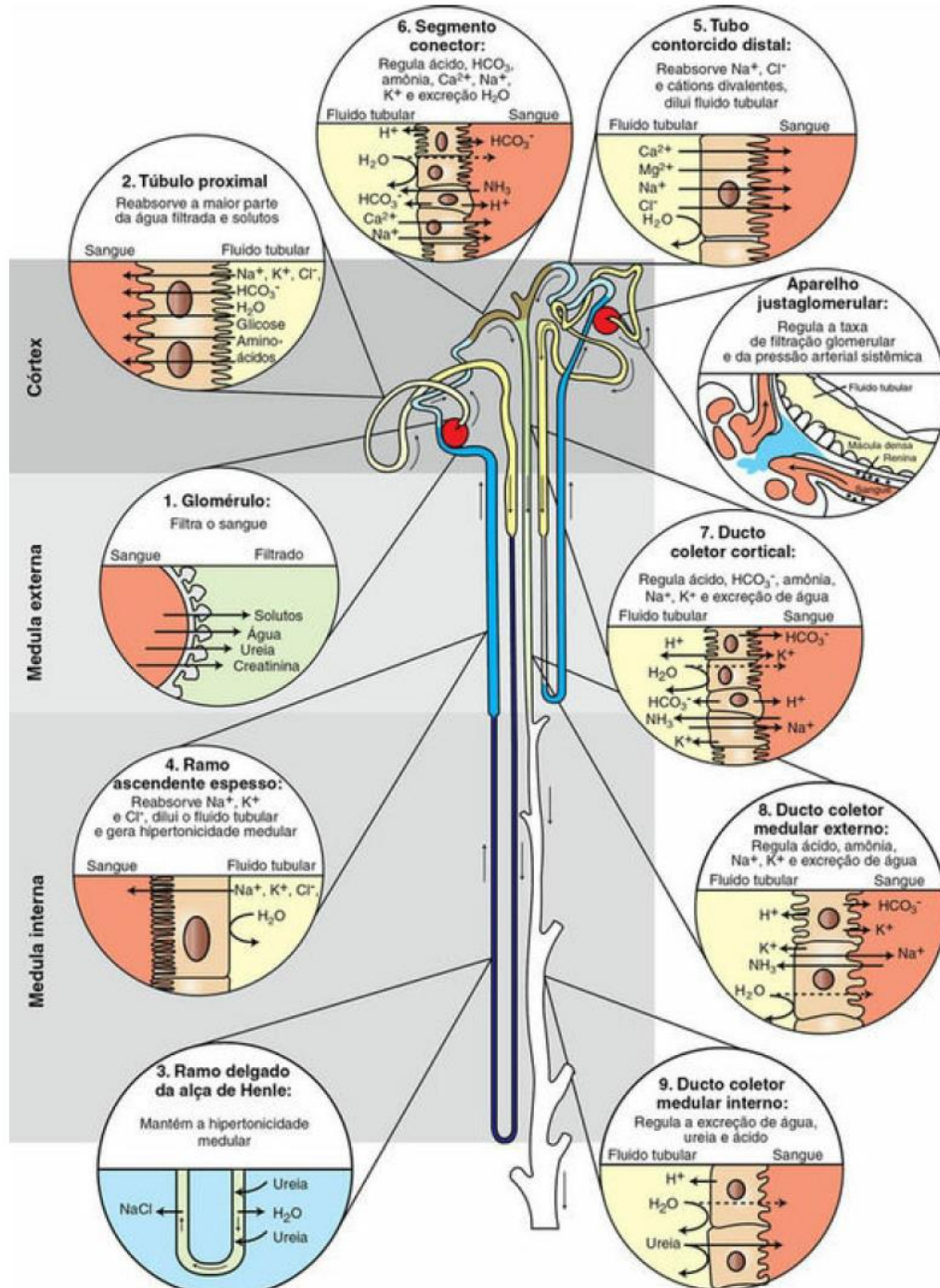
2.1 Anatomia e fisiologia renal

O rim é um órgão par, em formato de feijão e de cor vermelho-castanho, apoiado nos músculos sub-lombares. Sua localização é retroperitoneal, embora varie conforme a posição e a respiração do animal (K. JUNIOR; PAPA, 1996). Geralmente, o rim direito se encontra posicionado mais cranialmente que o rim esquerdo (SIEMS, 2007). Compõe o sistema urinário juntamente com os ureteres, bexiga urinária e uretra (K. JUNIOR; PAPA, 1996). Nas espécies canina e felina, os rins são unilobulares, recobertos por uma cápsula fibrosa e compostos por um grupo de néfrons, considerados suas unidades funcionais (KLEIN, 2014). O parênquima renal é dividido entre região cortical e medular. A proporção nos pequenos animais da denominada região corticomedular deve ser de aproximadamente 1:2 ou 1:3 (KOGIKA; WAKI; MARTONELLI, 2015).

Os rins desempenham funções importantes para a manutenção da vida dos animais. Fazem a regulação do volume sanguíneo, recebendo cerca de 25% do débito cardíaco, regulam o volume de líquido extracelular, concentram a urina para evitar a desidratação, controlam a pressão arterial, o equilíbrio ácido-básico e as concentrações plasmáticas de minerais, eletrólitos e resíduos metabólicos (BROWN, 2011; ROSENFELD; DIAL, 2010). Klein (2014) acrescenta às funções renais a produção de hormônios responsáveis por regular a pressão arterial e a produção de eritrócitos.

O número de néfrons varia conforme a espécie e o tamanho do animal. Nos cães, acredita-se que existam de 300.000 a 700.000 (TAKAHIRA, 2015). Como mencionado anteriormente, são considerados as unidades funcionais dos rins. Os néfrons são responsáveis por filtrar o plasma sanguíneo, retirando dele substâncias indesejadas, como ureia, creatinina, ácido úrico e uratos (Figura 1) (KLEIN, 2014). Os íons que tendem a se acumular no organismo também são excretados quando estão em excesso. São eles: hidrogênio, cloro, sódio e potássio (KOGIKA; WAKI; MARTONELLI, 2015).

Figura 1 - Néfron e suas diferentes funções



Fonte: KLEIN, 2014.

A diversidade de manifestações clínicas que ocorrem quando um animal é acometido por uma doença renal é explicada pela extensa gama de funções desempenhadas pelos rins no organismo (KOGIKA; WAKI; MARTONELLI, 2015).

2.2 Definição de displasia renal

A displasia renal é uma doença de caráter congênito e hereditário onde há um desenvolvimento desordenado do parênquima renal na fase embrionária (TILLEY; SMITH JUNIOR, 2015; VOLKWEIS *et al.*, 2012). A maturação tecidual da nefrogênese em cães ocorre até dez semanas após o nascimento; no entanto, na displasia, a imaturidade persiste e não há a transformação do tecido mesenquimal em epitelial (LIMA *et al.*, 2017). Cho *et al.* (2015) acredita que possa ocorrer uma lesão durante a nefrogênese nas primeiras semanas de vida do animal.

Segundo Kogika, Waki e Martorelli (2015), a displasia renal pode ser uni ou bilateral e é considerada uma causa de DRC em cães entre o seu primeiro e segundo ano de vida. Enquadra-se no grupo de doenças hereditárias mais frequentes em cães e gatos, seguida de amiloidose renal, hipoplasia renal, glomerulopatia primária, doença renal policística, glomerulonefrite imunomediada e a síndrome de Fanconi. Pode acometer diferentes tipos raciais, sendo mais comum em cães da raça Lhasa Apso e Shih-Tzu, sendo este último associado à mutação de um gene autônomo recessivo. Volkweis *et al.* (2012) menciona que a displasia renal também pode ocorrer em outras raças como Golden Retriever, Mastiff, Bernese, Boxer e Rhodesian.

Grande parte das doenças renais de caráter hereditário são progressivas e possivelmente fatais. Por isso, a conduta terapêutica normalmente está focada na minimização dos efeitos secundários gerados pela doença, como, por exemplo, hipertensão e infecções no trato urinário (LEES, 2011). A severidade e a taxa de progressão da doença são variáveis, dependendo da quantidade de néfrons imaturos (GOMES *et al.*, 2014). Em casos graves, o animal pode morrer logo após o nascimento ou sobreviver de três a seis meses de idade e ir a óbito em decorrência da insuficiência crônica que a displasia renal promove (BOVEE, 2003).

Os mecanismos que levam ao desenvolvimento da displasia renal ainda são pouco esclarecidos; acredita-se, no entanto, que as principais causas sejam a obstrução uretral intra-uterina, os agentes teratogênicos e a infecção neonatal por herpesvírus canino (LIMA *et al.*, 2017). Lesões glomerulares e tubulares compatíveis com a displasia renal foram encontradas em cães filhotes, portadores do herpesvírus (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015).

Os sinais clínicos mais frequentes da doença incluem polidipsia, poliúria, retardo no crescimento, anemia, osteodistrofia renal e outros achados típicos de insuficiência renal crônica (BOVEE, 2003). De acordo com Lees (2011), outros sinais frequentemente relatados

incluem pelagem opaca, halitose e diarreia. Portanto, o clínico deve sempre considerar a possibilidade de ser uma doença renal hereditária quando esses sinais estiverem ocorrendo em animais adultos jovens ou filhotes (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011).

3 DIAGNÓSTICO

Para se chegar ao diagnóstico de displasia renal é preciso que haja o assinalamento de doença hereditária e que sejam excluídas outras causas que cursem com doença renal, como, por exemplo, nefrite aguda por leptospirose, nefrite tóxica, pielonefrite bacteriana e hidronefrose (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015). Exames laboratoriais, como hemograma, bioquímicos e urinálise, assim como exames de imagem, como a ultrassonografia, auxiliam o diagnóstico de displasia renal. Entretanto, o diagnóstico definitivo para a doença se obtém através de exame histopatológico por biópsia renal ou *post mortem* (GOMES *et al.*, 2014; CHO *et al.*, 2015). Segundo Kogika, Waki e Martorelli (2015), os animais devem ser submetidos a exames laboratoriais para avaliação do perfil bioquímico sérico e hematológico. Devem, também, passar por exames de urina, para, posteriormente, fazer-se o estadiamento da doença renal crônica, observadas as orientações da *International Renal Interest Society* para a instituição de um tratamento adequado e o estabelecimento de um prognóstico.

3.1 Hemograma

O perfil hematológico de pacientes acometidos por uma doença renal crônica pode mostrar uma anemia arregenerativa (GOMES *et al.*, 2014). Esta anemia é resultante de uma eritropoese defeituosa ou diminuída, que pode ocorrer devido a um fator intrínseco à medula óssea (causa primária) ou extrínseco a ela (causa secundária). No caso da displasia renal, pela doença renal crônica que se desenvolve, ocorre a anemia por causa secundária. Além da anemia por doença renal crônica, também se encaixam no grupo de hipoplasia eritrocitária as anemias por doença inflamatória, associadas a doenças endócrinas e a deficiências nutricionais (THRALL, 2015).

A anemia arregenerativa é caracterizada pela ausência de eritrócitos imaturos circulantes, resultantes da falta de secreção da eritropoetina, advinda principalmente de tecidos renais na medula óssea. Esse processo ocorre secundariamente à hipóxia, que está em curso. É classificada como moderada a grave, dependendo do grau de insuficiência renal em que o animal se encontra (THRALL, 2015).

A principal causa para esse tipo de anemia é falta de produção da eritropoetina pelos rins (THRALL, 2015), sendo esse hormônio o principal estimulante à produção de eritrócitos. Quando há hipóxia dos tecidos renais, deve haver um aumento na concentração de

eritropoetina circulante. Geralmente isso não ocorre quando há um quadro de insuficiência renal crônica (ROSENFELD; DIAL, 2010).

3.2 Bioquímica sérica

Havendo suspeita de que uma doença renal está em curso, faz-se necessária uma avaliação do funcionamento renal, baseada na análise da taxa da filtração glomerular (TFG), visto que está proporcionalmente relacionada com a massa renal funcional (NELSON; COUTO, 2015). Além disso, conforme Meuten (2015), métodos indiretos que evidenciam a TFG, como ureia, creatinina, sódio, potássio, cálcio, entre outros, são úteis e amplamente utilizados na rotina clínica.

A taxa de filtração glomerular é realizada com provas de clearance ou depuração renal e consiste na administração intravenosa de elementos excretados exclusivamente pelos rins, como a creatinina, a inulina (GONZÁLEZ; SILVA, 2017) e o ioexol (NELSON; COUTO, 2015). Quando o animal está acometido por uma lesão renal, esses compostos permanecem por mais tempo no sangue antes de serem excretados. Este teste atualmente é mais utilizado em pesquisa, pois, segundo González e Silva (2017) demanda tempo e esforço e não oferece vantagem suficiente como diagnóstico.

A concentração da ureia no sangue pode ser influenciada por fatores extra-renais e apresenta significativa reabsorção no filtrado glomerular. Essa taxa de reabsorção pode variar de acordo com a hidratação do animal, oscilando a velocidade do fluxo glomerular. Portanto, a creatinina é melhor indicador de TGF do que a ureia, visto que não sofre influência de fatores extra-renais e a sua velocidade de produção e excreção são constantes (MEUTEN, 2015). Quando esses compostos nitrogenados, ureia e creatinina, aparecem elevados no sangue, significa que aproximadamente 75% dos néfrons estão afetados. Esse aumento dos compostos é o que se denomina de azotemia, a qual pode ser classificada em azotemia pré-renal, renal e pós-renal. A azotemia renal é a alteração indicativa de nefropatia (GONZÁLEZ; SILVA, 2017).

Potássio, fósforo e cálcio são íons que também sofrem alterações quando ocorre redução da função renal. Os níveis de potássio ficam extremamente baixos no sangue, visto que, como os rins não estão funcionando adequadamente, não conseguem fazer a reabsorção desse elemento. Tal alteração é denominada de hipocalcemia (ROSENFELD; DIAL, 2010). O fósforo, por sua vez, acaba não sendo excretado e se eleva no sangue, evento chamado de hiperfosfatemia. Quando esse evento persiste, acaba por causar a diminuição do cálcio

circulante. Ocorre a formação de complexos desses dois elementos, sendo depositados nos tecidos e causando a diminuição na relação Ca/P. Isso leva a um hiperparatireoidismo secundário como tentativa do organismo de aumentar a concentração de cálcio, retirando-o dos ossos, e de aumentar a excreção renal de fósforo. Na doença renal, o fósforo não é excretado e o processo se agrava ainda mais. Portanto, ao identificar o aumento de fósforo com o cálcio normal ou diminuído, acrescido de fragilidade óssea, tem-se um forte indicativo de insuficiência renal crônica (GONZÁLEZ; SILVA, 2017).

3.3 Urinálise

A urinálise é uma grande aliada para a análise de função renal, visto que proporciona uma avaliação estrutural do sistema urinário e permite detectar a doença renal precocemente (TAKAHIRA, 2015). Além disso, auxilia também na avaliação de função hepática, endócrina e status ácido-básica (ROSENFELD; DIAL, 2010).

A densidade específica urinária é uns dos fatores mais importantes de avaliação da urinálise (ROSENFELD; DIAL, 2010), considerado o indicador mais sensível e precoce de função renal, visto que a perda da capacidade de concentração urinária aparece quando 68% dos rins não funcionam corretamente. Já as alterações de ureia e creatinina séricos, surgem quando 75% dos rins estão comprometidos (GONZÁLEZ; SILVA, 2017).

A densidade determina a causa subjacente da azotemia, diferenciando principalmente a azotemia pré-renal da renal. Seu valor encontra-se bem abaixo da normalidade quando há um problema renal e isso significa que os rins perderam a capacidade de concentrar a urina (ROSENFELD; DIAL, 2010). O valor de referência da densidade fica é de de 1,030 a 1,035 no cão. E a isostenúria é a densidade que se encontra entre 1,008 a 1,012 e indica que os rins não fizeram nenhuma atividade de concentração urinária a nível de túbulos renais (GONZÁLEZ; SILVA, 2017).

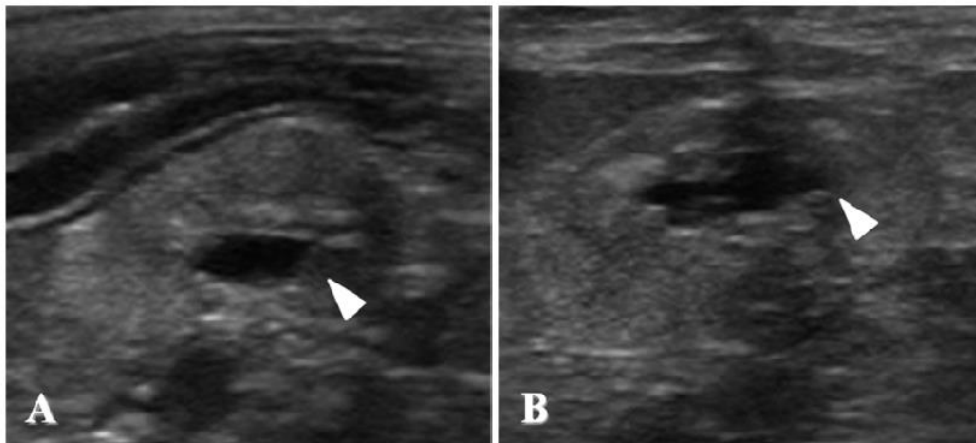
A urinálise é um exame que detecta precocemente uma alteração de função renal que pode auxiliar na maior agilidade do diagnóstico da displasia renal, na medida em que possibilita a identificação precoce de que há algo anormal ocorrendo nos rins do animal. Embora não diagnostique, por si só, o quadro de displasia renal, colabora para a detecção preliminar e para a indicação de investigação mais aprofundada.

3.4 Ultrassonografia

A ultrassonografia é uma grande aliada para a avaliação renal em pequenos animais, auxiliando na mensuração do tamanho dos rins, no seu formato e na arquitetura desse órgão (SILVA *et al.*, 2015). É um exame de imagem de escolha quando há suspeita de doença renal (CARVALHO; SAVALESSA; SILVEIRA, 2010). Entretanto, torna-se limitado quando há doenças que acometem o parênquima renal, pois as imagens são semelhantes e, por vezes, condizentes com o aspecto normal (CARVALHO, 2009). É possível visualizar estruturas internas dos rins, os quais consistem de medula, córtex, crista renal, artérias interlobulares e arqueadas e gordura peripelvica (SIEMS, 2007). Segundo Feeney e Johnston (2010), geralmente, em aparelhos comuns, não se observa a pelve renal. Ao utilizar um equipamento de alta resolução, é possível obter a imagem de uma faixa preta (anecoica), que corresponde a essa estrutura.

Imagens de rins com diminuição de tamanho, forma e contornos regulares ou não, dependendo do estágio da doença, podem levar à associação de displasia renal (FEENEY; JOHNSTON 2010). De acordo com Henry e Hecht (2011), apesar de algumas alterações serem comuns a outras apresentações de doença renal, como rins pequenos, irregulares, relação corticomedular diminuída e córtex difusamente hiperecogênico, pode-se associá-las fortemente à displasia renal quando estas estiverem ocorrendo em animais jovens com insuficiência renal (Figura 2).

Figura 2 - Imagens ultrassonográficas dos rins de um canino da raça Poodle miniatura com displasia renal. As imagens A e B mostram rins pequenos, assimétricos, de formato irregular, hiperecogênicos. Córtex e medula renal (setas) difusamente hiperecogênicos e com perda de definição corticomedular

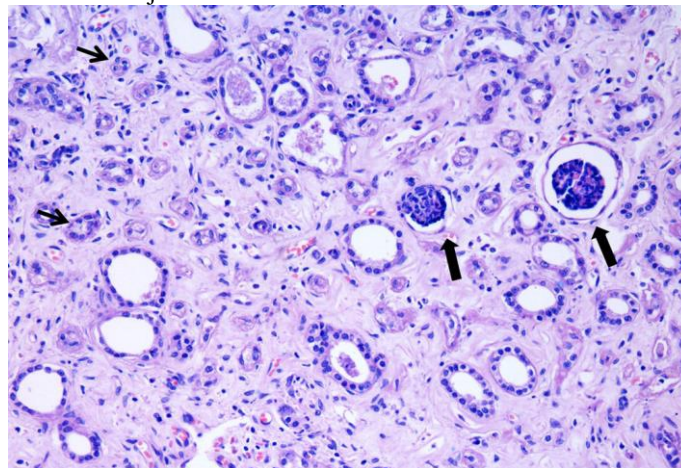


Fonte: CHO *et al.*, 2015.

3.5 Histopatológico

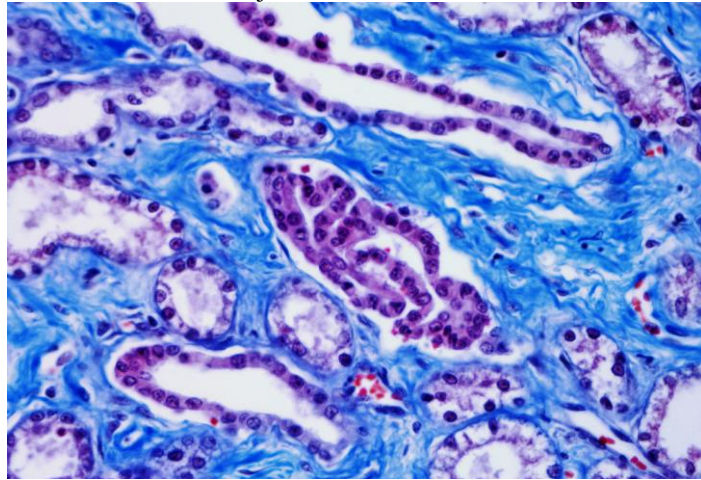
É considerado o exame de eleição para o diagnóstico definitivo da displasia renal. Realiza-se através da biópsia de tecido renal em forma de cunha (Figura 3 e 4) ou necropsia (Figura 5) (HUNNING *et al.*, 2009). Neste exame são encontradas alterações histológicas renais que caracterizam a doença, identificando-se, portanto, divisão não síncrone de néfrons, ou seja, glomérulos imaturos ou fetais, além de hiperplasia ou proliferação adenomatoide dos ductos coletores medulares e de mesênquima persistente na medula renal (BABICSAK *et al.*, 2012; BRUDER *et al.*, 2010; CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011; MORITA *et al.*, 2005). De acordo com Bruder *et al.* (2010), é preciso que se constate pelo menos uma dessas alterações no exame histopatológico para fazer atribuição à displasia renal.

Figura 3- Histologia de um rim de um canino com displasia renal. Glomérulos fetais (seta larga) e túbulos fetais (seta fina). Coloração de Hematoxilina Eosina, obj.20x



Fonte: GUIMARÃES *et al.*, 2014.

Figura 4- Histologia de um rim canino demonstrando túbulos adenomatosos entremeados por intensa proliferação de tecido conjuntivo fibroso (em azul). Tricrômico de Masson, obj.40x



Fonte: GUIMARÃES *et al.*, 2014.

Figura 5- Imagem da macroscopia de cães demonstrando um rim normal à esquerda e de um rim com displasia renal à direita



Fonte: BRUDER *et al.*, 2010

3.6 Biomarcadores atuais de função renal

Alguns biomarcadores já foram mencionados na etapa de estudo dos diagnósticos deste trabalho. A creatinina e a ureia são exemplos disso. Devido às limitações dos biomarcadores tradicionais, e a fim de tentar diagnosticar mais precocemente a doença renal crônica, foram descobertos novos marcadores de função renal. São eles a cistatina C, o fator

de crescimento de fibroblasto 23 (FGF23) e a dimetilarginina simétrica (SDMA) (NABITY, 2018; QUIMBY, 2015). Cabe destacar também a lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL), uma proteína expressa durante respostas inflamatórias, mas que também é aumentada quando ocorre dano epitelial. Pesquisas em humanos demonstraram forte correlação entre as concentrações de NGAL no sangue e na urina com a TFG do paciente com doença renal crônica (WANG, 2017).

A SDMA se destaca atualmente por ter sido incluída nas diretrizes da *International Renal Interest Society* em 2015, como parte do estadiamento das fases iniciais até estágios avançados da doença. É uma molécula estável, pequena e de carga positiva, que se origina do metabolismo de proteínas intracelulares, as quais desempenham um papel fundamental no metabolismo celular básico. É excretada amplamente pelos rins e sua extensa depuração renal explica seu potencial como biomarcador endógeno (RELFORD; ROBERTSON; CLEMENTS, 2016). De acordo com Nabity (2018), vários estudos demonstram que a SDMA pode encontrar-se acima do seu valor de referência, dois anos mais cedo do que a creatinina.

Embora os biomarcadores sejam mais eficazes para a detecção de doenças renais crônicas, e não da displasia renal em si, entende-se ser importante mencionar a existência dos mesmos como alternativa de diagnóstico, visto que a displasia renal evolui para este estágio mais avançado.

4 TRATAMENTO


As doenças de origem hereditárias, como é o caso da displasia renal, evoluem, conforme os sinais clínicos, para uma doença renal crônica. Portanto, a terapia é baseada no tratamento da manutenção da doença renal crônica e o prognóstico é desfavorável (KOGIKA; WAKI; MARTORELLI, 2015). Conforme a *International Renal Interest Society* (2017), para estabelecer o tratamento mais adequado, é preciso que se faça o estadiamento da doença de forma individual para cada paciente, de acordo com o estágio em que aquele animal se encontra.

A Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS) foi fundada em 1998, com a intenção de estabelecer diretrizes que sejam reconhecidas internacionalmente para o estadiamento da doença renal crônica em pequenos animais. É formada por quinze médicos veterinários de diferentes países, especialistas em nefrologia veterinária, que se reúnem todos os anos a fim de trazer atualizações sobre o tema. Procuram, desta forma, auxiliar os veterinários a identificar mais precocemente a doença renal crônica e colaboram para o tratamento mais adequado a cada paciente (*INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY*, c2016a).

A IRIS recomenda dividir os animais em dois grandes grupos para definir o tratamento mais pertinente conforme a necessidade do paciente. Essa divisão é baseada no objetivo que se deseja alcançar com a terapia, ou seja, se ela servirá para retardar a doença renal crônica, ou se ela proporcionará apenas melhor qualidade de vida, reduzindo sintomas e sinais clínicos.

A seguir, tem-se a figura do estadiamento da doença renal crônica conforme a IRIS, baseado na mensuração de creatinina sérica com a inserção do exame SDMA.

Figura 6 - Estadiamento da doença renal crônica baseado na mensuração de creatinina e SDMA séricos



		Stage 1 No azotemia	Stage 2 Mild	Stage 3 Moderate	Stage 4 Severe
Creatinine in mg/dL	Canine	<1.4	1.4–2.0	2.1–5.0	>5.0
	Feline	<1.6	1.6–2.8	2.9–5.0	>5.0
SDMA in µg/dL		>14	>14	Moderately increased	Markedly increased
	Consider understaged based on creatinine		≥ 25	≥ 45	

Fonte: *INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY*b.

Conforme visto acima, os pacientes que se enquadram no grande grupo para desacelerar a progressão da doença estão classificados em estágios¹ 1 e 2. Estágios 3 e 4 compõem o grupo de suporte e qualidade de vida, onde normalmente estão os pacientes diagnosticados com displasia renal, conforme Kogika, Waki e Martonelli (2015).

Na sequência, traz-se a de conceituação sobre cada estágio da doença (Quadro 1).

¹ INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. Iris staging of CKD. c2016b. Disponível em: <<http://www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html>>. Acesso em: 15 nov. 2018.

Quadro 1- Conceito sobre cada estágio de doença renal crônica (DRC)

Estágio	Creatinina no sangue μmol/l mg/dl		Comentários
	Cães	Gatos	
Em Risco	<125 <1.4	<140 <1.6	A história sugere que o animal está em maior risco de desenvolvimento de DRC no futuro por conta de uma série de fatores (como exposição a drogas nefrotóxicas, raça, alta prevalência de doenças infecciosas na área, ou idade avançada).
1	<125 <1.4	<140 <1.6	Não-azotêmico. Alguma outra anormalidade renal presente (como capacidade inadequada de concentração urinária sem causa não renal identificável, palpação renal anormal ou achados de imagem renal anormal, proteinúria de origem renal, resultados anormais da biópsia renal, aumento das concentrações de creatinina em amostras coletadas em série).
2	125 –180 1.4 –2.0	140-250 1.6 –2.8	Azotemia renal leve. Sinais clínicos geralmente leves ou ausentes.
3	181– 440 2.1 – 5.0	25 - 440 2.9 - 5.0	Azotemia renal moderada. Muitos sinais extrarrenais podem estar presentes, mas a sua extensão e gravidade podem variar. Se os sinais estão ausentes, o caso pode ser considerado como um estágio inicial 3, enquanto a presença de muitos sinais extrarrenais ou sinais sistêmicos marcados pode justificar a classificação como fase final 3.
4	>440 >5.0	>440 >5.0	Risco crescente de sinais clínicos sistêmicos e crises urêmicas.

Fonte: *INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY*, c2016b.

Após o estadiamento, a IRIS² recomenda, também, que se faça o subestadiamento com base na proteinúria e pressão arterial, objetivando, respectivamente, descartar causas pré e pós-renais, e monitorar o grau de risco de lesão órgão-alvo.

² INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. Iris treatment recommendations for CKD. c2016c. Disponível em: <<http://www.iris-kidney.com/guidelines/recommendations.html>>. Acesso em: 15 nov. 2018

A tabela a seguir apresenta o subestadiamento da IRIS de acordo com a proteinúria:

Tabela 1 -Subestadiamento da IRIS de acordo com a proteinúria

Valor UP/C	Subestágio
<0,2	Não proteinúrico
0,2 – 0,4	Proteinúria limítrofe (deve se reavaliar em 2 meses)
>0,4	Proteinúrico

Fonte: *INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY*, c2016b.

O subestadiamento representado na tabela abaixo evidencia o subestadiamento da IRIS³ de acordo com a pressão arterial (Tabela 2).

Tabela 2 - Subestadiamento da IRIS de acordo com a pressão arterial

Pressão arterial sistólica (mm Hg)	Pressão sanguínea	Risco de danos aos órgãos
< 140	Normotenso	Mínimo
140 – 159	Pré-hipertenso	Baixo
160 – 179	Hipertenso	Moderado
>180	Severamente hipertenso	Alto

Fonte: *INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY*, c2016b.

Por fim, a IRIS⁴ propõe o tratamento mais adequado conforme o estágio de doença renal em que o animal se encontra. Tal categorização pode ser verificada na próxima figura:



³ INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. Iris treatment recommendations for CKD. c2016c.


Disponível em: <<http://www.iris-kidney.com/guidelines/recommendations.html>>. Acesso em: 15 nov. 2018

⁴ INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. Iris treatment recommendations for CKD. c2016c.

Disponível em: <<http://www.iris-kidney.com/guidelines/recommendations.html>>. Acesso em: 15 nov. 2018

Figura 7 – Tratamento proposto pela IRIS

<p>Investigue e trate a doença de base</p> <p>Trate a proteinúria persistente $RPC > 0,5$</p> <p>Trate a hipertensão se a pressão sanguínea sistólica estiver persistentemente > 160 ou com evidência de lesão terminal de órgão</p> <p>Trate a proteinúria persistente ($RPC > 0,4$) com dieta terapêutica renal e medicação</p> <p>Mantenha fósforo $< 4,6$ mg/dL Se necessário, use a dieta renal +/- quelante de fosfato</p> <p>Use com cuidado fármacos potencialmente nefrotóxicos</p> <p>Corrigir as alterações pré e pós-renais</p> <p>Deixar água fresca sempre disponível</p>	<p>O mesmo que do Estágio 1</p> <p>Ofereça dieta terapêutica renal</p> <p>Trate a acidose metabólica</p> <p>Se  SDMA ≥ 25, considere o tratamento para o estágio 3</p>	<p>O mesmo que do Estágio 2</p> <p>Mantenha o fósforo $< 5,0$ mg/dL</p> <p>Trate a anemia se o Ht $< 20\%$</p> <p>Tratar vômitos/inapetência/náuseas</p> <p>Considere fluidoterapia subcutânea e / ou enteral para manter a hidratação</p> <p>Considerar a terapia com calcitriol</p> <p>Se  SDMA ≥ 45 considere o tratamento para o estágio 4</p>	<p>O mesmo que do Estágio 3</p> <p>Mantenha o fósforo $< 6,0$ mg/dL</p> <p>Considere a colocação de tubo de alimentação para o suporte nutricional e hidratação e para facilitar a administração de medicação</p>
---	---	---	---

 SDMA=IDEXX SDMA™ Teste

09-51402-00

Fonte: *INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY*a.

Por meio da tradução e da análise das tabelas acima, trazidas pela IRIS, que é a maior referência mundial em nefrologia e, portanto, a base mais sólida de referência, pode-se compreender que o tratamento da displasia renal se concentra no estadiamento da doença renal crônica. Assim, compreender os critérios de estadiamento e realizar a correta classificação conforme cada paciente é fundamental para garantir a melhor alternativa terapêutica.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A displasia renal não é uma anomalia recorrente em um sentido amplo. Acomete animais jovens e necessita de investigação mais aprofundada para ser detectada de maneira a possibilitar a escolha de um tratamento paliativo, de acordo com determinado quadro renal crônico. Assim, é fato que o prognóstico é desfavorável, e que tal detecção servirá apenas para proporcionar melhor qualidade de vida enquanto a doença não progride a um estágio irreversível.

Mesmo que não permita uma rápida ação no sentido de impedir a evolução para uma doença renal crônica e o consequente prognóstico, é fundamental se estudar a respeito da displasia renal. O conhecimento dessa anomalia, assim como de diversas outras da mesma categoria, torna o diagnóstico mais qualificado e, conseqüentemente, leva a um tratamento mais adequado, conforme já foi visto ao se falar no estadiamento da DRC.

O fato de ser uma doença familiar hereditária e da incidência em diversas raças consideradas populares, principalmente para fins de comercialização, torna ainda mais importante o diagnóstico precoce, para que criadores e canis não utilizem animais doentes para procriação. Essa providência torna mais difícil a aparição da displasia renal em futuros filhotes.

Após os estudos de diferentes autores, foi possível verificar que os tratamentos disponíveis são focados na doença renal crônica em si. A displasia renal, por ser uma anomalia verificada apenas quando há algum sintoma aparente no animal, já terá evoluído para um quadro de doença renal crônica. Portanto, não há um tratamento especificamente para a displasia renal, visto que não há um tratamento de cura. Infelizmente, é uma doença irreversível, para a qual somente se pode proporcionar ao animal um prolongamento de sua expectativa de vida com certo conforto.

Percebeu-se haver uma quantidade ainda insuficiente de material acadêmico publicado para se obter opiniões consensuais a respeito da displasia renal em cães. Esta é, portanto, uma limitação encontrada na concepção deste trabalho e, dessa forma, reside aí a oportunidade de pesquisas futuras. Quanto mais estudiosos se interessarem e publicarem material a respeito da displasia renal, assim como de outras anomalias semelhantes, maior será o enriquecimento da base de dados para a compreensão do corpo animal, e maiores serão as possibilidades de diagnóstico e tratamento eficazes e condizentes com cada caso clínico.

REFERÊNCIAS

- BABICSAK, V.R. *et al.* Contribuição da ultrassonografia para o diagnóstico da displasia renal em cães. **Veterinária e Zootecnia**, São Paulo, v. 19, n. 2, p. 181-185, 2012. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/141254>>. Acesso em: 10 set. 2018.
- BOVEE, K. C. Renal Dysplasia in Shih Tzu Dogs. *In: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION WORLD CONGRESS PROCEEDINGS*, 28, Bangkok. **Anais...** 2003. Disponível em: <<https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pId=8768&meta=Generic&id=3850168>>. Acesso em: 15 nov. 2018.
- BROWN, S. Physiology of the kidneys. *In: BARTGES, Joe; POLZIN, David J.* (Ed.). **Nephrology and urology of small animals**. Iowa: Weley Blackwell, 2011. Cap. 2. p. 10-12.
- BRUDER, Marc C. *et al.* Renal dysplasia in beagle dogs: four cases. **Toxicologic Pathology**, [S.l.], v. 38, p. 1051-1057, 2010.
- CARVALHO, A.P.M.; SALAVESSA, C.M.; SILVEIRA, L.S. Ultrasonografia e histopatologia renal em cães. **Arquivos brasileiros de Medicina Veterinária e zootecnia**, Belo Horizonte, v. 62, n. 4, p. 1015-1017, 2010.
- CARVALHO, C.F. Ultrassom doppler renal. *In: _____*. **Ultrasonografia Doppler em pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2009. Cap. 8. p. 71-77.
- CHEW, D. J.; DIBARTOLA, S. P.; SCHENCK, P. A. **Urologia e nefrologia do cão e do gato**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. Cap 6. p. 197-216.
- CHO, J.-H. *et al.* Clinical and histopatgological findings of renal dysplasia in a miniature Poodle dog. **Pakislán Veterinary Journal**, [S.l.], v. 35, n. 3, p. 394-396, 2015.
- FEENEY, D.A.; JOHNSTON, G. R. Rins e ureteres. *In: THRALL, Donald. E.* (Ed.). **Diagnóstico de radiologia veterinária**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. Cap. 40. p. 693-698.
- GOMES, V. R. *et al.* Aspectos clínicos, ultrasonográficos e anatomopatológicos da displasia renal em Lhasa Apso com nefropatia juvenil e progressiva. **Revista científica de Medicina Veterinária: pequenos animais e animais de estimação**, São Paulo, v. 12, n. 40, p. 168-173, 2014. Disponível em: <<http://medvep1.hospedagemdesites.ws/wpcontent/uploads/2015/07/Mv-40-05.pdf>>. Acesso em: 15 set. 2018.
- GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. **Introdução a bioquímica clínica veterinária**. 3. ed. Porto Alegre: UFRGS, 2017.
- GUIMARÃES *et al.* Achados patológicos em caninos com displasia renal no sul do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Porto Alegre, v. 34, n. 12, p. 1227-1230, dez. 2014.

HENRY, G.A.; HECHT, S. Ultrasonography of the urinary tract. *In*: BARTGES, Joe; POLZIN, David J. (Ed.). **Nephrology and urology of small animals**. Iowa: Weley Blackwell, 2011. Cap. 16. p. 131-132.

HÜNNING, P.S. *et al.* Displasia renal em um cão. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 37, n. 1, p. 73-77, 2009. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/actavet/371/art815.pdf>>. Acesso em: 10 set. 2018.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. About Iris. c2016a. Disponível em: <<http://iris-kidney.com/about/index.html>>. Acesso em: 15 nov. 2018.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETYa. Como diagnosticar, estadiar e tratar a doença renal crônica em cães. Disponível em: <<https://www.idexx.eu/globalassets/documents/country-specific/brasil/idexx-lab-cartaz-iris-dog---brasil.pdf>>. Acesso em: 15 nov. 2018.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETYb. Diagnosing, staging, and treating chronic kidney disease in dogs and cats. Disponível em: <https://idexxcom-live-b02da1e51e754c9cb292133b-9c56c33.aldryn-media.com/filer_public/c9/28/c928a58f-7001-4131-a639-6b928480b8a2/iris_pocket_guide_1_single_pages_002.pdf>. Acesso em: 15 nov. 2018.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. Iris staging of CKD. c2016b. Disponível em: <<http://www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html>>. Acesso em: 15 nov. 2018.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. Iris treatment recommendations for CKD. c2016c. Disponível em: <<http://www.iris-kidney.com/guidelines/recommendations.html>>. Acesso em: 15 nov. 2018.

K. JUNIOR, J.R.; PAPA, P.C. O Abdômen do Cão e do Gato. *In*: DYCE, K.M.; SACK, W.O.; WENSING, C.J.G. **Tratado de anatomia veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 1996. Cap. 14. p. 889-901.

KLEIN, Bradley. G. Filtração glomerular. *In*: _____. **Cunningham**: tratado de fisiologia veterinária. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. Cap. 41. p. 161-163.

KOGIKA, Márcia Mary; WAKI, M.F.; MARTORELLI, C. R. Doença Renal Crônica. *In*: JERICÓ, Márcia Marques; KOGIKA, Márcia Mery; ANDRADE NETO, João Pedro. **Tratado de medicina de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2015. Cap. 159. p. 4194-4196.

LEES, G. E. Congenial kidney diseases. *In*: BARTGES, Joe; POLZIN, David J. (Ed.). **Nephrology and urology of small animals**. Iowa: Weley Blackwell, 2011. Cap. 56. p. 568-574.

LIMA, S. R. *et al.* Displasia renal em cães: estudo retrospectivo (2008-2013). **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 45, supl. 1, 2017. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10183/173467>>. Acesso em: 23 out. 2018.

MARTORELLI, C. R. Doença Renal Familiar em Cães e Gatos. *In: JERICÓ, Márcia Marques; KOGIKA, Márcia Mery; ANDRADE NETO, João Pedro. Tratado de medicina de cães e gatos.* Rio de Janeiro: Roca, 2015. Cap. 163. p. 4323-4381.

MEUTEN, D. Avaliação e interpretação laboratorial do sistema urinário. *In: THRALL, Mary Anna et al. Hematologia e bioquímica: clínica veterinária.* 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. Cap. 23. p. 689-694.

MORITA *et al.* Renal dysplasia with unilateral renal agenesis in a dog. **Journal Comp Path**, [S.l.], v. 133, p. 64-67, 2005.

NABITY, M. B. Traditional renal biomarkers and new approaches to diagnostics. **Toxicologic pathology**, [S.l.], v. 20, n. 10, p. 1-3, 2018.

NELSON, Richard W.; COUTO, C. Guillermo. Testes diagnósticos para o sistema urinário. *In:_____.* **Medicina interna de pequenos animais.** 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. Cap 42. p. 1859-1869.

QUIMBY, J. M. Searching for biomarkers in feline chronic kidney disease: a new frontier. **The Veterinary Journal**, [S.l.], v. 206, n. 1, p. 3-4, oct. 2015.

RELFORD, R.; ROBERTSON, J.; CLEMENTS, C. Symmetric dimethylarginine: improving the diagnosis and staging of chronic kidney disease in small animals, **Vet. Clin. Small Anim**, [S.l.], v. 46, p. 941-960, 2016.

ROSENFELD, A.J.; DIAL, S. M. **Clinical pathology: for the veterinary team.** Nova Jersey: Wiley-Blackwell, 2010.

SIEMS, J. Ultra-som diagnóstico. *In: HAN, C. M.; HURD, C.D. Diagnóstico por imagem para a prática veterinária.* 3ª ed. São Paulo: Roca, cap 15, p. 2007.

SILVA *et al.* Avaliação hematológica, bioquímica e urinária de cães com alterações renais ao exame ultrasonográfico. **Revista investigação: Medicina Veterinária**, São Paulo, v. 14, n. 2, p. 40-44, 2015.

TAKAHIRA, R.K. Exame de Urina. *In: JERICÓ, Márcia Marques; KOGIKA, Márcia Mery; ANDRADE NETO, João Pedro. Tratado de medicina de cães e gatos.* Rio de Janeiro: Roca, 2015. Cap. 157. p. 4066-4069.

TILLEY, L. P.; SMITH JUNIOR, F. W. K. **Consulta veterinária em 5 minutos: espécies canina e felina.** 5. ed. Barueri: Manole, p. 427, 2015.

THRALL, Mary Anna. Classificação da abordagem diagnóstica da anemia. *In:_____.* *et al.* **Hematologia e bioquímica: clínica veterinária.** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. Cap. 6. p. 170-174.

THRALL, Mary Anna. Anemia não regenerativa. *In:_____.* *et al.* **Hematologia e bioquímica: clínica veterinária.** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. Cap. 7. p. 180-186.

VOLKWEIS *et al.* Displasia renal em cão da raça Rotweiller. **Arquivos brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 64, n. 6, p. 1511-1514, 2012.

WANG, I.C. *et al.* Neutrophil gelatinase-Associated Lipoalin in cats with naturally occurring chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [S.l.], v. 31, p. 102-108, 2017.