

## Cistatina C sérica em cães criticamente enfermos em UTI<sup>1</sup>

Eliana M. Souza<sup>2\*</sup>, Marcio H.L. Arndt<sup>3</sup>, Mardelene G. Gomes<sup>4</sup>, Adriane P. Costa Val<sup>5</sup>  
e Fabiola O. Paes Leme<sup>5</sup>

**ABSTRACT.-** Souza E.M., Arndt M.H.L., Gomes M.G., Costa Val. A.P. & Paes Leme F.O. 2018. [Cystatin C in critically ill dogs at UTI.] Cistatina C sérica em cães criticamente enfermos em UTI. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 38(10):1981-1988. Hospital Veterinário, Escola de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Antônio Carlos 6627, Cx. Postal 567, Belo Horizonte, MG 31270-901, Brazil. E-mail: [elimatias@yahoo.com.br](mailto:elimatias@yahoo.com.br)

Acute kidney injury (AKI) is a complex syndrome, associated with unfavorable progression, especially in dogs in the intensive care unit (ICU), and presents high morbidity and mortality. The diagnosis of AKI requires a combination of laboratory tests, such as serum creatinine and urea, considered to be poorly sensitive and specific for the early detection of discrete degrees during loss of renal function. The biomarker cystatin C is considered superior because it has a better correlation with the glomerular filtration rate. However, there are few studies that demonstrate the utility of cystatin C in dogs in ICU. The objective of this study was to compare cystatin C to creatinine serum level to detect early stage of AKI in dogs in an intensive care. Measurements of these analytes were performed at the time of admission, 24 and 48 hours after. Serum cystatin C presented higher concentrations in 78.6% while serum creatinine elevated in only 28.5% of the dogs. The results demonstrated that cystatin C can be used for the early detection of acute kidney injury in dogs in ICUs because of its greater sensitivity compared to traditional markers.

INDEX TERMS: Cystatin C, UTI, acute kidney injury, creatinine, dogs, clinics.

**RESUMO.-** A lesão renal aguda (IRA) é uma síndrome complexa, associada à progressão desfavorável, especialmente em cães na unidade de terapia intensiva (UTI) e apresenta alta morbidade e mortalidade. O diagnóstico de IRA requer combinação de testes laboratoriais, como a creatinina sérica e ureia, considerados pouco sensíveis e específicos para a detecção precoce de graus discretos durante a perda de função renal. O biomarcador cistatina C é considerado superior por apresentar uma melhor correlação com a taxa de filtração glomerular. No entanto, existem poucos estudos que demonstram a utilidade da cistatina C em cães na UTI.

O objetivo deste estudo foi comparar a cistatina C com o nível sérico de creatinina para detectar o estágio inicial da IRA em cães em terapia intensiva. As dosagens desses analitos foram realizadas no momento da admissão, 24 e 48 horas após. A cistatina C apresentou concentrações mais elevadas em 78,6%, enquanto a creatinina sérica aumentou apenas em 28,5% dos cães. Os resultados demonstraram que a cistatina C pode ser utilizada para a detecção precoce de lesão renal aguda em cães de UTIs devido à sua maior sensibilidade em relação aos marcadores tradicionais.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Cistatina C, UTI, lesão renal aguda, creatinina, caninos, clínica.

### INTRODUÇÃO

A injúria renal aguda (IRA) é uma doença multifatorial, extremamente frequente em unidades de terapia intensiva (UTI), que complica várias condições clínico-cirúrgicas, além de estar associada à elevada taxa de morbimortalidade (Costa et al. 2003, Nunes et al. 2010, Mehta et al. 2011, Harison et al. 2012, Mugford et al. 2013). Entretanto, seus efeitos podem ser minimizados quando diagnosticada e

<sup>1</sup> Recebido em 23 de novembro de 2017.

Aceito para publicação em 26 de janeiro de 2018.

<sup>2</sup> Hospital Veterinário, Escola de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Av. Antônio Carlos 6627, Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG 31270-901, Brasil. \*Autor para correspondência: [elimatias@yahoo.com.br](mailto:elimatias@yahoo.com.br)

<sup>3</sup> Enzytec Biotechnology, Rua Orozimbo Nonato 595, Belo Horizonte, MG 31260-230.

<sup>4</sup> Faculdade Pitágoras, Av. Raja Gabáglia 1306, Morro das Pedras, Belo Horizonte, MG 30160-041.

<sup>5</sup> Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinárias, UFMG, Av. Antônio Carlos 6627, Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG 31270-901.

tratada precoce e adequadamente. A medida da taxa de filtração glomerular (TFG) é considerada “teste ouro” para avaliar a função renal, entretanto, é um método trabalhoso e de difícil execução nesse cenário clínico (Linnetz & Graves 2010, Gabriel et al. 2011, Silva & Brune 2011). Classicamente, os biomarcadores utilizados para o diagnóstico de IRA, ureia e creatinina séricas, são marcadores funcionais e não refletem diretamente a lesão celular sendo, portanto, considerados pouco sensíveis e inespecíficos para detecção de perda discreta da função renal, o que limita a intervenção adequada em tempo hábil (Bellomo et al. 2004, Lees 2004, Grauer 2005, Bagshaw & Gibney 2008, Bennett & Devarajan 2011, Lunn 2011, Martensson et al. 2012, Palm & Davis 2012).

A inabilidade clínica caracterizada pela ausência de métodos diagnósticos capazes de sinalizar a instalação da IRA têm estimulado esforços para identificar e implantar o uso de marcadores mais sensíveis (Bellomo et al. 2004, Coca et al. 2008, Bagshaw & Gibney 2008). Neste contexto, nos últimos anos, vários biomarcadores têm sido estudados, dentre estes, se destaca a cistatina C, uma proteína de baixo peso molecular que apresenta melhor correlação com a taxa de filtração glomerular (TFG) e com desempenho superior à creatinina sérica, além de ser menos influenciada por fatores extra-renais. Portanto, apresenta-se como candidato promissor para conceituar e definir a lesão renal aguda em substituição ou adição aos parâmetros atualmente utilizados (Miyagawa et al. 2009, Shoukath & Patil 2014, Cortellini et al. 2015).

O objetivo desse estudo foi avaliar o desempenho da cistatina C sérica comparando-a com a creatinina sérica para diagnóstico precoce de injúria renal aguda em cães criticamente enfermos internados na UTI.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 28 cães de diferentes sexos, idades e raças, criticamente enfermos admitidos na UTI do Hospital Veterinário (HV) da UFMG, no período de janeiro a junho de 2016. Os animais apresentaram valores séricos de creatinina inferior a 1,6mg/dl. Animais azotêmicos, creatinina sérica > 1,6mg/dl, ou portadores de doença renal crônica (DRC) na admissão na UTI foram excluídos deste trabalho.

Este projeto foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Minas Gerais, sob o protocolo nº 56/2015.

**Avaliação laboratorial.** O valor de referência para cistatina C utilizado foi de 0,57 a 1,29mg/L, obtido após análise sérica em 19 animais clinicamente hígidos, atendidos no Hospital Veterinário, sem alterações laboratoriais compatíveis com disfunção renal e com valores séricos de creatinina dentro da normalidade (0,5 a 1,6mg/dl), de acordo com a literatura. Tais valores foram tidos como intervalo de referência para este estudo. A cistatina C sérica foi medida utilizando o método imunoturbidimétrico (Cistatina C turbiquet Plus Labtest®), calibrado com cistatina C canina purificada (Cystatin C Canine E. coli; RD472009100, BioVendor Researchs and Diagnostic products). Todas as análises foram realizadas no aparelho COBAS MIRA PLUS (Roche®) alocado no Laboratório de Patologia Clínica do HV/UFMG.

Realizou-se a monitoração diária da função renal nos animais, através dos valores séricos de creatinina e cistatina C, acompanhados durante no mínimo 48 horas totalizando quatro coletas (admissão, 24, 48 e 72 horas). Todas as coletas de sangue foram realizadas com o animal em jejum de, no mínimo 8 horas. O primeiro valor obtido

quando na entrada do UTI foi considerado valor basal de cada paciente. A concentração da creatinina sérica foi considerada o “padrão ouro” para caracterização da função renal normal (<1,6mg/dl) ou alterada (>1,6mg/dl) e para orientar a análise do comportamento da cistatina C canina. A injúria renal aguda (IRA) foi definida como aumento de creatinina sérica >1,6mg/dl e de cistatina C >1,29mg/L, em análise pontual, critério este mais utilizado na rotina clínica.

**Análise estatística.** As variáveis quantitativas foram descritas através dos valores mínimos e máximos, do cálculo das médias, desvio-padrão(s) e mediana. A distribuição de normalidade foi verificada pelo teste Lilliefors e de homocedasticidade pelo teste de Bartlett. As variáveis qualitativas foram apresentadas em frequências absolutas e relativas. Foi utilizado o teste de Kruskal Wallis para comparação das médias entre os grupos, quando os dados se mantiveram não paramétricos. A análise de distribuição das características individuais (sexo, raça e idade) foi efetuada com o teste não paramétrico de Qui-quadrado. A análise entre as variáveis quantitativas avaliadas no estudo foi realizada através do coeficiente de correlação linear de Spearman e de Pearson. O nível de significância considerado para os testes foi de 5%.

A análise estatística foi realizada utilizando-se os programas SAS e SISVAR, para as variáveis não paramétricas foi utilizado o Action\_R (programado em linguagem R) usando o teste de Friedman.

## RESULTADOS

Dentre os 28 animais, foram avaliados 12 (42,9%) machos e 16 (57,1%) fêmeas, com idade média de 7,9±4,14 anos (variação de 2 a 16 anos). Os cães pesavam em média 12,57 ±11,07 (2 a 40) kg.

As avaliações laboratoriais constaram de dosagens de creatinina e de cistatina C séricas, sendo que a primeira foi considerada como o padrão ouro para diagnóstico de injúria renal aguda. O Quadro 1 resume os resultados obtidos. Entre os animais admitidos na UTI, as médias observadas foram de 1,04±0,65mg/dl e 1,28±0,35mg/L para creatinina e cistatina C, respectivamente.

Após estabelecer os valores de referência de cistatina C sérica em cães hígidos, foram avaliados 28 cães gravemente enfermos internados na UTI do Hospital Veterinário/UFMG, durante os meses de janeiro a junho de 2016. Embora tenha havido variação discreta dos valores séricos de ambos os analitos, não houve diferença significativa, quando se comparou a média dos quatro tempos analisados (Quadro 1). Contudo a análise dos valores individuais comparadas ao intervalo de referência demonstrou elevação precoce, indicando alteração da função renal. Esse comportamento foi diferente entre os dois biomarcadores (Quadro 2).

Para comparar o desempenho dos biomarcadores no monitoramento longitudinal da lesão renal, consideraram-se apenas os cães que apresentavam dosagens nos três primeiros tempos avaliados.

A creatinina sérica diagnosticou 8 animais (28,5%) como portadores de IRA enquanto a cistatina C evidenciou 22 animais (78,6%). A análise da creatinina não foi eficiente para diagnosticar lesão renal em nenhum animal no tempo inicial (admissão na UTI), enquanto a avaliação da cistatina C apontou para injúria renal em 32,1% (9/28) dos animais. Após 48 horas, houve azotemia discreta em 25% (7/28) evidenciada pela creatinina e, em 47,4% (9/19) evidenciada pela cistatina C. Finalmente, no tempo de 72h, foram avaliados apenas 16 animais e, neste tempo, observou-se que a creatinina

**Quadro 1. Concentrações médias e desvios padrão nos tempos 24, 48 e 72h de creatinina e cistatina C séricas em cães durante a permanência na UTI do HV-UFGM**

Tempo (h)	Creatinina (mg/dl)	Cistatina C (mg/L)	n
24	0,96±0,37 <sup>Aa</sup>	1,21±0,21 <sup>Aa</sup>	28
48	1,23±0,86 <sup>Aa</sup>	1,37±0,49 <sup>Aa</sup>	28
72	0,89±0,59 <sup>Aa</sup>	1,25±0,26 <sup>Aa</sup>	16

<sup>Aa</sup> Para letras maiúsculas iguais na mesma coluna e letras minúsculas iguais na mesma linha, não há diferença estatística significativa (p>0,05).

**Quadro 2. Concentração de cistatina C e creatinina séricas individuais em cães às 24, 48 e 72 horas após admissão na UTI do HV-UFGM**

Canino	Cistatina C (mg/L)*			Creatinina (mg/dl)*		
	Tempo (horas)			Tempo (horas)		
	24	48	72	24	48	72
1	1,27	<b>1,32</b>	-	1,08	1,20	-
2	1,23	1,28	1,04	1,11	1,44	0,72
3	0,95	0,99	0,92	0,79	0,71	0,51
4	<b>1,51</b>	0,96	1,03	0,41	0,96	0,6
5	1,11	1,29	<b>1,33</b>	0,54	0,94	<b>1,82</b>
6	<b>1,42</b>	1,28	1,24	1,20	0,75	0,77
7	1,19	1,09	1,20	1,18	0,81	0,90
8	<b>1,42</b>	<b>1,48</b>	-	1,43	1,52	-
9	<b>1,38</b>	<b>1,71</b>	<b>1,46</b>	1,09	<b>2,41</b>	1,60
10	<b>1,60</b>	1,28	-	0,89	0,98	-
11	1,10	<b>3,61</b>	0,71	0,56	0,12	0,25
12	0,84	0,80	<b>1,33</b>	0,94	0,51	0,83
13	<b>1,52</b>	<b>1,69</b>	<b>1,85</b>	1,40	<b>2,06</b>	<b>1,98</b>
14	1,19	<b>1,37</b>	<b>1,42</b>	0,57	0,58	0,94
15	1,16	<b>1,30</b>	-	0,29	1,09	-
16	<b>1,40</b>	<b>1,34</b>	-	1,35	<b>1,70</b>	-
17	1,18	1,28	-	0,55	0,98	-
18	<b>1,33</b>	<b>1,43</b>	-	1,57	<b>3,38</b>	-
19	1,10	1,24	-	1,05	0,71	-
20	<b>1,39</b>	<b>1,42</b>	-	1,44	<b>1,93</b>	-
21	0,98	<b>1,35</b>	1,10	0,55	0,13	0,45
22	1,11	1,27	<b>1,32</b>	0,61	0,25	0,20
23	1,24	1,22	-	1,38	0,94	-
24	1,22	<b>1,31</b>	-	1,28	1,40	-
25	1,28	<b>1,40</b>	-	1,38	<b>1,77</b>	-
26	0,98	<b>1,38</b>	<b>1,45</b>	0,65	0,45	0,35
27	0,75	0,77	<b>1,39</b>	0,89	1,04	0,46
2	0,95	<b>1,55</b>	<b>1,35</b>	0,59	<b>3,60</b>	<b>1,7</b>

\* Valores de referência: creatinina sérica <1,6mg/dl e cistatina C sérica <1,29mg/L; - Indica não mensuração.

detectou um e a cistatina C quatro novos casos entre os onze cães que ainda permaneciam sem lesão renal. A elevação da cistatina C foi progressiva e associada à gravidade da lesão renal evidenciada pela creatinina sérica (Quadro 2 e 3).

**Quadro 3. Percentual de detecção de injúria renal aguda pelos biomarcadores, creatinina e cistatina C séricas, em cães admitidos na UTI do HV/UFGM**

Referência	Creatinina		Cistatina C	
Normal*	71,4%	(20/28)	21,4%	(6/28)
Aumentada	28,5%	(8/28)	78,6%	(22/28)
24 horas	0,0%	(0/28)	32,1%	(9/28)
48 horas	25,0%	(7/28)	47,4%	(9/19)
72 horas	4,7%	(1/21)	40,0%	(4/10)

\* Valores normais de creatinina ≤1,6 mg/dl e de cistatina C <1,29 mg/L.

## DISCUSSÃO

As condições clínicas dos animais criticamente enfermos e hemodinamicamente instáveis enfatizam a necessidade de utilização de métodos auxiliares de diagnóstico precoces, uma vez que nestes pacientes existe a necessidade de exames rápidos que auxiliem na conduta clínica (Bagshaw & Gibney 2008, Byrne & Hwang 2011, Alves et al. 2012)

A metodologia utilizada neste estudo permitiu a observação de diferenças do desempenho entre os biomarcadores avaliados. O monitoramento longitudinal da cistatina C comparada à creatinina em cães criticamente enfermos não foi descrito anteriormente na literatura. Porém, a avaliação pontual da cistatina C em animais com doença renal crônica (DRC) apresenta relatos (Antognoni et al. 2007, Miyagawa et al. 2009).

Diversos estudos em medicina têm sugerido que a cistatina C como marcador de disfunção renal superior à creatinina sérica (Martinez & Simon 2003, Magro 2007, García Acuña et al. 2009, Alcivar et al. 2010, Nejat et al. 2010, Gabriel et al. 2011, Foster et al. 2013, Shoukath & Patil 2014). Outros, entretanto, não evidenciaram diferenças significativas entre os dois (Krieser et al. 2002, Medeiros 2007, Neri 2007, Perianayagam et al. 2009, Spahillari et al. 2012, Hamed et al. 2013). Em veterinária, os estudos também apresentam resultados diversos e poucos avaliaram cães com IRA, fato que sinaliza a necessidade de trabalhos adicionais para avaliar o desempenho, limitações e situações nas quais a dosagem da cistatina C realmente é indicada (Almy et al. 2002, Braun et al. 2002, Antognoni et al. 2005, Scally et al. 2006, Wehner et al. 2008, Miyagawa et al. 2010, Monti et al. 2012, Waki 2013, Rodrigues 2016).

Nesse estudo utilizou-se o ensaio imunoturbidimétrico humano, devidamente calibrado com a cistatina C canina purificada (Cystatin C Canine E. coli; RD472009100; 0,1mg) com a finalidade de se certificar a acurácia desta técnica (Oliveira & Mendes 2010, Killeen et al. 2014). Esse cuidado está referendado por Almy et al. (2002) e Miyagawa et al. (2009) que consideraram desvantagem a não utilização da cistatina C canina na recuperação analítica do método. Todos os procedimentos de validação da técnica seguiram os protocolos da ANVISA (2003) e INMETRO (2007), atendendo às normas estabelecidas.

De acordo com a literatura cães hígidos podem apresentar valores de referência entre 0,18-1,60mg/L de cistatina C pelo método imunoturbidimétrico (Jensen et al. 2001, Almy et al. 2002, Braun et al. 2002, Pagitz et al. 2007, Wehner et al. 2008, Monti et al. 2012). Nesse estudo, os valores obtidos foram semelhantes aos supracitados, diferença mínimas podem

ser justificados pela utilização de diferentes *kits* entre os estudos. A concentração de cistatina C em cães hígidos variou de 0,63 a 1,19mg/L (média de 0,93 e desvio padrão de  $\pm 0,18$ ). O quintil 0,025 e 0,0975 (determinado como  $\text{media} \pm 2 \text{SD}$ ) foi de 0,57mg/L e 1,29mg/L, respectivamente, indicando, portanto, este intervalo como referência para cães hígidos.

Uma das principais características de um biomarcador é que sofra pouca influência de fatores extra renais. Nesse sentido, neste estudo, observou-se que não houve correlação entre sexo, idade, peso com as concentrações medidas de cistatina C nos cães do grupo controle. Portanto, pode-se utilizar faixa única de referência independente destas variáveis. Esses resultados são observados em humanos (Martinez & Simon 2003, Grubb 2011), assim como em cães (Braun et al. 2002, Wehner et al. 2008, Miyagawa et al. 2009). Esses dados indicam nítida vantagem deste biomarcador quando comparado a creatinina, que é fortemente influenciada pelos fatores mencionados (Lees 2004, Grauer 2005, Heine & Lefebvre 2007, Lefebvre 2011).

As características clínicas dos pacientes apresentaram similaridade com as da amostra avaliada por Lee et al. (2011) no cenário de terapia intensiva. Ambos os estudos demonstram a inexistência de relação entre as características individuais (sexo, idade, raça) e o desenvolvimento de injúria renal aguda.

A maioria dos cães (67,8%), utilizados nesse estudo, era jovem e adulta (<10 anos). Entretanto, de acordo com a literatura, idade avançada é um fator de risco para o desenvolvimento de IRA, pois agrava doenças pré-existentes e desencadeia novas patologias devido ao emprego de fármacos com potencial risco para nefro toxicidade (Nunes et al. 2010, Ross 2011, Wang et al. 2014). Sendo assim, alterações estruturais e funcionais nos rins, associadas a doenças crônicas, tornam os idosos mais susceptíveis a lesão renal (Grauer 2005, Nunes et al. 2010, Ross 2011, Mugford et al. 2013). Acredita-se que esse achado esteja associado ao perfil dos animais avaliados, que apresentaram estado clínico crítico, cujas comorbidades, tais como doenças infecciosas, pós-cirúrgicos complicados, causas iatrogênicas e sepse foram consideradas predisponentes para o desenvolvimento de IRA.

Portanto, atenção especial deve ser dada ao desenvolvimento de IRA durante hospitalização, quando vários procedimentos executados são potencialmente lesivos ao rim (Garcia et al. 2005, Armitage & Tomson 2007, Harison et al. 2012, Santos & Marinho 2013, Cortellini et al. 2015). Os animais neste estudo tiveram como diagnóstico primário pós-cirúrgicos complicados (28,6%), piometra (14,2%), cetoacidose diabética (10,7%), hemoparasitose (10,7%), encefalite (10,7%), intoxicação por anti-inflamatórios não esteroides (7,1%), discoespondilite (3,6%), leishmaniose (3,6%), pancreatite (3,6%), doença periodontal (3,6%) e insuficiência cardíaca congestiva (3,6%). Outra observação foi a ocorrência de complicações clínicas importantes durante sua permanência na UTI, como sepse (53,6%) peritonite (33,3%), hipotensão (33,3%), e hipoxemia (7,4%). Dados etiológicos estes, em conformidade com a literatura consultada, a qual enfatiza que a IRA na UTI é de origem multifatorial, associada a outras comorbidades e complicações (Costa et al. 2003, Kenney et al. 2010, Thoen & Kerl 2011, Mugford et al. 2013, Cortellini et al. 2015).

Não houve diferença significativa entre os valores de creatinina sérica no momento da admissão nem entre os diferentes períodos de tempo analisados (Quadro 1). Este

fato provavelmente, se deve às características clínicas da população avaliada, na qual os animais eram pacientes não azotêmicos na admissão e apresentaram azotemia moderada durante a permanência na UTI (Quadro 2).

Neste estudo, observou-se que 28,6% (8/28) dos animais avaliados desenvolveram IRA, segundo o critério adotado (creatinina sérica >1,6mg/dl), durante o período avaliado. A baixa incidência de IRA evidenciada pela creatinina se deve a baixa sensibilidade deste analito (Bellomo et al., 2004, Segev 2012). Esse parâmetro permitiu identificar o desenvolvimento da IRA somente a partir de 48 horas de avaliação (Quadro 3), demonstrando que existe evolução dissociada entre decréscimo de TFG e valores séricos de creatinina (Lefebvre 2011). Neste contexto, ao utilizarmos somente este analito como forma de diagnóstico de IRA observou que, embora os animais avaliados estivessem em estado grave e com risco elevado de lesão, apresentaram baixa prevalência desta afecção. Dados sobre a prevalência de IRA em cães são escassos em veterinária e a incidência depende do critério utilizado. Entretanto espera-se maior prevalência em pacientes graves (Griffiths & Kanagasundaram 2011, Okamoto et al. 2012, Santos & Marinho 2013), como descrito por Segev et al. (2015) que avaliaram cães com insolação e observaram a ocorrência de IRA em 63% deles. Outros estudos analisando IRA em pacientes graves relatam incidência entre 12 e 14% (Kenney et al. 2010, Thoen & Kerl 2011, Cortellini et al. 2015), utilizando critérios diferentes para o diagnóstico.

Essa controvérsia entre os estudos pode ser justificada pela baixa sensibilidade da creatinina sérica para evidenciar graus leves de lesão renal, o que dificulta a utilização de ações preventivas e de tratamento, prejudicando a evolução e prognóstico dos pacientes (Braun et al. 2003, Bellomo et al. 2004, Lees 2004, Nguyen & Devarajan 2008, Harison et al. 2012). Como observado neste estudo e também descrito pela literatura, aumentos nos valores de creatinina, só ocorreram a partir de 48 horas após a admissão, portanto, no tempo de detecção da lesão renal, utilizando este biomarcador, é possível que já tenha ocorrido perda significativa da função renal, o que reduz a eficiência da intervenção terapêutica para corrigi-la. Tradicionalmente o melhor parâmetro para a avaliação de função renal é a medida da TFG, a qual avalia a capacidade de filtração, a habilidade de excreção e relaciona-se diretamente com o parênquima renal funcional. Contudo, sua mensuração envolve técnicas trabalhosas, dispendiosas e morosas e, por isso tem sido pouco utilizada na prática clínica e, principalmente, no cenário da terapia intensiva, onde a função renal tende a alterar rapidamente (Sodre et al. 2007, Linnetz & Graves 2010, Bastos & Kirsztajn 2011, Von Hendy-Willson & Pressler 2011, Pressler 2013). Neste estudo a TFG não pode ser realizada devido às condições instáveis dos pacientes e à sobrecarga hídrica instituída no tratamento, os quais afetam os valores da TFG, independentemente da função renal (Miyagawa et al. 2010, Von Hendy-Willson & Pressler 2011).

Diferentemente da creatinina, os valores séricos de cistatina C foram significativamente maiores nos animais da UTI. Vale ressaltar que a análise entre os diferentes tempos não demonstrou diferença significativa (Quadro 1). Nesse sentido, observou-se que a cistatina C detectou 78,6% (22/28) de cães com IRA enquanto a creatinina apontou apenas 28,5% (8/28) de ocorrência de IRA (Quadros 2 e 3). Esses dados indicam

maior sensibilidade da cistatina C na identificação dos pacientes acometidos com IRA e estão em conformidade com estudos anteriores (Pasa et al. 2008, Sasaki et al. 2014, Shoukath & Patil 2014, Choi et al. 2017) e que enfatizam a baixa sensibilidade da creatinina sérica no diagnóstico precoce de lesão renal (Braun et al. 2003, Grauer 2005, Brown et al. 2015). Devido a isto, alguns estudos sinalizam a necessidade de mudanças na utilização dos valores de referência da creatinina sérica e propõem o monitoramento longitudinal deste analito com a finalidade de classificar e estadiar os diferentes graus de lesão renal (Dalton 2011, Segev 2012, IRIS 2013).

A cistatina C também se revelou superior na precocidade da detecção. Foram detectados nove animais nas primeiras 24, nove em 48 horas e quatro animais com lesão renal aguda em 72 horas de observação. Em contrapartida, a creatinina detectou menor número e mais tardiamente, sendo sete casos às 48 horas e um após 72 horas, quando analisou-se o valor pontual acima de 1,6mg/dL. Sendo assim a cistatina C apresentou um comportamento diferenciado, demonstrando maior precocidade e sensibilidade para detectar diminuições discretas da TFG e melhor poder discriminatório na predição de IRA, principalmente quando mensurada na admissão à UTI. Os dados indicam também maior acurácia no monitoramento individual, uma vez que, independentemente do tempo analisado, resultou em maior número de casos detectados (Quadro 3).

Esses dados são importantes, pois de acordo com a literatura a cistatina C apresenta alta especificidade e correlação com a TFG (Miyagawa et al. 2009). Considerando-se isso, discretas alterações devem ser valorizadas, pois podem representar mudanças significativas no quadro clínico e exercerem influência no prognóstico, da mesma forma que Neri (2007) e Grubb (2011) mencionaram em seus estudos. A precocidade e a correlação entre a concentração sérica de cistatina C e TFG foram demonstradas anteriormente em cães com disfunção renal (Jensen et al. 2001, Braun et al. 2002, Wehner et al. 2008, Miyagawa et al. 2009, Pasa et al. 2009, Didem et al. 2015). Kavitha et al. (2011) ao avaliarem cães com suspeita de lesão renal observaram aumento da cistatina C em 35%, e corroboraram sua superioridade comparada à creatinina, dados semelhantes foram encontrados por Choi et al. (2017) ao avaliarem cães cardiopatas. Entretanto, estes estudos fizeram uma avaliação pontual deste biomarcador, não sendo realizado monitoramento longitudinal e em pacientes críticos. Os dados deste estudo corroboram os poucos relatos da literatura, que indicam alta incidência, com taxa variando entre 30 a 60% nos pacientes sob cuidados críticos (Lunn 2011, Cortellini et al. 2015, Segev et al. 2016).

Aumentos de cistatina C indicaram falha renal não evidenciada pela creatinina sérica em avaliação pontual, demonstrando mais uma vez as limitações desta última para o diagnóstico de IRA. Reforçando também que terapias direcionadas para melhora da função renal, devam ser iniciadas, ainda que os valores de creatinina estejam normais, conforme também evidenciado por Segev et al. (2015).

Segundo o critério IRIS (2013) o monitoramento longitudinal da creatinina permite classificar animais com IRA quando acréscimos de 0,3mg/dl ocorrem na evolução de 48 horas. A análise dos dados individuais neste estudo demonstrou aumentos de 0,3mg/dl de creatinina sérica em 12 cães indicando IRA com 48 horas e, mais quatro animais

com 72 horas, totalizando 16 animais portadores de IRA. Por sua vez, a cistatina C diagnosticou 22 animais, iniciando com nove animais já na admissão (Quadro 2).

O presente estudo demonstrou, portanto, o melhor desempenho da cistatina C na detecção de discretas alterações na função renal nos cães em UTI, sendo uma ferramenta diagnóstica promissora, o que facilita a utilização de medidas preventivas e de tratamento, favorecendo a evolução e prognóstico dos animais acometidos (Doi et al. 2011, Monti et al. 2012, Segev et al. 2015). A literatura aponta como restrições do uso da cistatina C, o custo e a disponibilidade dos kits diagnósticos, que dificultariam sua adoção na prática clínica (Krieser et al. 2002, Alcivar et al. 2010). Entretanto, o presente experimento utilizou *kit* comercial (Labtest®) de fácil uso, com leitura em aparelhos disponíveis na maioria dos laboratórios de rotina, fornecendo resultados rápidos e confiáveis.

## CONCLUSÃO

Nas condições em que este estudo foi conduzido, pode-se concluir que a cistatina C sérica aumenta precocemente e indica IRA subclínica, não evidenciada pela creatinina sérica sendo, portanto, mais sensível na detecção precoce de IRA em cães instáveis e criticamente enfermos.

## REFERÊNCIAS

- Alcivar J.V., Puig G.C., Jeani W.L. & Flor M. 2010. Determinacion de cistatin C como marcador de funcion renal en pacientes normo albuminúricos com Diabetes Mellitus tipo 2. *Rev. Med. FCM-UCSG* 16(4):250-256.
- Almy F.S., Christopher M.M., King D.R. & Brown S.A. 2002. Evaluation of cystatin C as an endogenous marker of glomerular filtration rate in dogs. *J. Vet. Int. Med.* 16(1):45-51. <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-1676.2002.tb01605.x>> <PMid:11822803>
- Alves C.M.P., Barros M.C. & Figueiredo P.V.T. 2012. Diferentes abordagens na detecção da disfunção renal em pacientes graves. *Revta Bras. Med.* 10(3):183-189.
- Antognoni M.T., Siepi D., Porciello F. & Fruganti G. 2005. Use of serum cystatin C determination as a marker of renal function in the dog. *Vet. Res. Commun.* 29(Suppl.2):265-267. <<http://dx.doi.org/10.1007/s11259-005-0058-5>> <PMid:16244971>
- Antognoni M.T., Siepi D., Porciello F., Rueca F. & Fruganti G. 2007. Use of serum cystatin C determination as a marker of renal function in the dog. *Vet. Res. Commun.* 31(Supl.1):269-271. <PMid:17682892>
- ANVISA 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos, Resolução 899. Disponível em <<portal.anvisa.gov.br/documents/.../RE.../10773d22-ab7f-473c-ab4e-6827dd5f4d42>> Acesso em 15 jan. 2017.
- Armitage A.J. & Tomson C. 2007. Acute renal failure. *Renal Failure* 3(2):79-84.
- Bagshaw S.M. & Gibney N. 2008. Conventional markers of kidney function. *Critical Care Med.* 36(Suppl.4):152-158. <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318168c613>> <PMid:18382187>
- Bastos M.G. & Kirsztajn G.M. 2011. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *J. Bras. Nefrol.* 33(1):93-108. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002011000100013>> <PMid:21541469>
- Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., Mehta R.L. & Palevsky P. 2004. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care* 8(4):204-212. <<http://dx.doi.org/10.1186/cc2872>> <PMid:15312219>

- Bennett M.R. & Devarajan P. 2011. Characteristics of an ideal biomarker of kidney disease, p.10-30. In: Edelman C. L. (Ed), *Biomarkers in Kidney Disease*. Saunders Elsevier, Amsterdam. <<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-375672-5.10001-5>>
- Braun J., Lefebvre H. & Watson A.D. 2003. Creatinine in the dog: a review. *Vet. Clin. Pathol.* 32(4):162-179. <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-165X.2003.tb00332.x>> <PMid:14655101>
- Braun J.P., Perxachs A., Pechereau D. & Farge F. 2002. Plasma cystatin C in the dog: reference values and variations with renal failure. *Comp. Clin. Pathol.* 11(1):44-49. <<http://dx.doi.org/10.1007/s580-002-8081-2>>
- Brown N., Segev G., Francey T., Kass P. & Cowgill L.D. 2015. Glomerular filtration rate, urine production, and fractional clearance of electrolytes in acute kidney injury in dogs and their association with survival. *J. Vet. Int. Med.* 29(1):28-34. <<http://dx.doi.org/10.1111/jvim.12518>> <PMid:25594609>
- Byrne M.W. & Hwang J.Q. 2011. Ultrasound in the critically ill. *Ultrasound Clin.* 6(2):235-259. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cult.2011.03.003>>
- Choi B.S., Moon H.S., Seo S.H. & Hyun C. 2017. Evaluation of serum cystatin C and symmetric dimethylarginine concentrations in dogs with heart failure from chronic mitral valvular insufficiency. *J. Vet. Med. Sci.* 79(1):41-46. <<http://dx.doi.org/10.1292/jvms.16-0188>> <PMid:27725349>
- Coca S.G., Yalavarthy R., Concato J. & Parikh C.R. 2008. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kid. Int.* 73(9):1008-1016. <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002729>> <PMid:18094679>
- Cortellini S., Pelligand L., Syme H., Chang Y.M. & Adamantos S. 2015. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocain in dogs with sepsis undergoing emergency laparotomy: a prospective case control study. *J. Vet. Int. Med.* 29(6):1595-1602. <<http://dx.doi.org/10.1111/jvim.13638>> <PMid:26415728>
- Costa J.A.C., Vieira-Neto O.M. & Moysés Neto M. 2003. Insuficiência renal aguda. *Medicina, Ribeirão Preto*, 36:307-324.
- Dalton R.N. 2011. Creatinina sérica e taxa de filtração glomerular: percepção e realidade. *J. Bras. Patol. Med. Labor.* 47(11):10-11.
- Didem P., Kerem U., Nuran A., Murat G. & Gulay C. 2015. Assessment of renal function using canine cystatin-c levels in canine babesiosis and ehrlichiosis. *Acta Vet., Belgrade*, 65(1):56-65. <<http://dx.doi.org/10.1515/acve-2015-0004>>
- Doi K., Negishi K., Ishizu T., Katagiri D., Fujita T., Matsubara T., Yahagi N., Sugaya T. & Noiri E. 2011. Evaluation of new acute kidney injury biomarkers in a mixed intensive care unit. *Critical Care* 39(11):2464-2469. <PMid:21705884>
- Foster M.C., Inker L.A., Levey A.S., Selvin E., Eckfeldt J., Juraschek S.P. & Coresh J. 2013. Novel filtration markers as predictors of all cause and cardiovascular mortality in US adults. *Am. J. Kidney Dis.* 62(1):42-51. <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.01.016>> <PMid:23518194>
- Gabriel I.C., Nishida S.K. & Kirsztajn G.M. 2011. Cistatina C sérica uma alternativa pratica para avaliação da função renal. *J. Bras. Nefrol.* 33(2):261-267. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002011000200023>> <PMid:21789445>
- García Acuña J.M., González-Babarro E., Grigorian Shamagian L., Peña-Gil C., Vidal Pérez R., López-Lago A.M., Gutiérrez Feijoó M. & González-Juanatey J.R. 2009. La cistatina C aporta más information que otros parámetros de funcion renal em La estratificacion del riesgo de los pacientes com síndrome coronário agudo. *Revta Esp. Cardiol.* 62(5):510-519. <[http://dx.doi.org/10.1016/S0300-8932\(09\)71031-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-8932(09)71031-0)>
- García T.P.R., Romero M.P., Poletti N.A.A., Cesarino C.B. & Ribeiro R.C.H.M. 2005. Principais motivos de internação do paciente com insuficiência renal aguda na UTI. *Arq. Ciência Saúde* 12(3):146-150.
- Grauer G.F. 2005. Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. *Vet. Clin. N. Am., Small Anim. Pract.* 35(3):581-596. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2004.12.013>> <PMid:15833560>
- Griffiths L. & Kanagasundaram N.S. 2011. Assessment and initial management of acute kidney injury. *Medicine* 37(2):390-398. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2011.04.010>>
- Grubb A. 2011. Cystatin C as biomarker in kidney disease, p.291-305. In: Edelman C. L. (Ed), *Biomarkers in Kidney Disease*. Saunders Elsevier, Amsterdam. <<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-375672-5.10007-6>>
- Hamed H.M., El-Sherbini S.A., Barakat N.A., Farid T.M. & Rasheed E.A. 2013. Serum cystatin C is a poor biomarker for diagnosing acute kidney injury in critically-ill children. *Indian J. Crit. Care Med.* 17(2):92-98. <<http://dx.doi.org/10.4103/0972-5229.114829>> <PMid:23983414>
- Harison E., Langston C., Palma D. & Lamb K. 2012. Acute azotemia as a predictor of mortality in dogs and cats. *J. Vet. Int. Med.* 26(5):1093-1098. <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00985.x>> <PMid:22882549>
- Heine R. & Lefebvre H.P. 2007. Assessment of renal function, p.117-126. In: Elliot J. & Grauer G.F. (Eds), *Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*. 2nd ed. BSAVA, London.
- INMETRO 2007. Orientação sobre validação de métodos de ensaios químicos: DOQ-CGCRE-008. Disponível em <[www.inmetro.gov.br/legislacao/rtac/pdf/RTAC001161.pdf](http://www.inmetro.gov.br/legislacao/rtac/pdf/RTAC001161.pdf)> Acesso em 15 jan. 2017.
- IRIS 2013. Grading of Acute Kidney Injury (AKI) in dogs and cats. Disponível em <[http://www.iris-kidney.com/guidelines/en/staging\\_ckd.shtml](http://www.iris-kidney.com/guidelines/en/staging_ckd.shtml)> Acesso em 5 nov. 2016.
- Jensen A.L., Bomholt M. & Moe L. 2001. Preliminary evaluation of a Particle-enhanced Turbidimetric Immunoassay (PETIA) for the determination of serum cystatin C-like Immunoreactivity in dogs. *Vet. Clin. Pathol.* 30(2):86-90. <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-165X.2001.tb00263.x>> <PMid:12024321>
- Kavitha K., Yathiraj S. & Ramchandra S.G. 2011. Serum cystatin C as a marker for renal dysfunction and its correlation with creatinine and blood urea nitrogen (BUN). *J. Com. Vet. Assoc.* 27(1):15-17.
- Kenney E.M., Rozanski E.A., Rush J.E., DeLaforcade-Buress A.M., Berg J.R., Silverstein D.C., Montealegre C.D., Jutkowitz L.A., Adamantos S., Ovby D.H., Boysen S.R. & Shaw S.P. 2010. Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases (2003-2007). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 236(1):83-87. <<http://dx.doi.org/10.2460/javma.236.1.83>> <PMid:20043806>
- Killeen A.A., Long T., Souers R., Styer P., Ventura C.B. & Klee G.G. 2014. Verifying performance characteristics of quantitative analytical systems, calibration verification, linearity, and analytical measurement range. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 138(9):1173-1181. <<http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2013-0051-CP>> <PMid:25171699>
- Krieser D., Rosenberg A.R. & Kainer G. 2002. The relationship between serum creatinine, serum cystatin C and glomerular filtration rate in pediatric renal transplant recipients: a pilot study. *Pediatr. Transp.* 6(5):392-395. <<http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3046.2002.02012.x>> <PMid:12390425>
- Lee Y.J., Chang C.C., Chan J.P., Hsu W.L., Lin K.W. & Wong M.L. 2011. Prognosis of acute kidney injury in dogs using RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage renal failure) like criteria. *Vet. Rec.* 168(10):264-269. <<http://dx.doi.org/10.1136/vr.c6234>> <PMid:21498176>
- Lees G.E. 2004. Early diagnosis of renal disease and renal failure. *Vet. Clin. N. Am., Small Anim. Pract.* 34(4):867-885. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2004.03.004>> <PMid:15223206>
- Lefebvre H. 2011. Renal function testing, p.91-97. In: Bartges J. & Pölsin D. (Eds), *Nephrology and Urology of Small Animals*. Wiley-Blackwell, Ames.
- Linnetz E.H. & Graves T.K. 2010. Glomerular filtration rate in general small animal practice. *Compend. Contin. Educ. Vet.* 32(10):E1-E5. <PMid:21308659>
- Lunn F. 2011. The kidney in critically ill small animals. *Vet. Clin. N. Am., Small Anim. Pract.* 41(4):727-744, vi. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.03.020>> <PMid:21757089>

- Magro M.C.S. 2007. Cistatina C e RIFLE: avanços na avaliação da função renal em pós-operatório de cirurgia cardíaca. Tese de Doutorado, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo. Disponível em <www.teses.usp.br/teses/disponiveis/7/7139/tde-22032007-092317/.../Marcia\_Magro.pdf> Acesso em 15 jan. 2017.
- Mårtensson J., Martling C.R. & Bell M. 2012. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. *Brit. J. Anaest.* 109(6):843-850. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aes357> <PMid:23048068>
- Martinez I.K.H. & Simon D.J. 2003. Utilidad clínica de la cistatina C como marcador de función renal. *An. Med. Ass. Med. Hosp. ABC* 48(4):216-222.
- Medeiros F.S.R. 2007. Avaliação da dosagem s de cistatina C para detecção precoce de alterações na função do enxerto após transplante renal. Tese Doutorado, Universidade de São Paulo, São Paulo. Disponível em <www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5148/tde-04042008> Acesso em 15 jan.2017.
- Mehta R.L., Bouchard J., Soroko S.B., Izkizler T.A., Paganini E.P., Chertow G.M. & Himmelfarb J. 2011. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: program to improve care in acute renal disease. *Int. Care Med.* 37(2):241-250. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-010-2089-9> <PMid:21152901>
- Miyagawa Y., Takemura N. & Hirose H. 2009. Evaluation of the measurement of the serum Cystatin C by Enzyme-linked Immunosorbent assay for humans as a marker of the glomerular filtration rate in dogs. *J. Vet. Med.* 71(9):1169-1176. <PMid:19801896>
- Miyagawa Y., Takemura N. & Hirose H. 2010. Factors that affect glomerular filtration rate and indirect markers of renal function in dogs and cats. *J. Vet. Med. Sci.* 72(9):1129-1136. <http://dx.doi.org/10.1292/jvms.09-0443> <PMid:20410678>
- Monti P., Benckekroun G., Berlato D. & Archer J. 2012. Initial evaluation of canine urinary cystatin C as marker of renal tubular function. *J. Small Anim. Pract.* 53(5):254-259. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-5827.2012.01198.x> <PMid:22489749>
- Mugford A., Li R. & Humm K. 2013. Acute kidney injury in dogs and cats: pathogenesis and diagnosis. *In Practice* 35(5):253-264. <http://dx.doi.org/10.1136/inp.f2868>
- Nejat M., Pickering J.W., Walker R.J. & Endre Z.H. 2010. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrol. Dial. Transplant.* 25(10):3283-3289. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq176> <PMid:20350927>
- Neri L.A. 2007. Validação do método de imunonefelométrico para dosagem de cistatina C, como marcador de função renal. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina São Paulo, São Paulo. Disponível em <www.scielo.br/pdf/jbpm/v46n6/a04v46n6.pdf> Acesso em 15 jan. 2017.
- Nguyen M.T. & Devarajan P. 2008. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr. Nephrol.* 23(12):2151-2157. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-007-0470-x> <PMid:17394022>
- Nunes T.F., Brunetta D.M., Leal C.M., Pisi P.C.B. & Roriz-Filho J.S. 2010. Insuficiência renal aguda. *Med.* 43(3):272-282. <http://dx.doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v43i3p272-282>
- Okamoto T.Y., Dias J.C.Y., Taguti P., Sacon M.F., Kauss I.A.M., Carrilho C.M.D.M., Cardoso L.T.Q., Grion C.C. & Matsuo T. 2012. Insuficiência renal aguda em pacientes com sepse grave: fatores prognósticos. *Sci. Med.* 22(3):138-141.
- Oliveira C.A. & Mendes M.E. 2010. Gestão da Fase Analítica do Laboratório: Como Assegurar a Qualidade na Prática. Vol.1. Control Lab, Rio de Janeiro. 146p. Disponível em <https://controllab.com/pdf/gestao\_fase\_analitica\_vol1.pdf> Acesso em 15 fev. 2017.
- Pagitz M., Frommlet F. & Schwendenwein I. 2007. Evaluation of biological variance of cystatin C in comparison with other endogenous markers of glomerular filtration rate in healthy dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 21(5):936-942. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb03046.x> <PMid:17939546>
- Palm C.A. & Davis C. 2012. Application of novel biomarkers in dogs with experimental acute kidney injury. *Advanced Renal Therapies Symposium*, New York. Disponível em <www.amcny.org/sites/.../files/ARTS%202012%20Proceedings.pdf> Acesso em 15 jan. 2017.
- Pasa S., Bayramli G., Atasoy A., Karul A., Ertug S. & Ozensoy Toz S. 2009. Evaluation of serum cystatin C in dogs with visceral leishmaniasis. *Vet. Res. Commun.* 33(6):529-534. <http://dx.doi.org/10.1007/s11259-008-9200-5> <PMid:19140021>
- Pasa S., Kilie N., Atasoy A., Derincegoz O.O. & Karul A. 2008. Serum Cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill dogs. *J. Anim. Vet. Adv.* 7:1410-1412.
- Perianayagam M.C., Seabra V.F., Tighiouart H., Liangos O. & Jaber B.L. 2009. Serum Cystatin C for prediction of dialysis requirement or death in acute kidney injury: a comparative study. *Am. J. Kid. Dis.* 54(6):1025-1033. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.05.022> <PMid:19660848>
- Pressler B.M. 2013. Clinical approach to advanced renal function testing in dogs and cats. *Vet. Clin. N. Am., Small Anim. Pract.* 43(6):1193-1208, v. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2013.07.011> <PMid:24144085>
- Rodrigues R.D. 2016. Estudo das alterações hematológicas e urinárias em cães em diferentes estágios de disfunção renal e avaliação do biomarcador cistatina C. Dissertação Mestrado, Faculdade de Medicina Veterinária de Uberlândia, Uberlândia. Disponível em <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/17782> Acesso em 15 fev. 2017.
- Ross L. 2011. Acute kidney injury in dogs and cats. *Vet. Clin. N. Am., Small Anim. Pract.* 41(1):1-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.09.003> <PMid:21251508>
- Santos E.S. & Marinho C.M.S. 2013. Principais causas de insuficiência renal aguda em unidades de terapia intensiva: intervenção de enfermagem. *Revta Enfermagem Referência* 3(9):181-189. <http://dx.doi.org/10.12707/RII11272>
- Sasaki A., Sasaki Y., Iwama R., Shimamura S., Yabe K., Takasuna K., Ichijo T., Furuhashi K. & Satoh H. 2014. Comparison of renal biomarkers with glomerular filtration rate in susceptibility to the detection of gentamicin induced acute kidney injury in dogs. *J. Comp. Pathol.* 151(2/3):264-270. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcpa.2014.06.001> <PMid:25086870>
- Scally M.P., Leisewitz A.L., Lobetti R.G. & Thompson P.N. 2006. The elevated serum urea: creatinine ratio in canine babesiosis in South Africa is not of renal origin. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 77(4):175-178. <http://dx.doi.org/10.4102/jsava.v77i4.373> <PMid:17458340>
- Segev G. 2012. Scoring systems in acute kidney injury. *Advance Therapies Symposium*, p.78-80. Disponível em <www.amcny.org/sites/.../files/ARTS%202012%20Proceedings.pdf> Acesso em 15 jan. 2017.
- Segev G., Langston C., Takada K., Kass P.H. & Cowgill L.D. 2016. Validation of a clinical scoring system for outcome prediction in dogs with acute kidney injury managed by hemodialysis. *J. Vet. Int. Med.* 30(3):803-807. <http://dx.doi.org/10.1111/jvim.13930> <PMid:26995335>
- Segev G., Daminet S., Meyer E., De Looor J., Cohen A., Aroch I. & Bruchim Y. 2015. Characterization of kidney damage using several renal biomarkers in dogs with naturally occurring heatstroke. *The Vet. J.* 206(2):231-235. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.07.004> <PMid:26346257>
- Shoukath A.R. & Patil S. 2014. Serum Cystatin C concentration levels as a marker of acute renal failure in critical ill patients. *Al Ameen J. Med. Sci.* 7(1):65-71.
- Silva M.M.H. & Brune M.F.S.S. 2011. Importância do cálculo da taxa de filtração glomerular na avaliação da função renal de adultos. *Revta Bras. Farm.* 92(3):160-165.
- Sodré F.L., Costa J.C.B. & Lima J.C.C. 2007. Avaliação da função e lesão renal: um desafio laboratorial. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 43(5):329-337. <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442007000500005>
- Spahillari A., Parikh C.R., Sint K., Koyner J.L., Patel U.D., Edelstein C.L., Passik C.S., Thiessen-Philbrook H., Swaminathan M. & Shlipak M.G. 2012. Serum

- cystatin C versus creatinine-based definitions of acute kidney injury following cardiac surgery. *Am. J. Kidney Dis.* 60(6):922-929. <<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.06.002>> <PMid:22809763>
- Toen M.E. & Kerl M.E. 2011. Characterization of acute kidney injury in hospitalized dogs and evaluation of a veterinary acute kidney injury staging system. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 21(6):648-657. <PMid:22316258>
- Von Hendy-Willson V.E. & Pressler B.M. 2011. An overview of glomerular filtration rate testing in dogs and cats. *Vet. J.* 188(2):156-165. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.05.006>> <PMid:20541957>
- Waki M.F. 2013. Estudo da progressão da doença renal crônica em cães, segundo a classificação em estágios, pela avaliação sequencial da proteinúria pela eletroforese urinária e determinação de albuminúria. Dissertação Mestrado, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, São Paulo. Disponível em <[www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10136/tde-14052013-112906/](http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10136/tde-14052013-112906/)> Acesso em 15 fev. 2017.
- Wang X., Bonventre J.V. & Parrish A.R. 2014. The aging kidney: increased susceptibility to nephrotoxicity. *Int. J. Mol. Sci.* 15(9):15358-15376. <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms150915358>> <PMid:25257519>
- Wehner A., Hartmann K. & Hirschberger J. 2008. Utility of serum cystatin C as a clinical measure of renal function in dogs. *J. Am. An. Hosp. Assoc.* 44(3):131-138. <<http://dx.doi.org/10.5326/0440131>> <PMid:18451071>