

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
Colegiado de Pós-Graduação**

**ASPECTOS CLÍNICOS, LABORATORIAIS E DE IMAGEM DE CÃES
CRITICAMENTE ENFERMOS COM INJÚRIA RENAL AGUDA E SUA
RELAÇÃO COM A PANCREATITE AGUDA**

Daniela Bastos de Souza Karam Rosa

Dissertação apresentada na Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal.

Área: Clínica Médica e Cirurgia Veterinárias.

Orientador: Prof. Júlio César Cambraia Veado

Co-orientadora: Prof. Fabiola de O. Paes Leme

Belo Horizonte
UFMG - Escola de Veterinária
2019

R788a

Rosa, Daniela Bastos de Souza Karam, 1973-

Aspectos clínicos, laboratoriais e de imagem de cães criticamente enfermos com injúria renal aguda e sua relação com a pancreatite aguda / Daniela Bastos de Souza Karam Rosa. – 2019.

57 p. : il.

Orientador: Júlio César Cambraia Veado

Co-orientadora: Fabíola de O. Paes Leme

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária.

Inclui bibliografia

1. Cão – Doenças – Teses. 2. Rins – Doenças – Teses. 3. Pâncreas – Doenças – Teses. 4. Insuficiência renal aguda – Teses. 5. Pancreatite – Teses. I. Veado, Júlio César Cambraia. II. Leme, Fabíola de Oliveira Paes. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária. IV. Título.

CDD – 636.708 966

FOLHA DE APROVAÇÃO

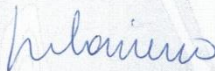
DANIELA BASTOS DE SOUZA KARAM ROSA

Dissertação submetida à banca examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA ANIMAL, como requisito para obtenção do grau de MESTRE em CIÊNCIA ANIMAL, área de concentração MEDICINA E CIRURGIA VETERINÁRIAS .

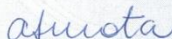
Aprovada em 04 de Fevereiro de 2019, pela banca constituída pelos membros:



Prof. Júlio César Cambraia Veado
Presidente - Orientador



Prof. Rubens Antônio Carneiro
Escola de Veterinária - UFMG



Profª. Ana Paula Lucas Mota
Faculdade de Farmácia - UFMG

“A grandeza de uma nação e seu progresso moral podem ser reconhecidos pela forma com que seus animais são tratados.”

Mahatma Gandhi

AGRADECIMENTOS

Ao Mestre Jesus e ao Plano Maior que, tenho certeza, estiveram e estão sempre presentes a orientar em todos os momentos.

Aos meus amados pais, Paulinho e Taquinha, pelo carinho e amor incondicional em todas as etapas da minha vida e por me darem suporte familiar para viabilizar mais este sonho.

Ao meu amor Leo, esposo, companheiro, amigo e grande conselheiro das horas difíceis, pelo amor, apoio, paciência e compreensão. Sem você nada disto seria possível.

As minhas queridas e amadas filhas, Mari, Laurinha e Bela, pela doce presença amorosa, pela paciência e compreensão principalmente nos momentos em que deixamos de vivenciar experiências em função dos meus estudos.

Ao meu querido irmão Gu, por estar sempre perto nos momentos de maiores desafios, à minha cunhada Lu, meus sobrinhos Pedro e Bia por existirem em minha vida.

Ao meu orientador, Prof. Júlio César Cambraia Veado, pela oportunidade de aprendizado, pela confiança e por todos os ensinamentos e críticas construtivas, fundamentais ao meu aprimoramento.

À minha co-orientadora, Prof. Fabiola de Oliveira Paes Leme, pela acolhida e oportunidade de realização deste estudo, pelo conhecimento transmitido e pela paciência e entusiasmo com que sempre me recebeu.

Aos meus queridos colegas de jornada Fernanda Blandy, Nathália Dorneles, Breno Curty, Paula Oliveira por dividirem, de forma tão generosa, experiências, conselhos, risos, choros, enriquecendo os momentos que passamos juntos.

A todos os médicos veterinários residentes da clínica do HV da Escola de Veterinária da UFMG e aos residentes do Laboratório de Patologia Clínica desta mesma escola pelo auxílio durante a realização deste estudo, especialmente à Juliana Favato, Ana Clara Fonseca e Mariah Ceregatti que foram anjos no meu caminho.

Aos funcionários do HV da Escola de Veterinária da UFMG e a outros médicos veterinários que fizeram parte, direta ou indiretamente, desta etapa da minha caminhada acadêmica.

À Vera Zavarize, grande profissional e incentivadora.

E por fim, à Eles, os animais, tanto os que participaram do estudo e seus respectivos tutores, quanto a todos Eles, que são a causa maior do meu gosto pela pesquisa.

SUMÁRIO

	RESUMO.....	8
1.	INTRODUÇÃO.....	9
2.	OBJETIVOS	10
2.1	Objetivo geral.....	10
2.2	Objetivo específico.....	10
3.	REVISÃO DE LITERATURA.....	11
3.1	Caracterização do paciente com insuficiência renal aguda (IRA).....	11
3.2	Caracterização do paciente portador de doença renal crônica (DRE).....	14
3.3	Caracterização do paciente com insuficiência renal aguda avançada (IRA Estágios III, IV ou V e DRC com IRA)	16
3.4	Pancreatite aguda.....	18
3.5	Diferenciando a IRA da DRC com IRA.....	19
3.6	Paciente compensado portador de doença renal crônica (DRC) em estágio avançado.....	20
4.	MATERIAL E MÉTODOS.....	21
4.1	Grupos de animais.....	21
4.2	Critérios de inclusão e exclusão.....	21
4.2.1	Critérios de inclusão do grupo de pacientes com insuficiência renal aguda (GIRA).....	21
4.2.2	Critérios de inclusão do grupo de pacientes portadores de doença renal crônica estáveis	21
4.2.3	Critérios de inclusão do grupo de animais hígidos (GC).....	22
4.2.4	Critérios de exclusão do grupo GDRC.....	22
4.3	Tempos.....	22
4.4	Procedimentos.....	22
4.4.1	Exame físico.....	22
4.4.2	Coletas de material e exames laboratoriais.....	23
4.4.3	Exame ultrassonográfico.....	24
4.4.4	Tratamento clínico.....	24
4.4.5	Análise estatística.....	24
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	25
5.1	Parâmetros clínicos do grupo GIRA.....	25
5.2	Parâmetros ultrassonográficos do grupo GIRA.....	26
5.3	Desfecho dos pacientes do grupo GIRA.....	28
5.4	Parâmetros laboratoriais dos grupos estudados.....	29
5.4.1	Análise das variáveis entre grupos.....	29
5.4.1.1	Ureia e creatinina.....	29
5.4.1.2	Hematócrito.....	31
5.4.1.3	Triglicérides e betahidroxibutirato (BHB).....	32
5.4.1.4	Amilase, lipase e cPL.....	34
5.4.1.5	Albumina, proteína urinária e RPCU.....	38
5.4.1.6	Densidade urinária.....	41
5.4.2	Análise das correlações entre variáveis.....	42
5.4.3	Valor preditivo para o óbito de pacientes do grupo GIRA.....	47
6.	CONCLUSÕES.....	48
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	48
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
9.	ANEXOS	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Frequência absoluta e relativa de achados ultrassonográficos nos animais do grupo GIRA na admissão (T1)	27
Tabela 2	Frequências absolutas e relativas do desfecho dos 30 pacientes do grupo de cães com IRA (GIRA)	28
Tabela 3	Valores séricos (mg/dL) de UREIA nos grupos GC, GDRC e GIRA	30
Tabela 4	Valores séricos (mg/dL) de CREATININA nos grupos GC, GDRC e GIRA	30
Tabela 5	Valores (%) do HEMATÓCRITO nos grupos GC, GDRC e GIRA com seus subgrupos de acordo com o grau IRIS (2016)	31
Tabela 6	Valores séricos (mg/dL) de TRIGLICÉRIDES nos grupos GC, GDRC e GIRA	33
Tabela 7	Valores séricos (mmol/L) de BHB nos grupos GC, GDRC e GIRA	34
Tabela 8	Valores da atividade sérica (U/L) de AMILASE nos grupos GC, GDRC e GIRA	34
Tabela 9	Valores da atividade sérica (U/L) de LIPASE nos grupos GC, GDRC e GIRA	35
Tabela 10	Valores da atividade sérica (ng/dL) de cPL nos grupos GC, GDRC e GIRA	36
Tabela 11	Valores séricos (g/dL) de ALBUMINA nos grupos GC, GDRC e GIRA	39
Tabela 12	Valores (mg/dL) de PROTEÍNA URINÁRIA nos grupos GC, GDRC e GIRA	39
Tabela 13	Valores de RPCU nos grupos GC, GDRC e GIRA	40
Tabela 14	Valores de DENSIDADE URINÁRIA nos grupos GC, GDRC e GIRA	41
Tabela 15	Valores das correlações entre as variáveis mais importantes deste estudo	42
Tabela 16	Poder preditivo do valor sérico de ALBUMINA para o óbito ou eutanásia dos pacientes do grupo GIRA	47

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Classificação da Injúria Renal Aguda (IRA), segundo a Sociedade de Interesse Renal (IRIS) de acordo com a concentração sérica de creatinina	13
Figura 2.	Sub-estadiamento da doença renal crônica (DRC) de acordo com a pressão arterial sistólica (PAS), segundo a IRIS (2017)	16
Figura 3	Subestadiamento da doença renal crônica (DRC) de acordo com a razão proteína creatinina urinárias (RPCU), segundo a IRIS (2017)	16
Figura 4	Valores de albumina sérica, RPCU e desfecho dos pacientes com líquido livre no abdômen	27
Figura 5	Variáveis e seus intervalos obtidos no grupo controle (GC) e na literatura	29
Figura 6	Diferença dos valores séricos (mg/dL) de UREIA entre os grupos estudados	30
Figura 7	Diferença dos valores séricos (mg/dL) de CREATININA entre os grupos estudados	31
Figura 8	Diferença dos valores (%) do HEMATÓCRITO entre os grupos e subgrupos	32
Figura 9	Diferença dos valores séricos (mg/dL) de TRIGLICÉRIDES entre os grupos	33
Figura 10	Diferença dos valores séricos (mmol/L) de BHB entre os grupos estudados	34
Figura 11	Diferença dos valores da atividade sérica (U/L) de AMILASE entre os grupos	35
Figura 12	Diferença dos valores da atividade sérica (U/L) de LIPASE entre os grupos	36
Figura 13	Diferença dos valores da atividade sérica (ng/mL) de cPL entre os grupos	37
Figura 14	Valores séricos da atividade cPL e da concentração de BHB de oito cães do grupo GIRA nos vários tempos de coleta e o desfecho da internação	38
Figura 15	Diferença dos valores séricos (g/dL) de ALBUMINA entre os grupos estudados	39
Figura 16	Diferença dos valores (mg/dL) de PROTEÍNA URINÁRIA entre os grupos	40
Figura 17	Diferença dos valores de RPCU entre os grupos estudados	41
Figura 18	Diferença dos valores de DENSIDADE URINÁRIA entre os grupos estudados	42
Figura 19	Representação dos animais (pontos) pertencentes a cada grupo estudado e sua relação com as variáveis mostradas no gráfico	44
Figura 20	Representação dos animais (pontos) relacionados aos vários desfechos e sua relação com as variáveis mostradas no gráfico	46
Figura 21	Valores séricos de ALBUMINA em relação à probabilidade do óbito ou eutanásia dos pacientes do grupo GIRA	47

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Album	Albumina sérica
ALT	Alanina aminotransferase
Amila	Amilase sérica
AST	Aspartato aminotransferase
BHB	Betahidroxibutirato sérico
Coles	Colesterol sérico
cPL	Lipase pancreática canina específica
Creat	Creatinina sérica
CreatUrin	Creatinina urinária
DensiUrin	Densidade urinária
DRC	Doença renal crônica
FA	Fosfatase alcalina sérica
GGT	γ -glutamilttransferase
Glico	Glicose sérica
Globu	Globulina sérica
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
Hemat	Hematócrito
IRA	Insuficiência renal crônica
IRIS	Sociedade de Interesse Renal
Leuco	Leucócitos totais
Lipa	Lipase sérica
PA	Pancreatite aguda
PAS	Pressão arterial sistólica
pHUrin	pH urinário
ProtUrin	Proteína urinária
RPCU	Razão proteína creatinina urinárias
SDMA	Dimetil-arginina-simétrica
Trigl	Triglicérides sérico

RESUMO

O paciente crítico com insuficiência renal aguda é um dos mais frequentes no setor de internação dos hospitais veterinários e sua taxa de mortalidade é alta. Cães doentes renais crônicos também têm sido frequentes na rotina clínica. Ambos pacientes podem apresentar-se em situação de hipercatabolismo e balanço energético negativo que, associado ao quadro de uremia, gera uma série de transtornos ao organismo, entre eles a possibilidade de pancreatite aguda. Foram estudados parâmetros clínicos, laboratoriais e de imagem de 30 cães com insuficiência renal aguda e os seus parâmetros laboratoriais foram comparados ao de cães hígidos e de doentes renais crônicos estáveis, sendo estes os objetivos deste estudo. Os dados foram submetidos a análise estatística multivariada. Foi possível observar que nos pacientes com insuficiência renal aguda o achado ultrassonográfico mais frequente foi o de hiperecogenicidade da cortical renal e a sensibilidade do ultrassom para detecção de pancreatite aguda foi baixa. A anorexia esteve presente na grande maioria e a oligúria/anúria foi diretamente relacionada à maior chance de óbito. O hematócrito não teve correlação direta com o grau de uremia. Houve ocorrência de maior concentração sérica de betahidroxibutirato nos pacientes em insuficiência renal aguda e forte correlação entre a concentração sérica de creatinina e a atividade da lipase pancreática canina específica, demonstrando a possibilidade de desenvolvimento de pancreatite aguda nestes pacientes.

Palavras-chaves: insuficiência renal aguda, pancreatite aguda, betahidroxibutirato, lipase pancreática canina específica.

ABSTRACT

The critically ill patient with acute renal failure is one of the most frequent in the hospitalization sector of the veterinary hospitals and its mortality rate is high. Chronic kidney disease dogs have also been frequent in the clinical routine. Both patients may present in a situation of hypercatabolism and negative energetic balance that associated with the uremia, generates a series of disorders to the organism, among them the possibility of acute pancreatitis. Clinical, laboratory and imaging parameters of 30 dogs with acute renal failure and their laboratory parameters were compared to healthy dogs and stable chronic renal patients, and these were the objectives of this study. Data were subjected to multivariate statistical analysis. It was possible to observe that in patients with acute renal failure the most frequent sonographic finding was hyperechogenicity of the renal cortical and the ultrasound sensitivit for detecting acute pancreatitis was low. Anorexia was present in almost all the dogs and the oliguria/anuria was directly related to a higher chance of death. The hematocrit had no direct correlation with the degree of uremia. There was a higher serum concentration of β -hydroxybutyrate in patients with acute renal failure and a strong correlation between serum creatinine concentration and specific canine pancreatic lipase activity, demonstrating the possibility of development of acute pancreatitis in these patients.

Keywords: acute renal failure, acute pancreatitis, beta hydrybutyrate, canine pancreatic specific lipase

1. INTRODUÇÃO

A sofisticação de hospitais e unidades de terapia intensiva, com aparelhagem e mão de obra especializada para monitoramento do paciente crítico e os modernos recursos terapêuticos clínico-cirúrgicos são uma realidade nos dias de hoje. Há várias situações em que os custos elevados destes procedimentos não são mais uma restrição, pois os tutores estão cada vez mais dispostos a investir em métodos de diagnóstico e tratamento dos seus animais de companhia. Esta mudança no cenário da medicina veterinária tem impulsionado pesquisas voltadas para as áreas das especialidades, entre elas a nefrologia.

Considerando questões especificamente renais, há dois tipos de pacientes: aquele portador de doença renal crônica (DRC) estável, que faz tratamento em domicílio e acompanhamento médico veterinário periódico; e aquele que apresenta uma insuficiência renal aguda (IRA) devido a alguma causa primária, podendo apresentar uma rápida piora do quadro, tornando-se um paciente criticamente enfermo. Animais doentes renais crônicos também podem se enquadrar em situação de IRA.

Cães criticamente enfermos e com injúria renal em estágio avançado encontram-se sob condição de alteração metabólica com distúrbios na homeostase, podendo ocasionar complicações e até mesmo o óbito. A condição de uremia com o acúmulo de várias substâncias tóxicas ao organismo provoca uma série de efeitos adversos como fraqueza, náusea, anorexia, vômito, vasculite, úlceras na cavidade oral, anemia, disfunção plaquetária, hemorragias, gastrite, enterites, entre outros. Em muitas situações, há uma resposta catabólica aumentada não só devido à condição da anorexia pela uremia como também em decorrência da doença primária, como por exemplo processos infecciosos, neoplásicos, traumas, dores intensas, entre outros, resultando em resposta inflamatória sistêmica e consequente condição de hipermetabolismo. Este hipermetabolismo associado ao quadro de inapetência, às vezes com vômitos e diarreia, geram uma situação de balanço energético negativo, podendo ocasionar perda de massa magra e mobilização de gordura corporal para aquisição de energia. Essa mobilização de gorduras predispõe a alterações, como por exemplo a pancreatite aguda, de ocorrência pouco estudada no paciente com insuficiência renal avançada.

As variáveis laboratoriais analisadas em animais criticamente enfermos e com injúria renal são muitas. Estudá-las em grupos de pacientes com diferentes graus de comprometimento renal e correlaciona-las entre si ou com parâmetros clínicos e de imagem torna-se importante para o reconhecimento de diferentes situações e de possíveis complicações, a fim de otimizar os recursos diagnóstico-terapêuticos oferecidos a estes pacientes críticos.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Avaliar parâmetros clínicos, laboratoriais e de imagem em cães com insuficiência renal aguda (IRA) e comparar aspectos laboratoriais destes cães com os de cães hígidos e doentes renais crônicos clinicamente estáveis.

2.2. Objetivos específicos

2.2.1. Avaliar pacientes em estágios avançados da insuficiência renal (IRA graus III, IV, V) quanto aos parâmetros clínicos e ultrassonográficos.

2.2.2. Avaliar pacientes em estágios avançados da insuficiência renal (IRA graus III, IV, V) e pacientes doentes renais crônicos em estágios avançados (estágio 3 e 4) quanto a:

2.2.2.1. Parâmetros laboratoriais, comparando-os aos dos cães hígidos.

2.2.2.2. Existência de correlação do hematócrito com o grau de uremia.

2.2.2.3. Existência de correlação com as concentrações de beta-hidroxibutirato (BHB), comparando com os cães hígidos.

2.2.2.4. Existência de correlação com a atividade da lipase canina específica (cPL), comparando com os cães hígidos.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Caracterização do paciente com insuficiência renal aguda (IRA)

A insuficiência renal aguda (IRA) é caracterizada pela diminuição abrupta e persistente da taxa de filtração glomerular, resultando em desequilíbrio hidroeletrolítico e acúmulo de resíduos do metabolismo, provocando azotemia e, em seguida, uremia, com comprometimento sistêmico grave com altas taxas de morbidade e mortalidade em cães (Carvalho, 2015). É um quadro em que há possibilidade de reversão pois, via de regra, existe uma causa primária que deve ser diagnosticada e tratada, porém, a identificação desta causa nem sempre é fácil (Langston, 2017).

Situações hemodinâmicas como desidratação, hemorragias, hipotensão, baixo débito cardíaco, trombos ou qualquer outra situação que diminua o fluxo sanguíneo renal, significativa e abruptamente, levam à “IRA pré-renal”. Condições que provoquem injúria glomerular, tubular, intersticial ou à vasculatura renal, como por exemplo, leishmaniose, hemoparasitoses, doença periodontal avançada, piometra, condições inflamatórias intensas e persistentes como pancreatite, poliartrites e ainda leptospirose, uso de substâncias nefrotóxicas, entre outros, são os responsáveis pela “IRA renal”. Casos de obstrução ou impedimento de fluxo urinário, como a obstrução de vias urinárias por cálculos ou tumores, ligadura accidental de ureter durante ovariohisterectomia, ruptura de bexiga, ureter ou uretra, são as principais causas da “IRA pós-renal” (Mudford et al., 2013; Langston, 2017).

De modo geral, a IRA pré e pós renal podem ser rapidamente revertidas quando a causa de base é corrigida; porém, se a causa persiste por longo tempo, pode progredir para IRA renal (Langston, 2017). Pacientes doentes renais crônicos também podem manifestar quadro de IRA quando submetidos a qualquer um dos fatores pré renais, renais ou pós renais e, neste caso, o prognóstico tende a ser pior, uma vez que já existe certo grau de comprometimento renal irreversível (Mudford et al., 2013).

Os sinais clínicos mais frequentes são: anorexia, vômito, letargia e diarreia com menos de sete dias de evolução, caracterizando o quadro de uremia. Ao exame ultrassonográfico os rins podem estar de tamanho normal a aumentado (Vaden et al., 1997; Mudford et al., 2013). Como abordagem inicial, hemograma, perfil bioquímico básico (dosagem de ureia, creatinina, albumina, globulina e enzimas hepáticas), exame de urina e ultrassom abdominal são fundamentais para a investigação do paciente urêmico (Ross, 2011).

Leucocitose bem como hiperglobulinemia podem indicar causa infecciosa de IRA, apontando para a necessidade de se pesquisar leishmaniose, leptospirose, hemoparasitoses, pielonefrite, sepse, entre outros. Leucopenia também pode ocorrer dependendo do estágio da afecção causadora da IRA (Ross, 2011; Mudford et al., 2013). Alguns pacientes podem apresentar hipoalbuminemia pela perda da albumina na urina em função de glomerulopatia (Littman et al., 2013). Alterações importantes em enzimas hepáticas e bilirrubinas aumentam a suspeita de causas hepáticas infecciosas, como a leptospirose. A disfunção plaquetária pode acontecer pela própria uremia, por doenças infecciosas (erliquiose, por exemplo) ou ainda em situações de resposta inflamatória sistêmica ou sepse. Acidose metabólica devido a diminuição da excreção renal de ácidos, hipercalemia em casos de oligúria ou anúria, hipocalemia em casos de poliúria, bem como hiper ou hiponatremia também podem ocorrer (Ross, 2011; Mudford et al., 2013).

Na IRA de origem renal, a densidade da urina geralmente encontra-se entre os valores de 1,007 a 1,017, independentemente se o animal está oligúrico ou não (Mudford et al., 2013, Carvalho, 2015), porém, alguns casos específicos como no hipoadrenocorticism, hipocalcemia, glicosúria e em situações de causas pré renais, é esperada uma maior densidade urinária (Mudford et al., 2013). A creatinina urinária pode auxiliar a distinguir azotemia pré-renal da renal, uma vez que, na azotemia pré-renal, onde a função renal está preservada, a concentração da creatinina urinária está normal; já na azotemia de origem renal, a creatinina urinária geralmente encontra-se em menor concentração devido a problemas com sua excreção (Ross, 2011).

A proteinúria de origem renal pode estar presente e é indicativa de injúria renal, que pode ser glomerular ou tubular. Pode também ser causada por desordens inflamatórias ou infiltrativas nos rins, como pielonefrite, leptospirose, neoplasia, as quais, frequentemente, ocasionam elementos anormais no sedimento e alterações ultrassonográficas renais (Grauer, 2016).

A albumina é uma proteína presente na urina numa concentração média de 20 – 25mg/dL (Grauer, 2016). Em caso de dano glomerular, sua concentração irá aumentar, uma vez que começa a passar livremente pelo glomérulo, seja devido a lesão direta na membrana glomerular, seja por incremento da pressão dentro do glomérulo com aumento dos poros da sua membrana, ocasionando, portanto, a perda da barreira seletiva e, com isso, a albuminúria. Esta albumina que atravessa a barreira glomerular, por sua vez, não consegue ser reabsorvida em quantidade significativa pelos túbulos, devido ao seu maior peso molecular e com isso, pode, dependendo da sua magnitude e persistência, gerar lesão tubular (Grauer, 2016). Utiliza-se o exame da razão proteína creatinina urinárias (RPCU) que confirma e quantifica a perda de proteína (albumina) na urina, sendo o exame de rotina que caracteriza o processo de injúria glomerular (Freitas et al., 2014; Grauer, 2016). Interferências podem ocorrer quando há presença na urina de hemoglobina, mioglobina, leucócitos e outras células, em grande quantidade, ocasionando resultado falso positivo. Por esse motivo, para a correta interpretação da condição de proteinúria renal, é necessário que não exista quantidade importante de elementos anormais no sedimento (Grauer, 2016).

Pode ocorrer ainda a proteinúria renal de origem tubular, ou seja, quando há presença de proteínas de menor peso molecular que passam livremente pela barreira seletiva de glomérulos normais, em quantidade maior do que a capacidade de reabsorção pelos túbulos, aparecendo assim, em maior quantidade na urina. A proteinúria de origem tubular pode ocorrer também devido a uma injúria direta nos túbulos, incapacitando-os de reabsorver adequadamente as proteínas de menor peso molecular. (Grauer, 2016).

A medida na urina da atividade da enzima γ -glutamyltransferase (GGT), presente na borda em escova das células dos túbulos proximais, auxilia na detecção de injúria tubular, que pode ocorrer devido a hipóxia renal, intoxicação, drogas nefrotóxicas, toxemia (Menezes et al., 2010; Andrade et al., 2014; Freitas et al., 2014). Glicosúria sem hiperglicemia também sugere injúria em túbulos proximais, sendo comum glicosúria leve a moderada em casos de dano tubular agudo. Hematúria microscópica pode ocorrer em danos glomerulares e também tubulares (Ross, 2011; Mudford et al., 2013). O sedimento urinário pode evidenciar injúria tubular aguda quando da presença de cilindros granulares (Mudford et al., 2013) ou injúria glomerular quando há quantidade importante de cilindros hialinos (Littman et al., 2013).

O exame ultrassonográfico permite avaliar o tamanho e a forma dos rins, a ecogenicidade e aspectos da arquitetura do parênquima, presença de cistos ou massas, colaborando com o

diagnóstico da IRA (Ross, 2011). Rins em condição de insuficiência renal aguda podem apresentar aumento da ecogenicidade e ou da espessura da cortical, aumento de tamanho do órgão, presença de linha mais hiperecogênica na transição entre cortical e medular (sinal de medular), sendo que, este último pode ser um achado normal em alguns casos (Carvalho, 2015).

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é complicação comum em aproximadamente 80% dos pacientes com IRA e não está correlacionada à severidade da azotemia, sendo importante o monitoramento da pressão arterial sistólica (PAS) a cada 8 a 12 horas, nestes pacientes (Li et al., 2013).

De acordo com a Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS), há 5 graus de IRA, baseados na concentração sérica de creatinina (Figura 1):

Figura 1: Classificação da Injúria Renal Aguda (IRA), segundo a Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS) de acordo com a concentração sérica de creatinina.

Grau IRA	Creatinina Sérica	Descrição Clínica
Grau I	< 1,6 mg/dL	IRA não azotêmica: a. Histórico, sinais clínicos, laboratoriais, ou de imagem com evidências de IRA, oligúria/anúria e volume ‡ responsivo b. Aumento não azotêmico progressivo de creatinina sérica; ≥ 0.3 mg / dL (≥ 26.4 mmol/l), dentro de 48 horas c. Oligúria mensurada (< 1ml/Kg/h) ou anúria por mais de 6 horas
Grau II	1,7 – 2,5 mg/dL	IRA leve: a. IRA documentada e azotemia estática ou progressiva b. Aumento azotêmico progressivo da creatinina sérica; ≥ 0.3 mg / dL (≥ 26.4 mmol/l) dentro de 48 h, ou volume ‡ responsivo c. Oligúria (<1ml/kg/h) ou anúria ao longo de 6 h
Grau III	2,6 – 5,0 mg/dL	Moderada a Grave IRA: a. IRA documentada, severidade crescente de azotemia e insuficiência renal funcional
Grau IV	5,1 – 10,0 mg/dL	
Grau V	> 10,0 mg/dL	

(Volume ‡ responsivo é um aumento na produção de urina em > 1 ml/kg/h durante 6 horas, e/ou redução da creatinina sérica da linha de base ao longo de 48 horas).

Fonte: Modificado de IRIS (2016).

O prognóstico para cães com IRA depende da sua etiologia e, de modo geral, a taxa de mortalidade varia de 45% a 60%. Uremia grave (creatinina sérica > 10 mg/dL), hipocalcemia, anemia, baixo débito urinário, hiperfosfatemia, manutenção ou piora da azotemia, mesmo sob adequado tratamento de suporte e comorbidades tais como pancreatite e sepse são achados correlacionados a piores prognósticos (Vaden et al., 1997; Segev et al., 2008; Legatti et al., 2018).

O foco apenas no dano e no grau de comprometimento da função renal não é suficiente para melhorar os resultados em pacientes humanos com IRA, pois há uma complexa interação entre os rins e o coração, pulmão, baço, cérebro, fígado e intestino, podendo levar à falência múltipla dos órgãos (Kelly, 2006; Doi e Rabb, 2016), sendo que o mesmo pode ocorrer nos cães. Animais com IRA são anoréxicos e apresentam possibilidade de má-nutrição se a falta de alimentação persiste ao longo de vários dias. Má-nutrição pode gerar imunossupressão, diminuição da síntese e reparação de tecidos, incluindo as células tubulares, além de interferir no metabolismo de drogas (Ross, 2011). Ocorrem importantes alterações no metabolismo dos carboidratos, proteínas e

lípidos devido a causas multifatoriais. É comum o aumento do catabolismo protéico e redução do anabolismo, com consequente redução da síntese protéica, necessária ao funcionamento adequado de vários órgãos em situação de sobrecarga metabólica. A entrada de aminoácidos nas células é reduzida em razão da resistência insulínica e uremia, aumento das catecolaminas endógenas, glucagon, glicocorticoides, fator de necrose tumoral e interleucinas. Ocorre também hiperglicemia, provavelmente secundária ao aumento da resistência insulínica e intensificação da gliconeogênese hepática, por meio dos aminoácidos liberados com o aumento do catabolismo proteico (Palomba e Okada, 2010; Wiensen et al., 2011). Os efeitos nocivos da hiperglicemia podem se estender a diversos órgãos, com ativação da cascata inflamatória, geração de radicais livres de oxigênio, disfunção imune e hipercoagulabilidade (Palomba e Okada, 2010). Devido a estas alterações sistêmicas, a IRA constitui processo grave no qual quanto mais avançado o estágio e o tempo de permanência nesta condição, maior é a dificuldade de reversão do quadro, podendo levar ao óbito ou ao desenvolvimento de DRC (Carvalho, 2015).

3.2. Caracterização do paciente portador de Doença Renal Crônica (DRC)

Estima-se que cerca de 0,5 a 1,5% da população canina seja portadora de DRC (Chew et al., 2011). DRC pode ser definida como lesão renal irreversível com perda progressiva das funções renais (Bartges, 2012). De acordo com a IRIS (2017), a DRC pode ser classificada em estágios, baseados na concentração sérica de creatinina, avaliada pelo menos em duas ocasiões distintas e estando o cão hidratado, estável e em jejum alimentar de 8 a 12 horas. Alterações na excreção, no equilíbrio hidroeletrólítico e na função secretora são observadas tanto mais intensamente quanto mais avançado for o estágio da doença.

Estágio de risco (creatinina sérica <1,4 mg/dL): histórico sugere animal com maior risco de desenvolvimento de DRC no futuro devido a fatores como exposição a drogas nefrotóxicas, raça, alta prevalência de doenças infecciosas na região, idade avançada.

Estágio 1 (creatinina sérica <1,4 mg/dL): paciente não azotêmico, mas com alguma anormalidade renal como por exemplo: inabilidade de concentração da urina na ausência de causa extrarrenal identificável, palpação ou imagem renal anormal, proteinúria de origem renal, anormalidades histopatológicas nos rins, aumento na concentração de creatinina sérica, ainda dentro do valor de referência, em amostras seriadas.

Estágio 2 (creatinina sérica de 1,4 a 2,0 mg/dL): paciente com azotemia renal discreta (animais com valores de creatinina próximos do limite superior da faixa de referência já podem possuir algum grau de falha na excreção). Sinais clínicos geralmente são ausentes ou discretos.

Estágio 3 (creatinina sérica de 2,1 a 5 mg/dL): paciente com azotemia renal moderada. Vários sinais clínicos extra-renais podem estar presentes, com intensidade variável. Se sinais estão ausentes, é considerado estágio 3 inicial; do contrário, quando há presença de muitos ou importantes sinais sistêmicos, considera-se estágio 3 tardio.

Estágio 4 (creatinina sérica >5 mg/dL): paciente com azotemia renal grave e com maior risco de apresentar sinais clínicos sistêmicos e crise urêmica.

A IRIS reconhece que a concentração sérica ou plasmática da dimetil-arginina-simétrica (SDMA) é um biomarcador mais sensível de função renal, avaliando com maior precisão a filtração

glomerular. É sugerido um ajuste fino no estadiamento da DRC de acordo com esta concentração, da seguinte forma: um persistente aumento de SDMA acima de 14 µg/dL sugere redução na função renal e pode ser motivo para considerar um cão adulto com valor de creatinina sérica < 1,4 mg/dL, como estágio 2 da DRC. Para cães < 1 ano o valor de SDMA a ser considerado neste caso é o acima de 16 µg/dL. Para o paciente estágio 2 com SDMA > 25 µg/dL pode indicar grau de disfunção renal subestimado. Sugere-se considerar as recomendações de tratamento para o DRC estágio 3. O mesmo se aplica para o paciente estágio 3, cujo valor de SDMA seja > 45 µg/dL, devendo-se aplicar as recomendações de tratamento para o DRC estágio 4.

Na DRC, haverá sempre uma perda de néfrons em caráter irreversível, diferentemente da IRA. O exame ultrassonográfico é importante pois pode confirmar que o paciente é portador de DRC quando se observa perda da definição entre a região cortical e medular dos rins. Pode ser visto ainda diminuição de tamanho do órgão, irregularidade da superfície e ou áreas de infartos (Polzin, 2013). Outro achado comum é a hiperecogenicidade da região cortical, que pode estar presente tanto na IRA quanto na DRC. Pode ocorrer de pacientes portadores de DRC ainda não apresentarem alterações na imagem renal, nestes casos, o que permite serem diagnosticados como tal é a persistência de azotemia/uremia por período igual ou superior a três meses, acompanhado ou não de histórico de polidipsia e poliúria (Polzin, 2013).

O portador de DRC, principalmente aqueles em estágios mais avançados, são mais suscetíveis às descompensações pela condição de maior déficit de “massa renal” e, consequentemente, menor capacidade de excreção dos catabólitos. Nestes estágios, dado à condição urêmica, geralmente acompanhada de inapetência intermitente, estomatite, náuseas, às vezes vômitos e diarreia, o paciente pode entrar em balanço energético negativo levando a perda de massa magra e emagrecimento progressivo (Bartges, 2012; Polzin, 2013). A urina do doente renal crônico apresenta baixa densidade em função da menor capacidade tubular de concentrá-la, ocasionando poliúria com polidipsia compensatória, além de maior predisposição à infecção do trato urinário. Pela característica de poliúria, estes animais frequentemente apresentam um quadro permanente de desidratação. Anemia não regenerativa pode ocorrer mais comumente nos estágios 3 e 4 em função da condição inflamatória sistêmica e da deficiência de eritropoetina. Outras causas de anemia também podem ser observadas como a destruição ou perda de hemácias (hemorragias) em consequência da uremia, a qual pode gerar menor vida útil dos eritrócitos e também vasculites, úlceras gástricas, diarreias hemorrágicas (Bartges, 2012). Hiperfosfatemia e acidose metabólica são comuns e, por vezes, hipocalemia (Polzin, 2013). Hipertensão sistêmica e proteinúria renal podem ocorrer em qualquer estágio da DRC. O grupo IRIS propõe um subestadiamento para DRC baseado nestes dois parâmetros (Figuras 2 e 3).

Tanto a proteinúria renal quanto a HAS estão associadas a maior progressão da DRC e pior prognóstico. A HAS, além de predispor à proteinúria e maior dano renal, pode gerar lesão em outros órgãos como olhos, coração e cérebro (Bartges, 2012).

Figura 2. Subestadiamento da doença renal crônica (DRC) de acordo com a pressão arterial sistólica (PAS), segundo a International Renal Interest Society (IRIS), 2017.

Pressão arterial sistólica (PAS) (mmHg)	Substágio baseado na PAS	Risco de dano em órgão alvo
< 140	Normotensão	Mínimo
140-159	Pre-hipertensão	Baixo
160-179	Hipertensão	Moderado
≥180	Severa hipertensão	Alto

Adaptado de International Renal Interest Society - IRIS Staging of CKD (modified 2017).

Figura 3. Subestadiamento da doença renal crônica (DRC) de acordo com a razão proteína creatinina urinárias (RPCU), segundo a International Renal Interest Society (IRIS), 2017.

Valor de RPC		Classificação do paciente
Cão	Gato	
< 0,2	< 0,2	não proteinúrico
0,2 - 0,5	0,2 - 0,4	ponto de corte
> 0,5	> 0,4	proteinúrico

Adaptado de International Renal Interest Society - IRIS Staging of CKD (modified 2017).

3.3. Características do paciente com insuficiência renal aguda avançada (IRA estágios III, IV, V)

Deve-se considerar que a IRA pode manifestar-se também em cães portadores de DRC, sendo, muitas vezes, um desafio para o clínico determinar se o paciente está urêmico devido apenas a um quadro agudo ou se há uma DRC envolvida, uma vez que nem sempre haverá alterações significativas ao ultrassom que permitam fazer esta diferenciação (International Renal Interest Society, 2017). Não só o aumento dos compostos nitrogenados no sangue (azotemia) como também a exposição contínua a outras substâncias que se acumulam, podem gerar distúrbios como fraqueza, náusea, anorexia, vômito, vasculite, úlceras na cavidade oral, gastrite, diarreia, intolerância à glicose, anemia, distúrbios homeostáticos e hidroeletrólitos, disfunção plaquetária, entre outros, caracterizando a síndrome urêmica. Há liberação de citocinas inflamatórias, dentre elas, o fator de necrose tumoral, interleucina-1b e interleucina-6, as quais causam anorexia e aumento do metabolismo energético (Freeman, 2012) com consequente aumento da lipólise, da degradação proteica, da gliconeogênese e glicogenólise, acelerando a perda de massa magra e gerando um estado catabólico, devido ao balanço energético negativo, o qual pode evoluir para caquexia (Wiesen et al., 2011; Freeman, 2012).

A deficiência de glicose nas células, pelo estado de balanço energético negativo, com estímulo da gliconeogênese hepática, gera uma superprodução de corpos cetônicos. Ocorre assim, aumento da concentração sérica do β-hidroxibutirato (BHB), um corpo cetônico, e de ácidos graxos não esterificados, que agem como combustível para os tecidos extra-hepáticos e, ao mesmo tempo, diminuem o pH sanguíneo, podendo levar à acidose metabólica (Palomba e Okada, 2010). O BHB é o corpo cetônico predominante no organismo quando em jejum prolongado e reflete a utilização de gordura como fonte de energia. Tem potencial para ser utilizado como um marcador sérico da necessidade de suporte nutricional em pacientes veterinários e seu aumento está relacionado a um

balanço energético negativo devido ao catabolismo, sendo considerado mais sensível que a medida de corpos cetônicos na urina (Gorman et al., 2016). A dosagem do BHB sérico tem sido utilizado como sinalizador de catabolismo em estudos veterinários com pacientes portadores de diabetes melitus, cetoacidose diabética, DRC, pancreatite aguda, bem como hipertireoidismo e lipídose hepática em gatos (Gorman et al, 2016; Hurrell et al, 2016; Claus et al, 2017)

O desbalanço metabólico provocado pela IRA causa alterações no metabolismo dos carboidratos, lipídeos e proteínas. Geralmente ocorre hiperglicemia relacionada à resistência insulínica e aumento da produção endógena de glicose. Pode haver hipertrigliceridemia devido à mobilização de gordura do tecido adiposo e ao comprometimento do *clearance* de triglicérides. Os aminoácidos provenientes da musculatura são utilizados principalmente pelo fígado para síntese de proteínas de fase aguda e produção de glicose (Wiesen et al, 2011).

A HAS ocorre com frequência em função do desequilíbrio hidroeletrólítico com ativação do sistema renina angiotensina aldosterona e deve ser controlada o quanto antes devido ao risco de dano em órgãos alvo. É importante monitorar a taxa diária de fluidoterapia pois o excesso de fluido também pode aumentar a pressão arterial sistêmica (Ross, 2011).

A hipoalbuminemia pode ocorrer, sendo importante pesquisar a presença de proteinúria que, na maioria das vezes, é a causa da baixa concentração de albumina no sangue. A hipoalbuminemia pode ocasionar hipercolesterolemia e culminar com instalação de edema e derrame de líquidos em cavidades. A ocorrência conjunta de proteinúria, hipoalbuminemia, edema ou ascite caracteriza a condição da síndrome nefrótica, uma das complicações do problema renal (Nishi et al, 2016). A proteinúria pode acontecer por duas causas, que podem ou não estar associadas, sendo uma delas a injúria glomerular e a outra a hipertensão glomerular, comum de ocorrer na DRC e na HAS as quais devem ser adequadamente investigadas. É importante descartar outras possibilidades desencadeadoras de hipoalbuminemia como por exemplo, insuficiência cardíaca congestiva grave com presença de edema, hemorragias, má nutrição, má absorção, doença hepática, neoplasias, entre outros (Littman et al., 2013).

O hematócrito pode estar próximo do limite inferior de referência ou abaixo e, neste caso deve-se considerar que a causa geralmente é multifatorial. Além do efeito da uremia e demais substâncias retidas na IRA que geram destruição de hemácias e possíveis hemorragias, pode haver agente infeccioso ou imunomediado provocando mais hemólise, e ainda, a ação de citocinas inflamatórias e a deficiência de eritropoetina, especialmente nos pacientes portadores de DRC (Carvalho, 2015).

A produção de urina é variável, podendo haver oligúria ou anúria com o avançar da insuficiência renal. A diminuição do fluxo urinário ocorre, em geral, devido à obstrução dos túbulos pelo acúmulo de cilindros e debris e também pelo retrovasamento de fluido de dentro dos túbulos para o interstício, além do próprio edema pela inflamação poder comprimir a luz tubular, dificultando o fluxo. A alteração na polaridade das células dos túbulos provoca um desbalanço eletrolítico que pode ativar a mácula densa, provocando constrição das arteríolas aferentes e levando à isquemia com maior queda da taxa de filtração glomerular. Há possibilidade de poliúria, que pode ocorrer durante o estágio de recuperação da função renal como resultado de restauração, até então parcial, da função tubular, além da diurese osmótica devido aos solutos acumulados (Ross, 2011; Mugford et al., 2013). Há que se considerar também que, se o paciente é um portador de DRC que está em quadro de IRA, a poliúria poderá ocorrer por deficiência de capacidade dos túbulos de concentrar a urina.

O paciente com IRA avançada necessita de fluidoterapia, tentativa de reversão da anúria/ oligúria, controle das náuseas, vômitos e outras complicações, correção eletrolítica e ácido básica e suporte nutricional, sendo este último, um dos maiores desafios (Li et al., 2013), agravando, na maioria das vezes, o estado de balanço energético negativo.

Um aspecto pouco estudado na medicina veterinária é a possibilidade de desenvolvimento de pancreatite aguda (PA) nos pacientes com afecções renais graves. Na medicina há relatos de pacientes portadores de afecções renais apresentando aumento da atividade de enzimas pancreáticas e PA propriamente dita (Masoero et al., 1996; Bruno et al., 2000; Golay e Roychowdhary, 2012; Hou et al., 2013; De Tersant et al., 2018); é relatado também a ocorrência de IRA em consequência da PA (Kes et al., 1996; Petejova e Martinek, 2013; Markakis et al., 2016). Na medicina veterinária, não se encontram relatos consistentes destas correlações (Hulsebosch et al., 2016; Takada et al., 2018) apesar de que, na prática, tem-se visto uma parcela de cães com afecções renais graves desenvolvendo PA. Em gatos, dos Anjos (2018) encontrou 83% de pacientes renais com tríade felina (colangiohepatite, doença inflamatória intestinal e pancreatite) e apontou esta, como a comorbidade mais frequente em gatos com IRA. Sabe-se que endotoxinas e espécies reativas ao oxigênio desempenham papel importante tanto na patofisiologia da PA quanto da IRA (Petejova e Martinek, 2013).

3.4. Pancreatite aguda

A PA é a inflamação do pâncreas de início súbito, geralmente estéril, caracterizada por edema e necrose (Van Den Bossche et al., 2010) com envolvimento variável de órgãos e tecidos peripancreáticos e de órgãos distantes (Silva e Ponce, 2015). A prevalência das formas de pancreatite nos cães não é bem conhecida, mas a doença aguda é mais comumente diagnosticada que a forma crônica (Williams, 2004). Sabe-se que a PA se inicia pela ativação intra-acinar, do tripsinogênio em tripsina, o que, em condições normais, só ocorreria no intestino. A tripsina, por sua vez, ativa, em cascata, outras enzimas, incluindo a quimiotripsina e a fosfolipase, podendo causar autodigestão do pâncreas e tecidos adjacentes, desencadeando a condição inflamatória. Os fatores envolvidos na ativação intrapancreática destas enzimas não são completamente conhecidos (Van Den Bossche et al., 2010; Silva e Ponce, 2015). Alterações no cálcio intracelular parece ser um mecanismo importante desta ativação intrapancreática do tripsinogênio. Fatores como hiperlipidemia, hipercalcemia, medicações, toxinas, dieta inadequada, desnutrição, traumatismos, isquemia seguida de reperfusão, endocrinopatias e infecções podem predispor à pancreatite, porém a maioria dos casos em medicina veterinária é idiopática (Silva e Ponce, 2015). A PA em cães parece ser mais comum do que se pensa, porém sua etiopatogenia não está clara e o seu diagnóstico é desafiador uma vez que as características clínicas são variáveis e não específicas, além do órgão ser de acesso restrito (Steiner et al., 2006; Steiner et al., 2007; Van Den Bossche et al., 2010; Kalli et al., 2017).

O padrão ouro para diagnóstico da PA é o exame histopatológico, porém por ser uma técnica invasiva e o paciente geralmente estar criticamente enfermo, não é comumente empregada (Hulsebosch et al., 2016). Assim, faz-se o diagnóstico da PA associando-se exames clínico, laboratorial e de imagem (Steiner et al., 2007; Kalli et al., 2017). O animal com PA pode ter vômito e dor abdominal, podendo apresentar “posição de prece”, desidratação, anorexia e prostração, sinais estes semelhantes aos do paciente com insuficiência renal grave. Há vezes em que exame ultrassonográfico indica pâncreas hipoeicoico e mesentério peripancreático hipereicoico, porém, nem todo caso de PA apresenta alterações ultrassonográficas, sendo relatada

baixa sensibilidade deste método diagnóstico (Hess, et al., 1998; Mansfield, 2012). Os exames laboratoriais de triagem podem apresentar anemia, leucocitose por neutrofilia e trombocitopenia; é comum encontrar azotemia, aumento da atividade sérica de enzimas hepáticas (alanina aminotransferase e fosfatase alcalina), hiperbilirrubinemia e alterações eletrolíticas (Hess et al., 1998).

A atividade das amilase e lipase séricas totais possuem baixa especificidade e sensibilidade para o diagnóstico, pois é capaz de aumentar em outras doenças não pancreáticas (Steiner et al., 2007; Ferreira et al., 2008). A lipase pode ser produzida por outros órgãos como fígado e mucosa gastrointestinal (Steiner et al., 2006; Mansfield, 2012; Silva e Ponce, 2015). Há também a possibilidade de cães com PA não apresentarem aumento da atividade da amilase e lipase séricas (Mansfield, 2012).

A medida da atividade da lipase pancreática canina específica (cPL) é um método que dosa a atividade da lipase produzida pelo pâncreas, apresentando maior sensibilidade e especificidade diagnóstica para a PA (Steiner et al., 2007; Silva e Ponce, 2015). Além disso, a cPL mostrou-se estável em diversas temperaturas, desde a ambiente até -80°C por até 21 dias e não foi afetada pelo uso de glicocorticoides, via oral, na dose de 2,2 mg/Kg (Steiner et al., 2009). Um teste de cPL condizente com PA deve ser considerado em conjunto com sinais clínicos e exame de imagem para que se tenha certeza de que a PA seja a doença principal do quadro apresentado pelo paciente (Mansfield, 2012).

3.5. Diferenciando a insuficiência renal aguda (IRA) da doença renal crônica (DRC) com IRA

A fim de estabelecer se o quadro é uma IRA com ou sem DRC envolvida, a anamnese, o exame físico e exames complementares, incluindo os de imagem, devem ser realizados e analisados criteriosamente. Investigação a respeito de poliúria, polidipsia, coloração da urina, emagrecimento progressivo, passado mórbido, auxiliam no raciocínio se aquele paciente pode ser um DRC ou não. É comum na DRC o paciente apresentar poliúria e polidipsia compensatória, além de coloração amarelo clara, quase transparente, da urina, e ainda emagrecimento progressivo (Bartges, 2012). Um cão que entra em IRA geralmente não passa por período longo de emagrecimento progressivo uma vez que a instalação do quadro é rápida e com isso, também não é comum observar-se poliúria, polidipsia, nem urina de coloração clara (Cowgill, 2016).

O exame ultrassonográfico pode confirmar a suspeita de DRC, mas isso nem sempre é possível, devendo-se levar em consideração o estágio da afecção, a experiência do ultrassonografista e o modelo do aparelho utilizado na execução do exame. Além disso, há sinais ao exame ultrassonográfico que podem ocorrer nos dois tipos de afecção renal, além do fato de o paciente poder ser portador de DRC mas ainda não apresentar alterações suficientes na imagem renal para classificá-lo como tal (Chew, 2011).

É comum a internação de animais em quadro de uremia grave, sem se ter a certeza de que se trata de quadro isolado de IRA ou de DRC concomitante. Análises laboratoriais seriadas para avaliar o comportamento dos analitos e auxiliar na conduta terapêutica frente aos resultados são importantes. Avaliação do hemograma, especialmente hematócrito, leucócitos e plaquetas, concentração de albumina e globulinas séricas, densidade urinária, presença de proteínas e cilindros na urina, valores da RPCU e da GGT urinária são exemplos de analitos que podem fornecer dados seriados importantes (Waki et al., 2010).

A anemia pode estar relacionada a uma doença infecciosa causando IRA como também pode ser consequência de condição inflamatória crônica e deficiência de eritropoetina, mais comum no paciente DRC. No primeiro caso é de se esperar que o paciente possa apresentar-se febril, com linfonodos aumentados e outros parâmetros que direcionem para a possibilidade de causa infecciosa. O leucograma pode estar normal como também pode apresentar neutrofilia e linfopenia relativas devido a uremia ou leucocitose relacionada à causa da lesão renal (Carvalho, 2015). Hipoalbuminemia por perda urinária e o aumento no valor da RPCU podem ocorrer em ambas as condições pois tanto a lesão glomerular, comum de ocorrer na IRA, quanto a hipertensão glomerular, típica da DRC, podem levar à perda de albumina pela urina (Polzin, 2013; Cowgill, 2016). As globulinas séricas tendem a estar aumentadas nos casos de IRA acompanhadas ou não de DRC. A densidade urinária pode estar mais baixa nos casos em que se tem a DRC envolvida. É importante levar em consideração o estado de hidratação do paciente pois poderá interferir diretamente com os valores dos analitos e levar a interpretações equivocadas (Carvalho). Tanto se o quadro for condizente unicamente com a IRA quanto se tiver uma DRC envolvida, várias alterações em analitos poderão ser semelhantes e, por isso, muitas vezes, apenas ao final do processo, consegue-se classificar o quadro (Cowgill, 2016).

A pesquisa pela causa desencadeadora da situação de uremia é fundamental. Todo quadro de IRA terá uma causa primária que, quando identificada e tratada a tempo, pode fazer a condição urêmica regredir por completo e os parâmetros laboratoriais voltarem ao normal. Ao contrário, quando se esgotam as possibilidades de identificação e tratamento de uma causa primária e o paciente permanece urêmico, acredita-se que seja um doente renal crônico (Carvalho, 2015).

3.6. Paciente estável portador de doença renal crônica (DRC) em estágio avançado

O paciente estável portador de DRC em estágio avançado (DRC estágios 3 e 4), com valores séricos altos de creatinina e toxinas urêmicas, pode apresentar apetite seletivo, às vezes inapetência, perda de massa magra e balanço energético negativo, além de possível quadro de desidratação pela condição de poliúria. Este paciente pode desenvolver uma série de distúrbios da homeostase e deve ser avaliado periodicamente com o intuito de detectar maiores complicações, sendo uma delas a anemia. O acúmulo sérico de fósforo também é frequente, contribuindo para a progressão da DRC e podendo ocasionar hiperparatireoidismo secundário renal, com perda da relação entre cálcio e fósforo séricos e possibilidade de consequências graves ao organismo (Polzin, 2013).

Este estudo tem por objetivos avaliar parâmetros clínicos, laboratoriais e de imagem em cães com insuficiência renal aguda e comparar aspectos laboratoriais destes cães com os hígidos e os doentes renais crônicos estáveis. Pretende-se também averiguar a existência de correlação da condição de disfunção renal com o desenvolvimento de pancreatite aguda. Quanto mais conhecimento a respeito do comportamento destes parâmetros, maior a chance de detecção precoce de complicações, proporcionando monitoramento e estabelecimento de conduta mais adequada para cada caso.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Grupos de animais

Foram avaliados 47 cães de diferentes raças e pesos, castrados e não castrados, machos e fêmeas, provenientes de tutores da região metropolitana de Belo Horizonte – MG, atendidos na rotina clínica do Hospital Veterinário da UFMG, distribuídos em três grupos: um de portadores de insuficiência renal aguda (GIRA), um de doentes renais crônicos compensados (GDRC) e o grupo controle, com animais hígidos (GC).

- 30 cães do Grupo IRA (GIRA): provenientes da casuística do setor de internação do Hospital Veterinário da UFMG, na condição de insuficiência renal aguda em estágio igual ou superior ao estágio III, segundo a classificação IRIS.
- 7 cães do Grupo DRC (GDRC): provenientes da casuística do setor de Nefrologia da Clínica de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da UFMG, portadores de DRC, estáveis e em tratamento conservador, nos estágios 3 e 4 da classificação proposta pela IRIS.
- 10 cães do Grupo Controle (GC): animais hígidos que estiveram no Hospital Veterinário somente para procedimento de vacinação.

Os tutores dos referidos animais foram informados do estudo e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (anexos 1, 2 e 3) autorizando o exame ultrassonográfico e a coleta de amostra do seu animal para realização dos exames laboratoriais.

4.2. Critérios de inclusão e exclusão

4.2.1. Critérios de inclusão do grupo GIRA

Foram incluídos no grupo GIRA cães em quadro de IRA grau IRIS III, IV ou V, de qualquer idade, raça e peso corporal, diagnosticados por sinais ultrassonográficos de rins com dimensões normais a aumentadas, podendo ou não apresentar hiperecogenicidade difusa do parênquima e com boa definição córtico medular, apresentando perfil clínico e laboratorial compatível com a IRA. Estes pacientes foram classificados de acordo com a concentração sérica de creatinina, segundo a proposta da IRIS para estadiamento da injúria renal aguda (Cowgill, 2016).

Cães portadores de DRC de qualquer idade, raça e peso corporal, diagnosticados por sinais ultrassonográficos de rins com dimensões reduzidas, hiperecóticos ou com perda de definição córtico-medular e/ou um perfil clínico e laboratorial compatível com a doença, em situação de IRA, ou seja, apresentando sinais clínicos compatíveis aos da IRA (uremia acompanhada de inapetência, possíveis vômitos e diarreia) também foram incluídos.

4.2.2. Critérios de inclusão do grupo GDRC

No grupo GDRC foram incluídos cães portadores de DRC estágio IRIS 3 e 4, de qualquer idade, raça e peso corporal, diagnosticados por sinais ultrassonográficos de rins com dimensões reduzidas, hiperecóticos e com perda de definição córtico-medular e/ou um perfil clínico e laboratorial compatível com a doença. Estes pacientes foram classificados segundo os critérios

propostos pela IRIS para estadiamento da DRC, de acordo com a concentração sérica de creatinina. Apresentaram exame clínico completo dentro dos parâmetros de normalidade para a espécie e para a condição e estágio da DRC em que se encontravam, sendo observados também os critérios de exclusão.

4.2.3. Critérios de inclusão do grupo GC

Cães hígidos, ou seja, com exames clínico, laboratorial e ultrassonográfico sem anormalidades.

4.2.4. Critérios de exclusão do grupo GDRC

Foram excluídos aqueles animais que estavam dentro das seguintes categorias:

- Portadores de hepatopatia previamente diagnosticada;
- Portadores de doença pancreática previamente diagnosticada;
- Portadores de outra afecção geradora de balanço energético negativo;
- Portadores de doença endócrina (hiperadrenocorticism, diabetes mellitus, entre outras) previamente diagnosticada;
- Portadores de afecções potencialmente causadoras de IRA (hemoparasitoses, doença periodontal em estágio avançado, cardiopatia grave, piometra, leishmaniose em atividade, entre outros);
- Portadores de hipertensão arterial sistêmica não responsiva ao tratamento;
- Portadores de doença oncológica em tratamento;
- Portadores de infecção do trato urinário.

4.3. Tempos de coletas e exames

Os animais do GIRA foram submetidos a 4 tempos de coletas e exames, conforme descritos a seguir:

- Tempo 1 (T1): No 1º dia de internação, dentro das primeiras 24 horas, após o exame clínico completo e o exame ultrassonográfico e após correção do estado de hidratação do paciente, quando então foi realizada a 1ª coleta de sangue e urina para exames;
- Tempo 2 (T2): No 3º dia de internação, 2ª coleta de sangue para exames;
- Tempo 3 (T3): No 5º dia de internação, 3ª coleta de sangue e urina para exames;
- Tempo 4 (T4): No 8º dia da internação, 4ª coleta de sangue para exames.

O estudo em quatro tempos do grupo GIRA objetivou uma melhor compreensão do comportamento das variáveis durante o curso da IRA e a possibilidade de acompanhamento do desfecho de cada paciente.

4.4. Procedimentos

4.4.1. Exame Físico

Os 47 cães selecionados foram submetidos a exame físico completo incluindo inspeção da coloração de mucosas orais e oculares, da hidratação através do turgor cutâneo, lubrificação de mucosas e tempo de preenchimento capilar, medição da frequência cardíaca pela auscultação, do pulso por palpação digital em artéria femoral e da frequência respiratória pela visualização dos

movimentos respiratórios por minuto, palpação abdominal, aferição da PAS por doppler vascular¹ e aferição da temperatura retal por termômetro digital.

As anotações dos parâmetros clínicos gerais dos 30 pacientes do grupo GIRA foram realizadas em cada tempo de avaliação (do T1 ao T4) e então planilhadas e analisadas todas em conjunto, totalizando 70 observações referentes a 29 cães, pois um deles veio a óbito no tempo T1 antes de completar 24 horas em regime de internação.

4.4.2. Coletas de material e exames laboratoriais

Foram obtidas amostras de sangue e de urina de cada animal, com as quais foram realizados os testes necessários. Os animais do grupo GDRC e do GC tiveram apenas um tempo de coleta, sob jejum de 12 horas; os do grupo GIRA, tiveram amostras de sangue obtidas em 4 tempos. A coleta de sangue foi realizada por venopunção com seringas de 5 mL e agulha 25x7mm, na jugular externa. A coleta de urina foi feita pela técnica de cistocentese guiada por ultrassom, utilizando-se seringa de 10 mL e agulha 25x7mm, ou pela técnica de cateterismo para os animais sondados, já em curso da internação ou naqueles casos em que a cistocentese não foi possível de ser realizada. Todos os exames foram executados no Laboratório de Patologia Clínica da Escola de Veterinária da UFMG.

Para realização de hemograma foram coletados 1,5mL de sangue venoso, acondicionados em tubo com EDTA. O sangue foi processado em analisador hematológico automático de impedância², segundo técnica de rotina do laboratório de Patologia Clínica da Escola de Veterinária da UFMG. Foram confeccionados esfregaços sanguíneos para contagem celular diferencial, fixando-se a lâmina com metanol, por 5 minutos, seguido da coloração com Romanowsky.

Os exames bioquímicos foram processados a partir do soro proveniente de 3,5 mL de sangue coletado e acondicionado em tubo específico, sem anti-coagulante. Estes exames foram: ureia, creatinina, albumina, globulina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA), amilase, lipase, colesterol, triglicerídeos, β -hidroxibutirato (BHB), glicose, utilizando-se kits comerciais³ com leitura em aparelho de espectrofotometria⁴. O teste da cPL foi realizado por meio do kit⁵ Vcheck cPL, de diagnóstico in vitro, para medição da concentração de lipase canina específica do pâncreas canino, pela técnica de imunensaio fluorescente quantitativo.

A urina foi processada no prazo máximo de seis horas após a coleta, com a qual foi realizado o exame denominado “perfil urinário I”, composto das seguintes análises: urina rotina por tiras reativas⁶, refratometria, além de exame físico e microscópico, dosagem de creatinina urinária pelo método Jaffé e de proteína urinária pelo método vermelho de pirogalol para cálculo da RPCU e dosagem da atividade da GGT urinária pelo método cinético colorimétrico de Szasz/Persijn.

¹ Doppler vascular portátil veterinário DV3001-Medpej

² Incounter 3D Diagno

³ Biotecnica® e Randox®

⁴ Cobas Mira Plus®- Roche

⁵ Vcheck cPL – FV.0002 – ECO Diagnóstica LTDA

⁶ Combustor Cobas

4.4.3. Exame ultrassonográfico

Todos os exames ultrassonográficos foram realizados no mesmo aparelho⁷, nos animais dos três grupos, no momento da admissão ao estudo, com objetivo de auxiliar na classificação do paciente como hígido, portador de IRA ou de DRC, além de investigar a área da topografia pancreática nos animais do grupo GIRA.

4.4.4. Tratamento clínico

Nos animais do grupo GIRA foi realizada a reposição hidro-eletrolítica baseada nos sinais clínicos e resultados da hemogasometria, além de tratamento suporte com antieméticos, protetores de mucosa gástrica, antibióticos, anti-hipertensivos entre outros, de acordo com as manifestações clínicas individuais.

Os pacientes estáveis portadores de DRC estavam recebendo tratamento conservador, baseado nas diretrizes propostas pelo grupo IRIS e revisadas em 2017, baseado em dieta específica para cães portadores de DRC, formulação comercial a base de ômega e outros antioxidantes, inibidor de enzima conversora de angiotensina I em angiotensina II. Alguns necessitaram ainda de quelante de fósforo sérico a base de hidróxido de alumínio.

4.4.5. Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas pelo software R versão 3.5.1 (R Core Team, 2018). Em todos os testes adotou-se o nível de significância de 5%.

Na análise descritiva avaliou-se todas as variáveis numéricas e categóricas dos pacientes de todos os grupos em todos os tempos disponíveis. Foi testada a normalidade e a homocedasticidade de cada variável na sua unidade original e, aplicou-se a transformação logarítmica, quando esta não se apresentava com distribuição normal.

Para a análise de componentes principais (análise multivariada), utilizou-se os dados do tempo T1 de todos os grupos e de todas as variáveis numéricas, que foram avaliadas em conjunto, destacando-se os principais padrões de correlação. Os valores faltantes foram imputados através da técnica *Multivariate Imputation by Chained Equations* disponível no pacote “mice” do software R (van Buuren, Groothuis-Oudshoorn, 2011). A análise de componentes principais foi realizada utilizando-se a matriz de correlação de Spearman.

Aplicou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para verificar as diferenças das variáveis entre os grupos, uma vez que a maioria delas não apresentou distribuição normal, mesmo após transformação logarítmica. Para as comparações múltiplas, utilizou-se o teste de Wilcoxon com a correção de Bonferroni.

Foram ajustados modelos de regressão entre duplas de variáveis (regressão linear simples) e cada regressão foi analisada separadamente para cada grupo de pacientes (GC, GDRC e GIRA). Foi calculada a significância individual e o poder preditivo de cada variável no desfecho dicotomizado, pela regressão logística. Para as variáveis significativas, determinou-se o ponto de corte e seu intervalo de 95% de confiança, para a classificação entre desfecho bom e ruim,

⁷ Esaote MyLab40 VET

utilizando-se o teste da razão de verossimilhança. O poder preditivo de cada variável foi avaliado pelos seguintes parâmetros: acurácia, índice de concordância Kappa de Cohen, sensibilidade e especificidade (Bruce et al., 2017).

Apenas o grupo GIRA teve os parâmetros clínicos planilhados e tratados estatisticamente pois, nos demais grupos (grupo controle e grupo de portadores de DRC compensados) os parâmetros clínicos obrigatoriamente estavam normais.

Este trabalho foi aprovado pelo Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária desta escola e pela Comissão de Ética no Uso de Animais sob o protocolo de número 275/2018.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Parâmetros clínicos do grupo GIRA

Dos 30 cães do grupo GIRA, 16,7% (5/30) foram avaliados até o T4 (8º dia); 26,7% (8/30) até o T3 (5º dia); 33,3% (10/30) até o T2 (3º dia) e 23,3% (7/30) até o T1 (primeiras 24h).

Das 70 anotações dos parâmetros clínicos gerais dos pacientes do grupo GIRA, 90% (63/70) foram referentes hiporexia/anorexia, considerando que alguns animais não demonstraram nenhum interesse pelo alimento, havendo necessidade de se tentar administração da dieta via ingestão forçada ou via sonda. Em relação aos vômitos a ocorrência foi de 14,3% (9/70), relativamente baixa quando comparada, por exemplo, ao levantamento realizado por Silveira et al (2015), que encontraram uma frequência de 64,2%. Acredita-se que este fato tenha decorrido em função do tratamento de suporte instituído à base de antieméticos (ondansetrona e maropitant), protetor de mucosa gástrica (sucralfato) e anti-ácido (ranitidina). Quanto aos episódios de diarreia, a frequência foi de 21,4% (15/70), semelhante ao encontrado por Silveira et al (2015) que, em estudo retrospectivo com 161 cães urêmicos, entre doentes renais crônicos e pacientes em injúria renal aguda, encontraram uma frequência de 20,9% de diarreia.

Quarenta por cento (28/70) das avaliações das mucosas foram classificadas como hipocoradas e em 21,4% (15/70) das avaliações dos linfonodos, os mesmos foram classificados como reativos. Estes dois parâmetros sinalizam para a necessidade de maiores investigações das causas da IRA, incluindo infecções por hemoparasitas e *Leishmania*, duas etiologias frequentes na rotina clínica da região em que este estudo foi desenvolvido.

Quanto à produção de urina, notou-se que 22,9% (16/70) das observações foram referentes à anúria. Destas 16 observações, 10 (62,5%) estavam concentradas nos animais que sobreviveram apenas até os tempos T1 e T2. De seis pacientes que vieram a óbito no tempo T1, cinco (83,3%) estavam anúricos. De 10 pacientes que foram observados até o tempo T2, quatro (40%) estavam anúricos e destes quatro, três (75%) vieram a óbito e o outro foi eutanasiado (25%). Estas observações permitem dizer que houve correlação importante entre a anúria e o óbito, conforme observado também por Vaden et al. (1997), Segev et al. (2008) e Legatti et al. (2018).

5.2. Parâmetros ultrassonográficos do grupo GIRA

Listou-se os principais achados ultrassonográficos dos pacientes do grupo GIRA no T1 e sua frequência de ocorrência (Tabela 1).

O achado ultrassonográfico mais frequente foi a hiperecogenicidade da cortical renal, em 86,6% (26/30) dos pacientes, representando bem a condição “inflamatória” dos rins. Outros achados em rins que foram condizentes com IRA foram espessamento da cortical em 13,3% (4/30) e sinal de medular em 20% (6/30) dos pacientes, estando estes achados de acordo com Carvalho (2015). Além destas, outras observações como cistos e mineralização em recessos renais apareceram na mesma frequência de 10% (3/30), bem como hidronefrose, nefrólitos e perda da definição renal córtico medular, com uma frequência de 6,7% (2/30).

Parede espessada do intestino esteve presente em 53,3% (16/30) dos pacientes, sugerindo um processo de enterite, que pode ser devido a uremia, enquanto que o achado de parede espessada do estômago foi observada em 43,3% (13/30) dos pacientes, possivelmente devido a gastrite urêmica, achados estes que estão de acordo com Li et al. (2013) e Silveira et al. (2015) que descrevem sobre a ocorrência de alterações gastrointestinais provocadas pela uremia. Silveira et al. (2015) relataram ainda que a lesão extra renal de uremia mais prevalente em seu estudo retrospectivo com 161 cães foi a gastrite ulcerativa hemorrágica, numa frequência de 56,6%.

Os vários outros achados como por exemplo, hepatomegalia, esplenomegalia, adrenomegalia, hipo ou hiperecogenicidade hepática, alterações em vesícula biliar, aumento de linfonodos abdominais, mesentério reativo, líquido livre na cavidade abdominal, entre outros, sugerem associação do quadro de disfunção renal à comorbidades, podendo estas estarem relacionadas à causa ou à consequência do comprometimento renal.

Nem todos os casos de hepatomegalia foram acompanhados por alteração da atividade das enzimas hepáticas, apenas sete (50%) dos 14 achados de hepatomegalia ocorreram juntamente com aumento da atividade de duas ou mais enzimas (ALT, AST ou FA), acreditando-se que nem toda hepatomegalia representou uma comorbidade propriamente dita. Das nove ocorrências de esplenomegalia, oito (88,9%) estavam associadas à hepatomegalia e destes oito pacientes, um deles apresentou aumento na atividade de duas ou mais enzimas hepáticas (ALT, AST, FA) e foi diagnosticado, durante o período da internação, como portador de leishmaniose visceral canina.

A presença de líquido livre na cavidade abdominal esteve presente em 16,7% (5/30) dos pacientes. Este achado deve ser um alerta para a possibilidade de síndrome nefrótica, possível de ocorrer em pacientes com IRA devido a proteinúria ocasionada, na maioria das vezes, por glomerulonefrites, segundo observado por Klosterman et al. (2011). Dos cinco pacientes com líquido livre no abdômen, todos (100%) estavam hipoalbuminêmicos e quatro eram sabidamente proteinúricos sendo que um deles não teve a RPCU estimada por motivo de amostra insuficiente (Figura 4). Admite-se, portanto, que os pacientes com líquido livre abdominal, hipoalbuminemia e proteinúria encontravam-se em quadro de síndrome nefrótica, e os seus desfechos foram: três óbitos e uma alta solicitada, com grande possibilidade do paciente cuja alta foi solicitada ter vindo a óbito devido aos valores muito baixos da albumina sérica e muito altos da RPCU (Figura 4).

Tabela 1: Frequência absoluta e relativa de achados ultrassonográficos nos animais do grupo GIRA na admissão (T1).

Achados em RINS	Total de achados em 30 exames
Hipercogenecidade cortical	26 (86,7%)
Perda definição córtico-medular	2 (6,7%)
Espessamento de cortical	4 (13,3%)
Hidronefrose/hidroureter	2 (6,7%)
Sinal de medular	6 (20%)
Cistos	3 (10%)
Mineralização em recessos	3 (10%)
Nefrólitos	2 (6,7%)
Achados no TRATO GASTROINTESTINAL	
Parede espessada do ESTÔMAGO	13 (43,3%)
Parede espessada do INTESTINO	16 (53,3%)
CAVIDADE ABDOMINAL	
Líquido livre	5 (16,7%)
Aumento de linfonodos	5 (16,7%)
Mesentério reativo	4 (13,3%)
Achados em PÂNCREAS	
Aumentado	3 (10%)
Hipocogenecidade(difusa/estriações)	3 (10%)
Achados no FÍGADO	
Hepatomegalia	14 (46,7%)
Hipercogenecidade difusa	4 (13,3%)
Hipocogenecidade difusa	5 (16,7%)
Estruturas hiperecóticas	3 (10%)
Nódulos/ cistos	1 (3,3%)
Achados em VESÍCULA BILIAR	
Distendida	4 (13,3%)
Parede espessada	4 (13,3%)
Estruturas hiperecóticas c/sombra	4 (13,3%)
Achados em BAÇO	
Esplenomegalia	9 (30%)
Hipoecogenecidade difusa	3 (10%)
Nódulos	2 (6,7%)
ADRENAL	
Aumentada	5 (16,7%)
Presença de nódulo	1 (3,3%)
ÚTERO	
Parede espessada/cistos/conteúdo	4 (13,3%)

GIRA= grupo de pacientes com insuficiência renal aguda, T1= tempo 1 (admissão do paciente ao estudo)

Figura 4: Valores de albumina sérica, RPCU e desfecho dos pacientes com líquido livre no abdômen.

Valores séricos albumina (g/dL)	Valor da RPCU	Desfecho
1,66	1,08	Óbito
2,1	*	Eutanásia
1,17	20,57	Alta solicitada
1,87	13,5	Óbito
1,79	5,59	Óbito

*amostra insuficiente. RPCU= razão proteína creatinina urinárias

Apesar da hipótese de desenvolvimento de PA em parte dos pacientes com IRA, o pâncreas não foi visibilizado em 53,3% (16/30) dos casos. Dos demais pacientes nos quais o pâncreas foi visibilizado, 40% (12/30) tiveram visibilização apenas parcial e 2,7% (2/30) foram visibilizados em sua totalidade. Das alterações pancreáticas condizentes com PA, pode-se relatar hipoeogenicidade difusa, que foi observada em 10% (3/30) dos pacientes. Sabe-se que a sensibilidade do exame ultrassonográfico para diagnóstico da PA é baixa (Mansfield, 2012) e, por isso, o fato de apenas um pequeno número de pacientes com IRA ter apresentado alterações pancreáticas, não significa que não pudesse haver um quadro de PA instalado em outros animais deste estudo. Hess et al. (1998), em seu estudo retrospectivo com cães que apresentaram PA fatal obtiveram 68% (23/34) de achados ultrassonográficos consistentes com o diagnóstico de PA. Porém, o estudo foi de caráter retrospectivo, analisando uma população em que todos os cães apresentavam PA e vieram a óbito, podendo explicar assim a maior gravidade da afecção e, por isso, maior porcentagem de pacientes com ocorrência de alteração pancreática ao exame ultrassonográfico.

5.3. Desfecho dos pacientes do grupo GIRA

O desfecho mais frequente foi o óbito em 50% (15/30) dos animais. A eutanásia ocorreu em 23,3% (7/30) e se deu em função da gravidade dos casos, totalizando 73,3% de mortes. Estes dados diferem do observado no estudo retrospectivo de Vaden et al. (1997) que mostraram uma proporção maior de eutanásias (34,4%) do que de óbitos (22,2%) e um total de mortes de 56,6%. A taxa de mortalidade mais alta do presente estudo pode ser explicada pela seleção apenas de animais considerados em estágio avançado de IRA (graus III, IV e V).

Dos sete casos de eutanásia, dois não foram possíveis de se determinar a causa específica, sendo os outros 5 casos decorrentes de: Leishmaniose refratária ao tratamento, DRC com IRA, nefropatia congênita, piometra associada com hemangiossarcoma e trombose e, doença periodontal em estágio grave. Há que se considerar também que, os pacientes cuja alta foi solicitada pelos tutores (2/30) eram animais que ainda não estavam em condições clínicas satisfatórias, não podendo considera-los fora de risco de óbito. Estes índices confirmam o prognóstico desfavorável dos cães que foram internados em quadro de IRA (Tabela 2).

Tabela 2: Frequências absolutas e relativas do desfecho dos 30 pacientes do grupo de cães com IRA (GIRA).

Desfecho	Frequências Absolutas	Frequências Relativas
Alta	6	20,0 %
Alta solicitada	2	6,7 %
Eutanásia	7	23,3 %
Óbito	15	50,0 %
Total	30	100,0 %

5.4. Parâmetros laboratoriais dos grupos estudados

5.4.1. Análise das variáveis entre grupos

Para todas as variáveis, o valor p do teste global de Kruskal-Wallis foi significativo. Nas comparações múltiplas, o grupo controle sempre foi significativamente diferente do grupo GIRA. O grupo GDRC ocupou uma posição intermediária entre os grupos GC e GIRA. Para as variáveis de elevada variabilidade, foram construídos dois gráficos, um com o eixo y na escala original e outro com a escala logarítmica, facilitando a comparação entre os grupos. Os intervalos dos valores obtidos das variáveis analisadas no grupo controle (GC) foram dispostos em um quadro (Figura 5) a fim de comparar com os valores da literatura consultada.

Figura 5: Variáveis e seus intervalos obtidos no grupo controle (GC) e na literatura

Variável	Intervalo referência do GC	Intervalo referência da literatura
Ureia (mg/dL)	21,2 – 35,4	20 – 56 (Kaneko et al, 2008)
Creatinina (mg/dL)	0,8 – 1,2	0,5 – 1,5 (Kaneko et al, 2008)
Hematócrito (%)	41,7 – 53,3	37 – 55 (Kaneko et al, 2008)
Triglicérides (mg/dL)	32,2 – 62,0	40 – 169 (Kaneko et al, 2008)
BHB (mmol/L)	0,009 – 0,061	0,018 – 0,048 (Kaneko et al, 2008)
Amilase (U/L)	446,2 – 885,2	300 – 1500 (Kaneko et al, 2008)
Lipase (U/L)	17,5 – 56,7	15 – 250 (Kaneko et al, 2008)
cPL (ng/dL)	46 – 57,4	< 200 (Beall et al, 2011)
Albumina (g/dL)	2,7 – 3,7	2,3 – 3,1 (Kaneko et al, 2008)
Proteína urinária (mg/dL)	1,3 – 33,5	10-20 (Grauer et al, 1985)
RPCU	0 – 0,28	< 0,2 (IRIS Staging of CKD, 2017).
Densidade urinária	1,025 – 1,061	1,015 – 1,050 (Chew et al, 2011)

5.4.1.1. Ureia e creatinina

Tanto os valores das concentrações séricas médias da ureia quanto da creatinina dos grupos GDRC e GIRA estiveram significativamente acima dos valores de ureia e creatinina do grupo GC (Tabelas 3 e 4 / Figuras 6 e 7), conforme se esperava que ocorresse tanto na IRA em estágio maior ou igual a III (Cowgill, 2016) quanto na DRC estágios 3 e 4 (International Renal Interest Society, 2017)

Nota-se que a média do valor de ureia no GIRA (312,1 mg/dL) foi superior ao do GDRC (156,4 mg/dL), o que justifica a ocorrência de anorexia presente na maioria dos cães com IRA, conforme citado por Ross (2011). No grupo GDRC, apesar da concentração sérica média da ureia ser significativamente mais alta que a do grupo GC (28,3 mg/dL), estes apresentavam normoréxicos. Acredita-se que os portadores de DRC possuam maior capacidade de adaptação a valores mais altos de ureia sérica, uma vez que o seu aumento, devido a progressão da doença, ocorre de forma gradual, comprometendo em menor grau, a condição do apetite, conforme discutido por Waki, et al. (2010). Animais do grupo GDRC, por estarem em estágios avançados da doença (estágio 3 e 4 da DRC) encontram-se mais vulneráveis a desestabilizações, sendo que fatores capazes de provocar uma mínima diminuição na excreção renal, podem ser suficientes para gerar descompensação nestes pacientes, conforme mencionado por Polzin (2013).

Tabela 3: Valores séricos (mg/dL) de UREIA nos grupos GC, GDRC e GIRA.

Grupo	Média	Mediana	Desvio Padrão	Coefficiente de Variação	1° Quartil	3° Quartil
GC (n=10)	28,3	26,1 ^c	7,1	25%	24,8	31,7
GDRC (n=7)	156,4	120,9 ^b	103,3	66%	83,3	219,8
GIRA (n=30)	312,1	311,5 ^a	92,8	30%	255,3	387,5

Letras diferentes representam diferença estatística ($P < 0,05$).

GC = grupo de cães hígidos (controle); GDRC = Grupo de portadores de doença renal crônica estáveis; GIRA = grupo de pacientes com insuficiência renal aguda.

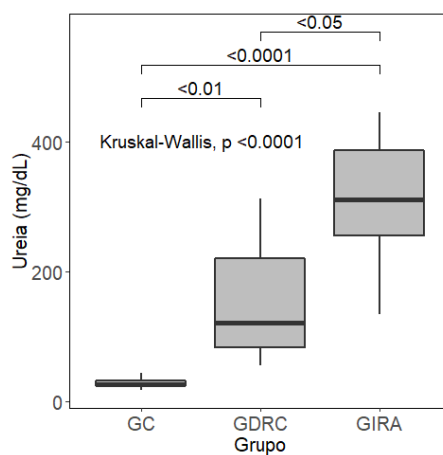


Figura 6: Diferença dos valores séricos (mg/dL) de UREIA entre os grupos estudados.

GC = grupo de cães hígidos (controle); GDRC = Grupo de portadores de doença renal crônica estáveis; GIRA = grupo de pacientes com insuficiência renal aguda.

Tabela 4: Valores séricos (mg/dL) de CREATININA nos grupos GC, GDRC e GIRA.

Grupo	Média	Mediana	Desvio Padrão	Coefficiente de Variação	1° Quartil	3° Quartil
GC (n=10)	1,0	0,8 ^c	0,2	23%	0,8	1,1
GDRC	3,8	2,8 ^b	2,0	53%	2,7	4,2
GIRA	8,5	6,3 ^a	6,6	77%	5,5	10,5

Letras diferentes representam diferença estatística ($P < 0,05$).

GC = grupo de cães hígidos (controle); GDRC = Grupo de portadores de doença renal crônica estáveis; GIRA = grupo de pacientes com insuficiência renal aguda.

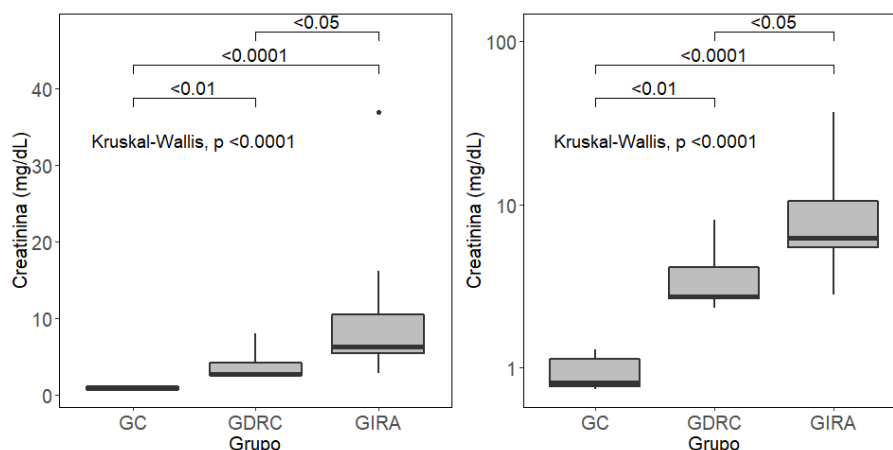


Figura 7: Diferença dos valores séricos (mg/dL) de CREATININA entre os grupos estudados.
GC = grupo de cães hígidos (controle); GDRC = Grupo de portadores de doença renal crônica estáveis; GIRA = grupo de pacientes com insuficiência renal aguda

5.4.1.2. Hematócrito

Como em relação ao hematócrito o objetivo foi avaliar a sua correlação com o grau de uremia, optou-se por dividir o grupo GIRA em subgrupos de acordo com os graus (III, IV e V) segundo a classificação IRIS de 2016.

De acordo com a média do hematócrito dos grupos GDRC e GIRA, observou-se valores abaixo dos valores do grupo GC (Tabela 5). Este achado condiz com a condição do paciente com insuficiência renal grave no qual pode ocorrer destruição ou perda de hemácias seja por causa inflamatório-infecciosa, urêmica, imunomediada ou hemorrágica. Há também possibilidade de deficiência de eritropoetina afetando a produção dos eritrócitos. Os valores de hematócrito obtidos no presente estudo, não apresentaram correlação direta com o grau de uremia, uma vez que o subgrupo GIRA V, considerado de grau mais grave, foi o que teve a maior média de hematócrito comparado aos demais subgrupos GIRA, além de não ter apresentado diferença estatisticamente significativa entre as médias de hematócritos do grupo DGRC e GC (Tabela 5). Silveira et al. (2015) em levantamento retrospectivo com 161 cães com uremia, entre doentes renais crônicos e insuficientes renais agudos, identificaram apenas 6,2% de ocorrência de anemia.

Tabela 5: Valores (%) do HEMATÓCRITO nos grupos GC, GDRC e GIRA com seus subgrupos de acordo com o grau IRIS (2016).

Grupo	Média	Mediana	Desvio Padrão	Coefficiente Variação	1° Quartil	3° Quartil
GC (n=10)	47,5 ^a	47	5,8	12%	45,5	51,5
GDRC (n=7)	36,6 ^a	36	10,9	30%	27,5	46,5
GIRA.III (n= 6)	31,8 ^b	34	8,4	26%	34	35,5
GIRA.IV (n= 15)	29,9 ^b	25	13,3	45%	21	34,5
GIRA.V (n= 9)	37,5 ^a	37,5	8,5	23%	31,75	40,75

Letras diferentes representam diferença estatística (P<0,05).

GC = grupo de cães hígidos (controle); GDRC = Grupo de portadores de doença renal crônica estáveis; GIRA.III= grupo de pacientes com insuficiência renal aguda grau III; GIRA.IV= grupo de pacientes com insuficiência renal aguda grau IV; GIRA.V= grupo de pacientes com insuficiência renal aguda grau V.

O grau da IRA não manteve uma correlação negativa com o valor do hematócrito pois, nos animais do grupo GIRA classificados como grau V (grau de maior uremia), o valor da média do hematócrito foi maior que nos animais do grupo GIRA graus III e IV (Tabela 5). Isto possivelmente ocorreu devido ao fato de o hematócrito poder variar por diversas causas e não apenas pelo grau de uremia. No estudo de Vaden et al. (1997) a média do valor do hematócrito de 99 cães com IRA, sem separação por grau da doença, foi de 38,7%.

Todos os animais do grupo GIRA estavam sob fluidoterapia e, por isso, a possibilidade de desidratação aumentando o hematócrito não foi considerada nesta discussão.

Houve diferença significativa entre o subgrupo GIRA grau III e grau IV com relação ao grupo GC (Figura 8). As outras comparações não foram significativas a 5%.

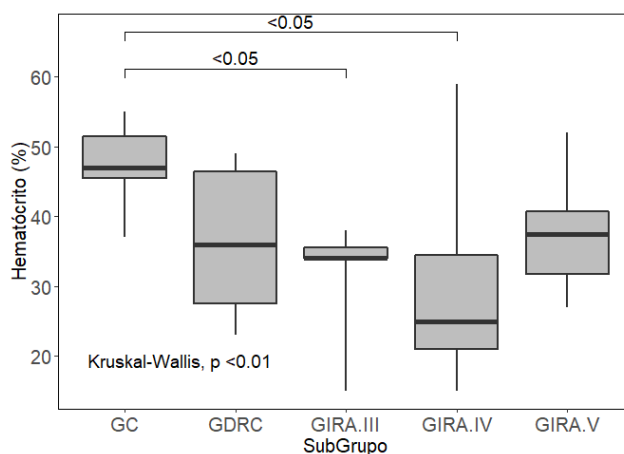


Figura 8: Diferença dos valores (%) do HEMATÓCRITO entre os grupos e subgrupos estudados.

GC = grupo de cães hígidos (controle); GDRC = Grupo de portadores de doença renal crônica estáveis; GIRA.III= grupo de pacientes com IRA grau III; GIRA.VI= grupo de pacientes com IRA grau VI; GIRA.V= grupo de pacientes com IRA grau V.

5.4.1.3. Triglicérides e betahidroxibutirato (BHB)

A média das concentrações séricas de triglicérides dos grupos GDRC e GIRA comparada ao grupo GC (47,1 mg/dL) foi 1,7 vezes maior no grupo GDRC (78,5 mg/dL) e 2,5 vezes maior no grupo GIRA (118,5 mg/dL). Apesar destes valores médios estarem dentro do intervalo de referência proposto por Kaneko et al. (2008) de 40 a 169 mg/dL, observou-se diferença estatisticamente significativa do aumento desta variável no grupo GIRA comparado ao GC (Tabela 6/ Figura 9), concordando com Wiesen et al. (2011) que propõem que em humanos com IRA, a hipertrigliceridemia pode ocorrer devido à mobilização de gordura do tecido adiposo e ao comprometimento do *clearance* de triglicérides. A literatura veterinária ainda é carente de estudos sobre o comportamento dos lipídeos na IRA; já em relação às concentrações séricas de BHB sinalizando balanço energético negativo em cães e gatos, existem estudos com pacientes portadores de diabetes mellitus, cetoacidose diabética, DRC, pancreatite aguda, hipertireoidismo e lipidose hepática (Gorman et al, 2016; Hurrel et al, 2016; Claus et al, 2017).

Tabela 6: Valores séricos (mg/dL) de TRIGLICÉRIDES nos grupos GC, GDRC e GIRA.

Grupo	Média	Mediana	Desvio Padrão	Coefficiente Variação	1° Quartil	3° Quartil
GC (n= 10)	47,1	43,7b	14,9	32%	39,0	51,7
GDRC (n= 7)	78,5	46,5ab	58,2	74%	42,0	86,5
GIRA (n= 30)	118,5	83,8a	111,1	94%	67,4	115,7

Letras diferentes representam diferença estatística ($P < 0,05$).

GC = grupo de cães hígidos (controle); GDRC = Grupo de portadores de doença renal crônica estáveis; GIRA = grupo de pacientes com insuficiência renal aguda.

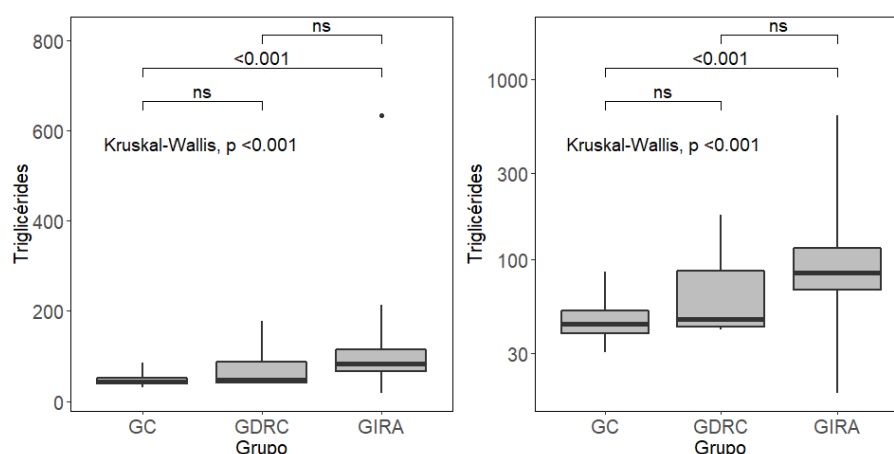


Figura 9: Diferença dos valores séricos (mg/dL) de TRIGLICÉRIDES entre os grupos estudados.

GC = grupo de cães hígidos (controle); GDRC = Grupo de portadores de doença renal crônica estáveis; GIRA = grupo de pacientes com insuficiência renal aguda.

Os valores séricos médios de BHB entre os grupos, mostraram um comportamento semelhante aos valores séricos médios de triglicérides, tendo sido aproximadamente 2,5 vezes maior no grupo GDRC (0,086 UI/dL) que o GC (0,035 UI/dL) e 6,6 vezes maior no grupo GIRA (0,231 UI/dL) em relação ao GC (0,35 UI/dL), com diferença estatisticamente significativa entre estes dois últimos grupos (Tabela 7/ Figura 10). Estes resultados, reforçam a ideia de que os pacientes do grupo GIRA estavam em condição importante de balanço energético negativo, predispondo ao desenvolvimento de PA. Esta observação está de acordo com o estudo de Hurrell et al. (2016), no qual pacientes com PA apresentaram concentrações séricas de BHB significativamente mais elevadas que em pacientes com outras doenças (mas também com vômito e anorexia) ou em jejum a mais de 10 horas. Neste presente estudo, a dosagem sérica de BHB mostrou-se como um marcador importante nos pacientes com IRA, podendo ser um possível preditor de PA. Sugere-se, portanto, que a dosagem sérica do BHB faça parte do monitoramento do paciente com IRA avançada, sinalizando para necessidade de mudanças no manejo nutricional e prevenção da PA.

Tabela 7: Valores séricos (mmol/L) de BHB nos grupos GC, GDRC e GIRA.

Grupo	Média	Mediana	Desvio Padrão	Coefficiente Variação	1° Quartil	3° Quartil
GC (n= 10)	0,035	0,030 ^b	0,026	74%	0,023	0,046
GDRC (n= 7)	0,086	0,076 ^{ab}	0,043	50%	0,057	0,112
GIRA (n= 30)	0,231	0,163 ^a	0,194	84%	0,120	0,249

Letras diferentes representam diferença estatística (P<0,05).

BHB= betahidroxibutirato; GC = grupo de cães hígidos (controle); GDRC = Grupo de portadores de doença renal crônica estáveis; GIRA = grupo de pacientes com insuficiência renal aguda.

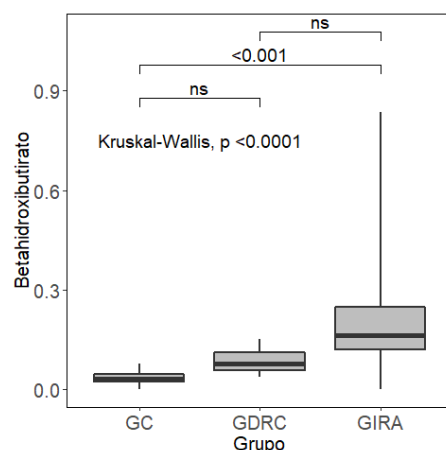


Figura 10: Diferença dos valores séricos (mmol/L) de BHB (betahidroxibutirato) entre os grupos estudados.

GC = grupo de cães hígidos (controle); GDRC = Grupo de portadores de doença renal crônica estáveis; GIRA = grupo de pacientes com insuficiência renal aguda.

5.4.1.4. Amilase, lipase e lipase pancreática canina específica

Considerando a média do valor da atividade sérica da amilase deste estudo observou-se que os valores do grupo GDRC e GIRA foram duas vezes maiores que o valor do grupo GC (Tabela 8/ Figura 11). Este aumento a princípio não apresenta grande significado clínico uma vez que a amilase pode ser produzida por outros órgãos que não o pâncreas, além do fato de poder aumentar sua atividade sérica em função apenas da diminuição da excreção renal, conforme relatam Silva e Ponce (2015).

Tabela 8: Valores da atividade sérica (U/L) de AMILASE nos grupos GC, GDRC e GIRA.

Grupo	Média	Mediana	Desvio Padrão	Coefficiente Variação	1° Quartil	3° Quartil
GC (n= 10)	665,7	600,3 ^b	219,5	33%	496,3	768,1
GDRC (n= 7)	1426,9	1349,4 ^a	293,1	21%	1220,1	1675,1
GIRA (n= 30)	1379,2	1282,3 ^a	706,4	51%	878,8	1681,2

Letras diferentes representam diferença estatística (P<0,05).

GC = grupo de cães hígidos (controle); GDRC = Grupo de portadores de doença renal crônica estáveis; GIRA = grupo de pacientes com insuficiência renal aguda.

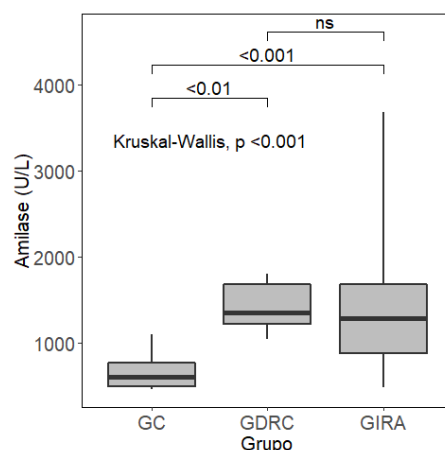


Figura 11: Diferença dos valores da atividade sérica (U/L) de AMILASE entre os grupos estudados.
GC = grupo de cães hígidos (controle); GDRC = Grupo de portadores de doença renal crônica estáveis; GIRA = grupo de pacientes com insuficiência renal aguda.

Em relação à média do valor da atividade da lipase sérica foi possível observar alterações mais importantes do que com a amilase. O valor médio da atividade da lipase sérica no grupo GDRC foi 5 vezes superior ao do GC e o do grupo GIRA foi 16 vezes superior ao do grupo GC, havendo diferença estatisticamente significativa do grupo GIRA e GDRC para o GC (Tabela 9/ Figura 12). Estes valores da atividade da lipase sérica muitas vezes maior que os valores do grupo GC mostram uma sensibilidade maior à da amilase sérica para a possibilidade de ocorrência de PA, concordando com as observações de Mansfield e Jones (2000). Porém, em relação à especificidade da lipase sérica para o diagnóstico da PA, Steiner et al. (2006) relatam que é baixa, sendo o mesmo observado por Ferreira et al. (2008) em seu estudo retrospectivo com pacientes críticos humanos, onde a hiperlipasemia esteve relacionada com maior tempo de internação, mas com apenas uma minoria de pacientes diagnosticados com PA.

Tabela 9: Valores da atividade sérica (U/L) de LIPASE nos grupos GC, GDRC e GIRA.

Grupo	Média	Mediana	Desvio Padrão	Coefficiente Variação	1° Quartil	3° Quartil
GC (n= 10)	37,1	34,0b	19,6	53%	28,0	39,0
GDRC (n= 7)	195,0	164,5a	152,5	78%	129,8	206,0
GIRA (n= 30)	590,1	134,0a	1151,7	195%	58,0	321,5

Letras diferentes representam diferença estatística ($P < 0,05$).

GC = grupo de cães hígidos (controle); GDRC = Grupo de portadores de doença renal crônica estáveis; GIRA = grupo de pacientes com insuficiência renal aguda.

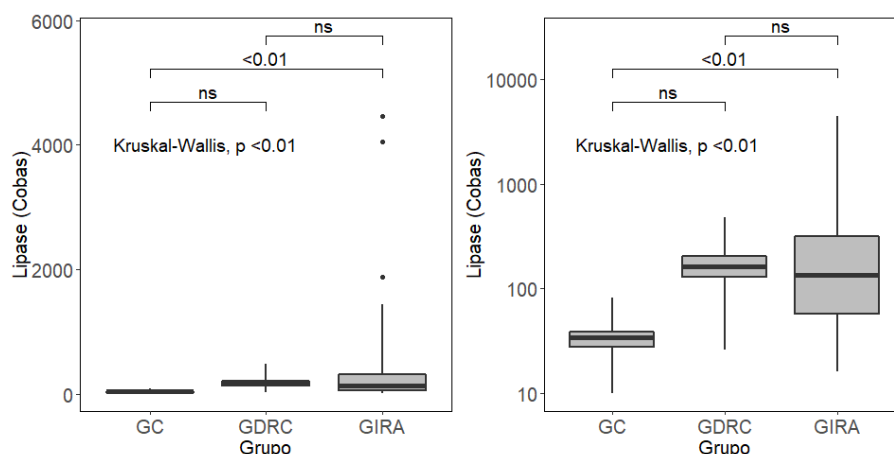


Figura 12: Diferença dos valores da atividade sérica (U/L) de LIPASE entre os grupos estudados. GC = grupo de cães hígidos (controle); GDRC = Grupo de portadores de doença renal crônica estáveis; GIRA = grupo de pacientes com insuficiência renal aguda.

Considerando que os valores preconizados pelo fabricante⁸ do teste da cPL, classificam o valor ≥ 400 ng/dL como sendo confirmatório para PA, observou-se que o grupo GIRA com valor médio de 551,7 ng/dL apresentou pacientes com PA, estando o valor médio de atividade da cPL dez vezes maior do que a média do GC (Tabela 10) e sendo esta diferença estatisticamente significativa (Figura 13).

Tabela 10: Valores da atividade sérica (ng/dL) de cPL nos grupos GC, GDRC e GIRA.

Grupo	Média	Mediana	Desvio Padrão	Coefficiente Variação	1° Quartil	3° Quartil
GC (n= 10)	51,7	50,0b	5,7	11%	50,0	50,0
GDRC (n= 7)	244,1	50,0ab	310,7	127%	50,0	320,0
GIRA (n= 30)	551,7	369,0a	551,8	100%	169,0	607,3

Letras diferentes representam diferença estatística ($P < 0,05$).

cPL = lipase pancreática canina específica; GC = grupo de cães hígidos (controle); GDRC = Grupo de portadores de doença renal crônica estáveis; GIRA = grupo de pacientes com insuficiência renal aguda.

Analisando os gráficos da amilase, lipase e cPL séricas nos diferentes grupos (Figuras 11, 12 e 13), percebe-se que o grupo GDRC não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo GIRA, e que, em relação ao CG, só apresentou diferença estatisticamente significativa em relação à amilase, provavelmente devido ao déficit de excreção desta enzima pela própria condição da DRC, conforme citado por Van den Bossche et al. (2010). Quanto ao grupo GIRA, houve diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo GC para todas as três enzimas analisadas (amilase, lipase e cPL), sugerindo que a PA esteve presente em parte dos pacientes deste grupo.

⁸ Vcheck cPL – FV.0002 – ECO Diagnóstica LTDA

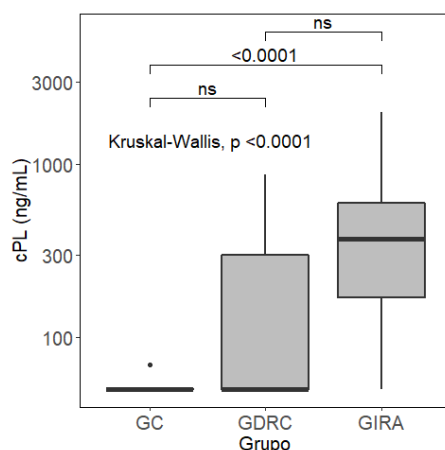


Figura 13: Diferença dos valores da atividade sérica (ng/mL) de cPL entre os grupos estudados. cPL = lipase pancreática canina específica; GC = grupo de cães hígidos (controle); GDRC = grupo de portadores de doença renal crônica estáveis; GIRA = grupo de pacientes com insuficiência renal aguda.

Ao distribuir os cães do grupo GIRA de acordo com o grau da IRA, obteve-se seis cães grau III, quinze cães grau IV e sete cães grau V. Dois dos 30 cães não tiveram a cPL medida no T1. Dos seis cães grau III, dois (33%) apresentaram cPL normal (< 200 ng/mL) e quatro (67%) apresentaram cPL elevada. Nos cães com IRA grau IV, do total de quinze, quatro (26,7%) apresentaram cPL normal, outros quatro (26,7%), elevada, e sete (46,6%) apresentaram cPL > 400 ng/mL. Já no subgrupo IRA grau V, dos sete cães, dois (28,6%) apresentaram cPL normal e cinco (71,4%) apresentaram cPL > 400 ng/mL. Observou-se, portanto, uma tendência de quanto mais elevado o grau da IRA, maior a chance de desenvolvimento de PA.

Considerando a atividade da cPL dos 28 cães do grupo GIRA que tiveram sua mensuração realizada no tempo de admissão ao estudo (T1), oito (28,6%) apresentaram cPL normal, outros oito (28,6%) apresentaram cPL elevada e doze (42,8%) apresentaram quadro condizente com PA. Para os pacientes que já apresentavam cPL > 400 ng/dL em T1, pode-se imaginar duas situações, sendo uma delas a possibilidade da IRA ter desencadeado a PA antes do período da internação e a outra como sendo a PA pré-existente à IRA. Nestes pacientes, portanto, não foi possível afirmar que a PA ocorreu como uma consequência da IRA. Porém, oito animais (50%) dos 16 que apresentaram cPL < 400 ng/dL no T1, tiveram os valores aumentados para > 400 ng/dL durante o curso da IRA (figura 14). Assim, nestes oito animais pode-se afirmar que a PA ocorreu possivelmente em consequência do quadro grave de IRA, o qual gerou uma condição de balanço energético negativo com predisposição para o desenvolvimento da PA. A condição de balanço energético negativo foi demonstrada pelos valores séricos de BHB que, nestes animais, pelo menos em um dos tempos avaliados, mostrou-se elevada e com diferença estatisticamente significativa quando comparada aos valores dos animais do grupo GC (tabela 7). Deve-se considerar ainda, que os animais do GC estavam em jejum de 12h e, por isso, certo grau de mobilização de gorduras já poderia estar ocorrendo. Destes oito cães que desenvolveram a PA em decorrência da IRA, quatro (50%) morreram (três óbitos e uma eutanásia), um teve alta solicitada (12,5%) e três (37,5%) receberam alta, sendo o óbito, o desfecho predominante.

Figura 14: Valores séricos da atividade cPL e da concentração de BHB de oito cães do grupo GIRA nos vários tempos de coleta e o desfecho da internação

	cPL (ng/mL)				BHB (mmol/L)			
	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4
1	370	1466	1960	*	*	0,25075	*	*
2	368	1045	1270	>2000	0,0532	*	0,07599	0,01521
3	205	254	213	574	0,07599	0,22796	0,08359	0,05319
4	380	570	567	*	0,8358	*	*	*
5	366	933	1109	*	0,22034	0,09879	0,22795	*
6	<50	*	1652	*	0,15196	*	0,06839	*
7	50	513	*	*	0,37993	0,28875	*	*
8	170	1213	*	*	0,44071	0,09118	*	*

* valor não mensurado devido a amostra insuficiente, óbito, eutanásia ou alta solicitada.

cPL = lipase pancreática canina específica; BHB = betahidroxibutirato; GIRA = grupo de pacientes com insuficiência renal aguda; Alta sol.= alta solicitada

Em relação ao GDRC a média dos valores de atividade sérica da cPL foi de 244,1 ng/dL, quase 5 vezes maior do que a média do grupo GC (51,7 ng/dL), porém não confirmatória de pancreatite aguda segundo o parâmetro utilizado pelo fabricante do teste. Dos sete animais do grupo, quatro apresentaram cPL < 50 ng/dL, um entre 200-400 ng/dL e dois > 400 ng/dL. Dos dois pacientes com cPL > 400 ng/dL, um deles estava no estágio final da DRC (estágio 4 avançado), magro e com altos valores séricos de creatinina e ureia, porém estável no dia do exame clínico e coleta de material para exames. Após algumas semanas este paciente descompensou e veio a óbito, com possibilidade deste ter ocorrido pela PA que desenvolveu. O outro animal com cPL > 400 ng/dL estava em estágio 3 da DRC e com todos os parâmetros clínicos e laboratoriais normais para o estágio da DRC em que se encontrava. Porém, em check up realizado alguns meses após, cogitou-se a hipótese de hiperadrenocorticismismo (HAC) devido a acentuada polifagia e distensão abdominal. Considerando a possibilidade de HAC neste animal, especula-se que a cPL estivesse falsamente aumentada, conforme observado por Mawby, et al. (2014) em estudo no qual cães com HAC e sem evidência clínica de PA apresentaram cPL significativamente mais elevada quando comparada com o grupo de cães hígidos.

5.4.1.5. Albumina, proteína urinária e RPCU

A concentração média da albumina sérica do grupo GIRA (2,2 g/dL) esteve ligeiramente abaixo do intervalo de normalidade de 2,3 a 3,1 g/dL proposto por Kaneko et al (2008), enquanto que o grupo GDRC (2,9 g/dL) e GC (3,2 g/dL) apresentaram valores dentro deste intervalo. Porém, quando se comparam os valores entre os grupos, observa-se uma concentração de albumina sérica decrescente do GC para o GDRC e deste para o GIRA, mostrando que, quanto mais grave o comprometimento renal, maior a tendência à hipoalbuminemia (Tabela11/ Figura 15).

Tabela 11: Valores séricos (g/dL) de ALBUMINA nos grupos GC, GDRC e GIRA.

Grupo	Média	Mediana	Desvio Padrão	Coefficiente Variação	1° Quartil	3° Quartil
GC (n= 10)	3,2	3,2a	0,5	14%	2,9	3,4
GDRC (n= 7)	2,9	2,8a	0,5	17%	2,6	3,3
GIRA (n= 30)	2,2	2,4b	0,7	30%	1,6	2,5

Letras diferentes representam diferença estatística ($P < 0,05$).

GC = grupo de cães hígidos (controle); GDRC = Grupo de portadores de doença renal crônica estáveis; GIRA = grupo de pacientes com insuficiência renal aguda.

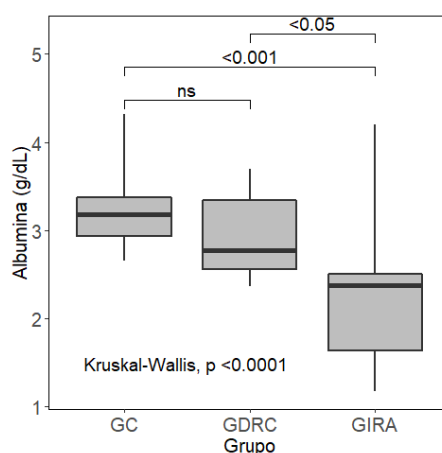


Figura 15: Diferença dos valores séricos (g/dL) de ALBUMINA entre os grupos estudados.

GC = grupo de cães hígidos (controle); GDRC = Grupo de portadores de doença renal crônica estáveis; GIRA = grupo de pacientes com insuficiência renal aguda.

Quanto à concentração da proteína urinária, considera-se como valor esperado em cães hígidos a concentração de até 20 mg/dL podendo ocorrer discretas variações em função da densidade urinária (Grauer, 2016). Tanto o grupo GDRC (75,1 mg/dL) quanto o grupo GIRA (336,0 mg/dL) apresentaram aumento nas concentrações de proteína urinária enquanto que no grupo GC a concentração foi de 17,4 mg/dL (Tabela 12 / Figura 16). Acredita-se que a causa da proteinúria no grupo GDRC seja em função da hipertensão glomerular, condição comum no paciente portador de DRC, mesmo quando estável. Já a proteinúria do grupo GIRA pode ser explicada pela injúria glomerular a que estes pacientes estão sujeitos, decorrente, na maior parte das vezes, a um processo de glomerulonefrite, com consequente proteinúria de maior magnitude.

Tabela 12: Valores (mg/dL) de PROTEÍNA URINÁRIA nos grupos GC, GDRC e GIRA

Grupo	Média	Mediana	Desvio Padrão	Coefficiente Variação	1° Quartil	3° Quartil
GC (n= 10)	17,4	12,1b	16,1	93%	7,0	16,6
GDRC (n= 7)	75,1	42,3ab	73,2	97%	14,7	123,3
GIRA (n= 30)	336,0	138,6a	587,6	175%	66,1	282,9

Letras diferentes representam diferença estatística ($P < 0,05$).

GC = grupo de cães hígidos (controle); GDRC = Grupo de portadores de doença renal crônica estáveis; GIRA = grupo de pacientes com insuficiência renal aguda.

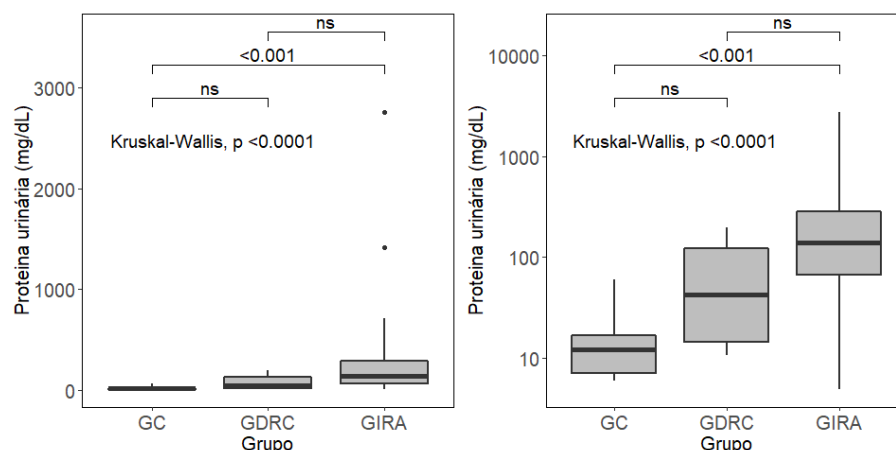


Figura 16: Diferença dos valores (mg/dL) de PROTEÍNA URINÁRIA entre os grupos estudados.

GC = grupo de cães hígidos (controle); GDRC = Grupo de portadores de doença renal crônica estáveis; GIRA = grupo de pacientes com insuficiência renal aguda.

O mesmo comportamento da proteína urinária ocorreu com os valores médios da RPCU dos três grupos. O grupo GC (0,14) pode ser classificado como não proteinúrico, enquanto os grupos GDRC (1,03) e GIRA (7,21) foram classificados como proteinúricos, porém em magnitudes diferentes (Tabela 13/ Figura 17).

Tabela 13: Valores de RPCU nos grupos GC, GDRC e GIRA.

Grupo	Média	Mediana	Desvio Padrão	Coefficiente Variação	1° Quartil	3° Quartil
GC (n= 10)	0,14	0,11b	0,14	98%	0,07	0,15
GDRC (n= 7)	1,03	1,10a	0,80	78%	0,28	1,75
GIRA (n= 30)	7,21	3,13a	10,36	144%	1,35	5,59

Letras diferentes representam diferença estatística ($P < 0,05$).

RPCU = razão proteína creatinina urinárias; GC = grupo de cães hígidos (controle); GDRC = Grupo de portadores de doença renal crônica estáveis; GIRA = grupo de pacientes com insuficiência renal aguda.

Observando-se os gráficos das figuras 15, 16 e 17, é possível perceber a correlação da albumina sérica com a proteína urinária e, conseqüentemente, com a RPCU, ou seja, enquanto a concentração sérica da albumina diminuiu nos grupos GDRC e GIRA, a proteína urinária e a RPCU aumentaram, em proporção semelhante, reforçando a ideia de que a proteinúria, tanto no GDRC quanto no GIRA, tratava-se de uma albuminúria.

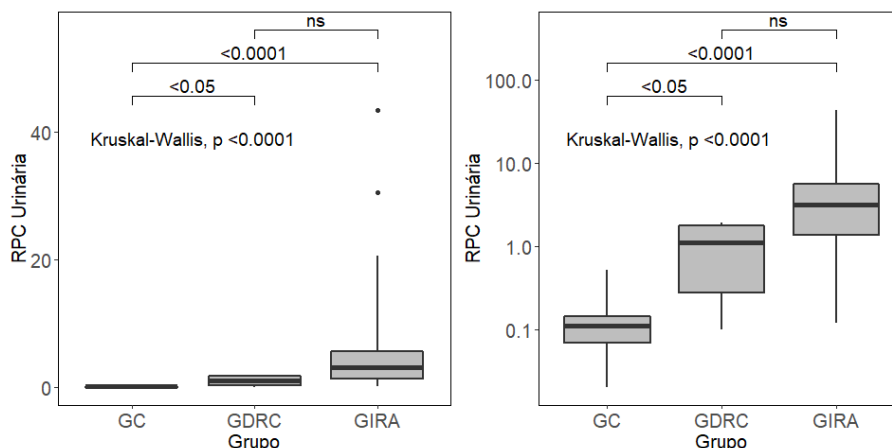


Figura 17: Diferença dos valores de RPCU entre os grupos estudados.

RPCU = razão proteína creatinina urinárias; GC = grupo de cães hígidos (controle); GDRC = Grupo de portadores de doença renal crônica estáveis; GIRA = grupo de pacientes com insuficiência renal aguda.

5.4.1.6. Densidade urinária:

O valor médio da densidade urinária do grupo GDRC (1,012) e do grupo GIRA (1,016) foram considerados baixos e com diferenças significativas quando comparados ao valor médio da densidade urinária do CG (1,043). No portador de DRC a densidade urinária baixa geralmente é devido à inabilidade tubular persistente de concentrar a urina, uma vez que o parênquima renal apresenta lesões irreversíveis (Chew, 2011). Já nos pacientes em quadro de IRA, valores de densidade urinária tendendo a baixos, representam uma condição momentânea de inabilidade de concentração urinária, podendo ocorrer urina isostenúrica (1,008 – 1,012) nestes animais, sendo porém, uma condição geralmente reversível (Carvalho, 2015). No caso do grupo GIRA a média da densidade urinária não chegou a caracterizar um valor de isostenúria mas esteve significativamente abaixo do valor observado no grupo GC (Tabela 14 / Figura 18).

Tabela 14: Valores de DENSIDADE URINÁRIA nos grupos GC, GDRC e GIRA.

Grupo	Média	Mediana	Desvio Padrão	Coefficiente Variação	1° Quartil	3° Quartil
GC (n= 10)	1,043	1,040a	0,0178	2%	1,035	1,055
GDRC (n= 7)	1,012	1,010b	0,0062	1%	1,010	1,011
GIRA (n= 30)	1,016	1,014b	0,0091	1%	1,012	1,018

Letras diferentes representam diferença estatística (P<0,05).

GC = grupo de cães hígidos (controle); GDRC = Grupo de portadores de doença renal crônica estáveis; GIRA = grupo de pacientes com insuficiência renal aguda.

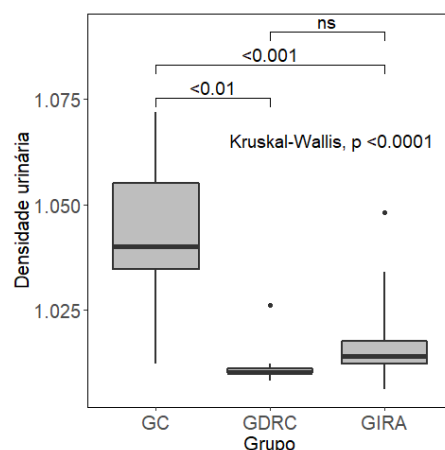


Figura 18: Diferença dos valores de DENSIDADE URINÁRIA entre os grupos estudados.
GC = grupo de cães hígidos (controle); GDRC = Grupo de portadores de doença renal crônica estáveis; GIRA = grupo de pacientes com insuficiência renal aguda.

5.4.2. Análise das correlações entre variáveis

Do estudo das correlações entre variáveis, os resultados mais relevantes estão apresentados na tabela 15. Valores entre 0,4 e 0,69 são considerados de correlação moderada e aqueles entre 0,70 e 0,89 representam forte correlação. As demais correlações que não foram listadas nesta tabela, encontram-se no anexo 4.

Tabela 15: Valores das correlações entre as variáveis mais importantes deste estudo

Variável 1	Variável 2	Valor da Correlação	Valor p	Número de pares avaliados
cPL	Lipa	0,74	<0,001	38
Creat	cPL	0,70	<0,001	41
Ureia	cPL	0,63	<0,001	42
Creat	Lipa	0,59	<0,001	37
Ureia	BHB	0,56	<0,001	37
cPL	BHB	0,56	<0,001	37
Trigl	cPL	0,55	<0,001	40
Lipa	BHB	0,52	0,001	37
Creat	BHB	0,51	0,002	36
BHB	CreatUrin	-0,50	0,002	36
Ureia	Amila	0,46	0,002	41
Trigl	BHB	0,44	0,007	35
Creat	Trigl	0,42	0,007	40
Ureia	Lipa	0,41	0,010	38
Ureia	Trigl	0,41	0,008	41
Creat	Amila	0,41	0,010	40

Creat = creatinina sérica; cPL = lipase pancreática canina específica; Lipa = lipase sérica; Trigl = triglicérides sérico; BHB = betahidroxibutirato sérico; CreatUrin = creatinina urinária; Coles = colesterol sérico; Amila = amilase sérica

A cPL e lipase sérica apresentaram forte correlação positiva. Sabendo que a cPL é uma enzima mais específica e sensível que a lipase sérica, o fato desta última estar fortemente correlacionada com a cPL, sugere que ela também seja útil para o diagnóstico da PA; além disso, Mansfield et al. (2003) acreditam que elevada atividade da lipase sérica esteja relacionada a casos mais graves de PA. Já Mccord et al. (2012) em estudo multicêntrico com 57 cães em quadros graves de IRA observaram que os mesmos apresentaram graus diferentes de possibilidade de PA e uma sensibilidade e especificidade mais altas da cPL, quando comparada à amilase e lipase séricas.

A forte correlação positiva entre as concentrações séricas de creatinina e a atividade sérica da cPL, e a moderada correlação positiva entre as concentrações séricas de ureia e a atividade sérica da cPL mostram que cães em quadros graves de IRA têm maior chance de desenvolverem PA. Porém, Hulsebosch et al. (2016) não encontraram correlação entre aumento da atividade sérica da cPL, da lipase e da tripsina imunorreativa (TLI) com o decréscimo da excreção renal durante IRA experimental em 5 cães. Porém, os próprios autores discutiram a respeito das limitações do seu estudo, entre elas, a necessidade de investigação em uma população maior de cães em quadro de IRA desenvolvida naturalmente. Em outro estudo, Mccord et al. (2012) tentaram identificar o problema de base mais provável de cada paciente para a possibilidade de desenvolvimento de PA mas perceberam que as condições eram variadas e, por isso, não foi possível determinar se a PA, quando confirmada, teria sido causa ou consequência nos casos em que existiam comorbidades. No presente estudo, analisando os achados ultrassonográficos nos quais 86,6% (26/30) dos pacientes tinham hiperecogenicidade da cortical dos rins, achado comum na IRA, é mais provável que a IRA tenha sido a causa da PA na maior parte dos pacientes que tiveram a cPL > 400 ng/dL e não uma consequência. Além disso, a cinética enzimática da cPL demonstrada na figura 14 reforça a ideia da PA como consequência da IRA.

Houve moderada correlação positiva entre a concentração sérica de BHB e triglicérides e destes com a ureia e creatinina séricas. Estas correlações comprovam a ocorrência do balanço energético negativo com mobilização de gorduras (aumento do BHB e do triglicérides), decorrente do quadro de IRA avançada, o que pode ser um fator desencadeante de PA. Hurrell et al. (2016) observaram que a média da concentração sérica de BHB foi significativamente mais alta em cães com PA quando comparadas à média da concentração sérica de BHB em cães doentes, sem PA, e à de cães em jejum.

Observou-se correlação positiva moderada entre as concentrações séricas de BHB com a atividade da cPL e da lipase sérica, observação semelhante foi feita por Hurrell et al. (2016), reforçando a ideia do balanço energético negativo predispondo à PA. Seguindo este mesmo raciocínio, houve correlação moderadamente positiva entre as concentrações séricas de triglicérides e os valores médios de atividade da cPL. Uma correlação moderadamente negativa entre a concentração sérica média de BHB e a concentração urinária média da creatinina, mostrou uma tendência de que em casos de menor excreção urinária, como na IRA por exemplo, haverá maior concentração sérica de BHB, ou seja, maior balanço energético negativo.

Verificou-se correlação moderadamente positiva entre as concentrações séricas de ureia e creatinina com as de lipase e amilase, que pode ter ocorrido pela possibilidade de PA como também pela diminuição da excreção renal, possibilidades estas mencionadas por Mansfield (2012).

Na análise de componentes principais, foi realizada a representação gráfica das correlações entre as variáveis e destas em relação aos diferentes grupos estudados (Figura 19) e em relação ao

desfecho (Figura 20). Dois gráficos foram produzidos, neles, a localização das variáveis (setas) e dos animais (pontos) são exatamente as mesmas.

O primeiro gráfico (Figura 19) destaca os animais de grupos distintos (i.e., GC, GDRC e GIRA) e a correlação destes grupos com as variáveis.

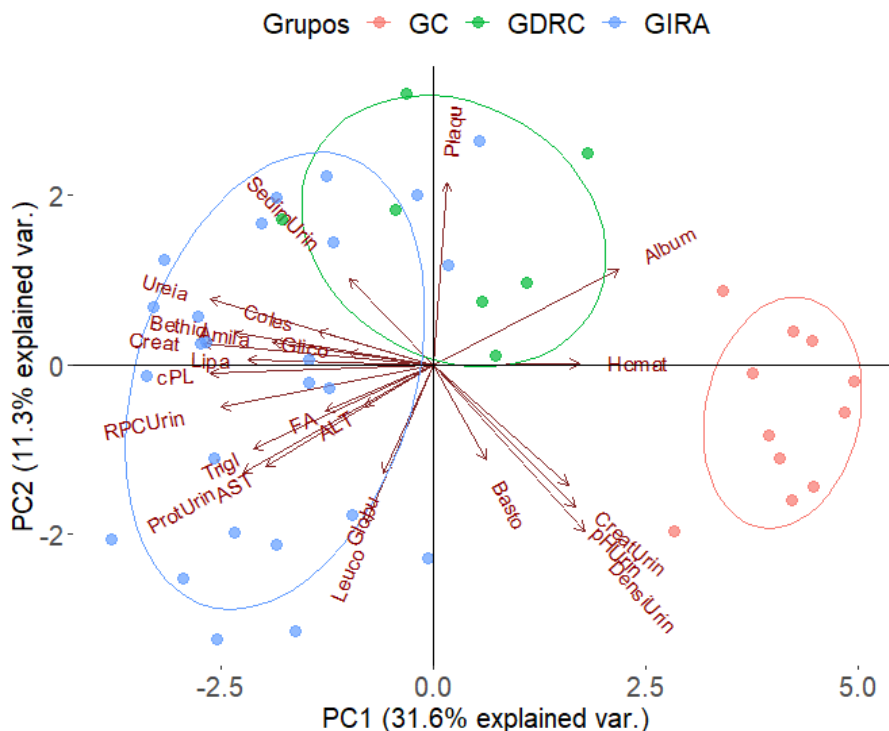


Figura 19: Representação dos animais (pontos) pertencentes a cada grupo estudado e sua correlação com as variáveis mostradas no gráfico.

GC = grupo de cães hígidos (controle); GDRC = Grupo de portadores de doença renal crônica estáveis; GIRA = grupo de pacientes com insuficiência renal aguda; RPCU = razão proteína creatinina urinárias; ProtUrin = proteína urinária; Creat = creatinina sérica; cPL = lipase pancreática canina específica; Lipa = lipase sérica; DensiUrin = densidade urinária; Album = albumina sérica; Hemat = hematócrito; Trigl = triglicérides sérico; ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; BHB = betahidroxibutirato sérico; pHUrin = pH urinário; CreatUrin = creatinina urinária; Coles = colesterol sérico; Amilase = amilase sérica; FA = fosfatase alcalina sérica; Leuco = leucócitos totais; Globu = globulina sérica; SedimUrin = sedimento urinário; Plaqua = plaquetas.

Nota-se que as variáveis ureia, sedimento urinário, colesterol, glicose, BHB, amilase, creatinina, cPL, lipase, FA, ALT, RPCU, AST, triglicérides e proteína urinária formam um grupo (agrupamento Ureia) de variáveis correlacionadas positivamente entre si, uma vez que as setas que as representam estão voltadas para a mesma direção, à esquerda do eixo y. As variáveis albumina, hematócrito, creatinina urinária, densidade urinária e pH urinário formam outro grupo (agrupamento Albumina) de variáveis positivamente correlacionadas entre si, por estarem com as pontas das suas setas voltadas para a mesma direção, à direita do eixo y. As variáveis do grupamento Albumina são negativamente correlacionadas às do agrupamento Ureia podendo-se observar as suas setas em direções opostas.

Pode-se avaliar também a disposição dos animais de cada grupo neste espaço multivariado. Os pontos em rosa estão representando os animais hígidos (grupo GC), os pontos verdes representam os animais doentes renais crônicos estáveis (GDRC) e os pontos azuis os animais em quadro de

IRA (grupo GIRA). Os três grupos estão delimitados dentro de um perímetro que engloba a maior parte dos animais (pontos) que os representam e mostra, pela proximidade dos pontos de um mesmo grupo, um comportamento semelhante das variáveis entre eles.

Observando-se o posicionamento das setas em relação aos grupos, percebe-se que o GIRA apresentou maiores valores das variáveis do agrupamento Ureia e menores valores das variáveis do agrupamento Albumina, ocorrendo o contrário com o grupo GC. O grupo GDRC ficou localizado em posição intermediária dos grupamentos, como foi possível de se observar nas tabelas dos valores de cada variável em relação aos grupos (tabelas 3 a 13). Ao analisar o GDRC pelo gráfico, notou-se uma correlação com valores maiores de plaquetas, porém o que provavelmente ocorreu foi uma diminuição dos valores das plaquetas no grupo GIRA, comum de acontecer em função dos distúrbios plaquetários provocados pela condição inflamatória sistêmica e de uremia avançada, provocando uma falsa ideia de que as plaquetas estavam aumentadas no grupo GDRC.

As setas que estão com a sua ponta voltada para dentro do grupo, representam as variáveis positivamente correlacionadas a ele. Portanto, no grupo GIRA, as variáveis que tiveram seus valores aumentados foram todas as representadas pelas setas que se encontram dentro das delimitações deste grupo, ou seja, o sedimento urinário, ureia, colesterol, BHB, glicose, amilase, creatinina, lipase, cPL, RPCU, triglicérides, FA, proteína urinária, AST, ALT e globulinas. O contrário ocorreu com as variáveis representadas pelas setas que estão em direção oposta à direção do grupo GIRA, ou seja, foram variáveis que tiveram seus valores diminuídos nos pacientes deste grupo, como foi o caso especialmente da albumina sérica, hematócrito, creatinina urinária, densidade urinária e pH urinário. Já em relação ao grupo GC, nota-se que ele se encontra em posição oposta à do grupo GIRA e que, sendo assim, as variáveis que estiveram aumentadas no grupo GIRA estavam diminuídas no GC e vice-versa.

Pelo posicionamento das setas percebe-se que duplas de variáveis com maior correlação positiva aparecem muito próximas entre si, como por exemplo, a creatinina sérica com o BHB e a cPL, correlação esta já discutida anteriormente e que leva a acreditar no potencial da IRA em desencadear PA pela condição de balanço energético negativo. Duplas de variáveis com significativa correlação negativa aparecem diametralmente opostas, como por exemplo albumina sérica e proteína urinária.

Quanto maior o comprimento da seta, mais positivamente correlacionada estará a variável que ela representa, com o grupo ao qual pertence. Exemplo disto foi o que aconteceu com as setas da ureia, creatina, cPL, proteína urinária e RPCU em relação ao grupo GIRA, significando que foram as variáveis que mais aumentaram neste grupo, seguidas do BHB, triglicérides e AST. Enquanto isso, o contrário ocorreu com a seta da albumina e da densidade urinária em relação ao grupo GIRA, que foram as maiores setas em direção oposta a este grupo, significando as variáveis que mais diminuiram, ou seja, foram as mais negativamente correlacionadas ao grupo. Um comportamento oposto ao do grupo GIRA pôde ser observado em a relação às setas com o grupo CG.

O segundo gráfico (Figura 20) destaca os animais com desfechos distintos (i.e., alta, alta solicitada, eutanásia e óbito).

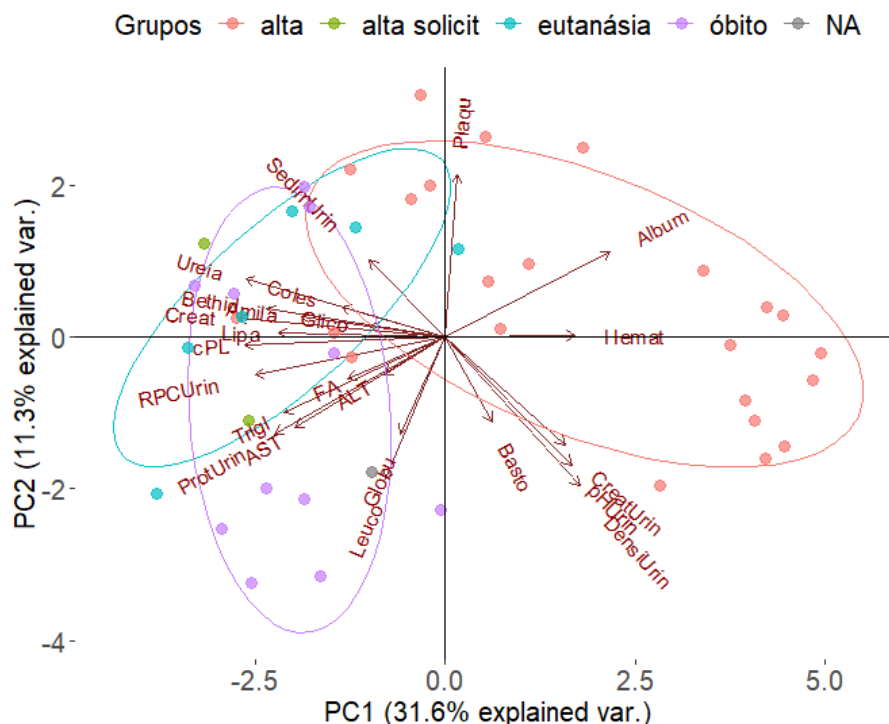


Figura 20: Representação dos animais (pontos) relacionados aos vários desfechos e sua relação com as variáveis mostradas no gráfico.

Alta solicitada = alta solicitada; NA = não avaliado; RPCU = razão proteína creatinina urinárias; ProtUrin = proteína urinária; Creat = creatinina sérica; cPL = lipase pancreática canina específica; Lipa = lipase sérica; DensiUrin = densidade urinária; Album = albumina sérica; Hemat = hematócrito; Trig = triglicérides sérico; ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; BHB = betahidroxibutirato sérico; pHUrin = pH urinário; CreatUrin = creatinina urinária; Coles = colesterol sérico; Amila = amilase sérica; FA = fosfatase alcalina sérica; Leuco = leucócitos totais; Glico = glicose sérica; Globu = globulina sérica; SedimUrin = sedimento urinário; Plaquet = plaquetas.

O grupo de alta, representado pelos pontos em rosa apresentou maiores valores das variáveis do grupamento Albumina e menores valores das variáveis do grupamento Ureia. Já os grupos de Óbito (pontos lilás), Alta solicitada (pontos verdes) e Eutanásia (pontos azuis) estão posicionados no gráfico coincidindo com a área do grupamento Ureia, apresentando assim maiores valores das variáveis deste grupamento e demonstrando que, o aumento delas, está correlacionado a um desfecho desfavorável. Observando-se as características da seta da albumina que apresenta-se longa e diametralmente oposta em relação ao grupo dos óbitos, pode-se concluir que ela está negativamente correlacionada a este grupo, sendo que quanto menor seu valor, maior chance de óbito, conforme observado também no estudo com humanos realizado por Blunt et al. (1998) e no estudo de Bentley et al. (2007) que avaliaram cães com peritonite séptica. Já Yap et al. (2002) em seu estudo com pacientes humanos criticamente enfermos concluíram que, para efeito prognóstico, a albumina foi um fraco preditor de mortalidade, o mesmo observado por Kocaturk et al. (2010) ao estudarem as proteínas de fase aguda em cães com parvovirose.

5.4.3. Valor preditivo para o óbito de pacientes do grupo GIRA

A variável que apresentou o melhor poder preditivo para o óbito neste estudo foi a albumina sérica, concordando com os estudos de Blunt et al. (1998) e Bentley et al. (2007), apresentando uma acurácia de 89%, com uma sensibilidade de 91% e uma especificidade de 86% (Tabela 16). Pode-se dizer que a concentração sérica da albumina abaixo de 2,62 g/dL, nos cães com IRA grau III, IV e V nas condições em que este estudo foi realizado, predisse com 91% de probabilidade a chance de óbito e quando acima de 2,62 g/dL pode prever com 86% de probabilidade a chance de sobrevivência. Os valores da acurácia, sensibilidade e especificidade poderiam ter sido maiores caso os dois animais “outliers” (Figura 21) tivessem sido desconsiderados. Observam-se duas situações onde, numa delas, um animal com uma concentração sérica de albumina muito baixa sobreviveu, e outra onde um animal com albumina em valor mais alto veio a óbito. No primeiro caso, o animal apresentava uma concentração sérica de albumina de 1,17 g/dL e teve alta solicitada pelo tutor, não tendo sido considerado como óbito, apesar deste desfecho possivelmente ter ocorrido. No segundo caso, o paciente era um Labrador de quatro meses, apresentando uremia importante e valores séricos de albumina de 4,2 g/dL, com diagnóstico por imagem sugestivo de displasia renal e situação prognóstica desfavorável, tendo sido realizada a eutanásia.

Tabela 16: Poder preditivo do valor sérico de ALBUMINA para o óbito ou eutanásia dos pacientes do grupo GIRA.

Qualidade do Ajuste	
Acurácia	89%
Kappa	78%
Sensibilidade	91%
Especificidade	86%
Cutoff (Intervalo de Confiança)	2,62 (2,25 ; 3,01)

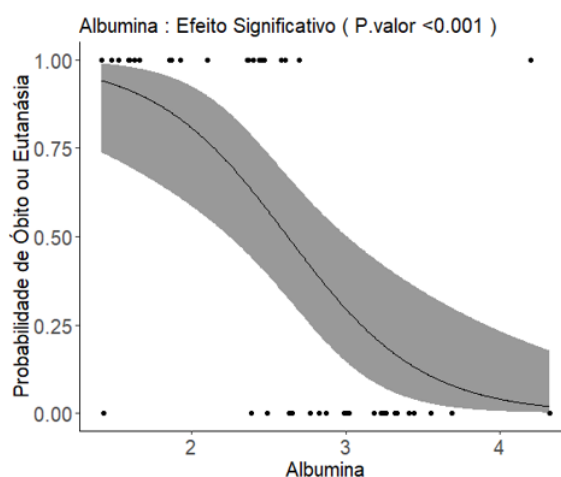


Figura 21: Valores séricos de ALBUMINA em relação à probabilidade de óbito ou eutanásia dos pacientes do grupo GIRA

6. CONCLUSÃO

Nas condições em que este estudo foi realizado foi possível concluir que:

O exame ultrassonográfico do abdome dos pacientes com IRA auxiliou na investigação da causa primária, identificação de comorbidades e de complicações, porém apresentou baixa sensibilidade para diagnosticar PA em animais com IRA.

O hematócrito dos pacientes em estágio avançado da insuficiência renal não mostrou correlação direta com o grau de uremia.

A maior concentração sérica de BHB nos cães com IRA correlacionou-se ao desenvolvimento de PA.

Pacientes hospitalizados em quadro de IRA são sujeitos ao desenvolvimento de PA uma vez que houve forte correlação entre as concentrações séricas de creatinina e a atividade da cPL.

A atividade sérica da cPL foi capaz de confirmar o diagnóstico de PA nos pacientes em quadro de IRA com maior precisão do que a amilase e lipase séricas.

A albumina apresentou valor preditivo importante para o óbito em pacientes com IRA

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

A ureia e creatinina são analitos importantes de serem monitorados em pacientes criticamente enfermos com injúria renal aguda, pois informam sobre a evolução do quadro e a resposta ao tratamento. Porém, sendo a IRA uma condição que afeta multissistemicamente o organismo, há outros analitos importantes de serem avaliados e que podem alertar para possíveis complicações como, por exemplo, a PA. Considerando a forte correlação positiva entre a concentração sérica de creatinina e a atividade sérica da cPL apresentada neste estudo, o monitoramento desta enzima em pacientes hospitalizados com IRA é importante para diagnóstico da PA, sendo uma ferramenta mais precisa do que as dosagens da atividade sérica da amilase e lipase e o exame ultrassonográfico. Devido a sinalizar ocorrência e intensidade da condição de balanço energético, a concentração sérica de BHB deve também fazer parte de um perfil de acompanhamento destes pacientes, podendo ser um marcador precoce do desenvolvimento da PA. Alterações nestes biomarcadores irão alertar para a importância de modificação do manejo nutricional, ainda que seja necessário optar pela dieta parenteral, com intuito de prevenir a PA e diminuir a chance de complicações.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE, M.G.M.G.; LEME, F.O.P.; PAES, P.R.O.; GHELLER, V.A. Avaliação da gama-glutamyltransferase na urina de cadelas com piometra. Vet. Not. v.20 (1), p.1-7, 2014.
- ANJOS, T.M. Variáveis preditoras da doença renal crônica e suas comorbidades em gatos (*Felis catus*). 2018. 150f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- AROCH, I.; SHECHFER-POLAK, M.; SEGEV, G. A retrospective study of serum β -hydroxybutyric acid in 215 ill cats: clinical signs, laboratory findings and diagnoses. Vet.J., v.191 (2), p.240-245, 2011.
- BARTGES, J. W. Chronic kidney disease in dogs and cats. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, Philadelphia, v. 42(4), p. 669-692, 2012.
- BEALL, M. J., CAHILL, R., PIGEON, K., et al. Performance validation and method comparison of an in-clinic enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of canine pancreatic lipase. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, v.23, p.115-119, 2011.
- BENTLEY, A.M.; OTTO, C.M.; SHOFR, F.S. Comparison of dogs with septic peritonitis: 1988-1993 versus 1999-2003. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, v.17(4), p.391-398, 2007.
- BLUNT, M.C.; NICHOLSON, J.P.; PARK, G.R. Serum albumin and colloid osmotic pressure in survivors and nonsurvivors of prolonged critical illness. Anaesthesia, v.53, p.755-761, 1998.
- BRUCE, N.; POPE, D.; STANISTREET, D. Quantitative methods for health research: a practical interactive guide to epidemiology and statistics. John Wiley & Sons, 2017.
- BRUNO, M. J.; VAN WESTERLOO, D.J.; VAN DORP, W.T. et al. Acute pancreatitis in peritoneal dialysis and haemodialysis: Risk, clinical course, outcome, and possible aetiology. Gut, v. 46 (3), p.385-389, 2000.
- CARVALHO, M.B. Insuficiência renal aguda. In: JERICÓ, M.M; NETO, J.P.A.; KOGIKA, M.M. Tratado de medicina interna de cães e gatos. 1ª ed., Roca, p.1364-1393, 2015.
- CHEW, D.J.; DiBARTOLA, S.P.; SCHENCK, P.A. Chronic Renal Failure. In: CHEW, D.J.; DiBARTOLA, S.P.; SCHENCK, P.A. Canine and Feline Nephrology and Urology. 2th ed., Elsevier Saunders, p.145-196, 2011.
- CLAUS, P.; GIMENES, A.M.; CASTRO, J.R. et al. Blood lactate concentration in diabetic dogs. Can Vet. J., v.58, p.817-822, 2017.
- COWGILL, L. Grading of acute kidney injury. International Renal Interest Society, 2016. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/pdf/4_ldc-revised-grading-of-acute-kidney-injury.pdf>. Acessado em 24/11/2018.
- DE TERSANT, M.; KWON, T.; MACHER, M.A. et al. Hypernatremia and acute pancreatitis in chronic kidney disease: back to the salt mines. Questions. Pediatric Nephrology, v.33, p.1155-1156, 2018.
- DOI, K.; RABB, H. Impact of acute kidney injury on distant organ function: recent findings and potential therapeutic targets. Kidney International, v.89, p.555-564, 2016.
- FERREIRA, M.; COELHO, R.; LUZIO, J.; COUTINHO, P. Elevação da lipase e amilase no doente crítico. Estudo retrospectivo. Rev Bras Ter Intensiva, v.20(4), p.362-369, 2008.

FREEMAN, L. M. Cachexia and sarcopenia: Emerging syndromes of importance in dogs and cats. *J Vet Intern Med*, v.26 (1), p.3–17, 2012.

FREITAS, G.C.F.; VEADO, J.C.C.; CARREGARO, A.B. Testes de Avaliação de Injúria Renal Precoce em Cães e Gatos. *Semina*, v 35 (1), p.411-426, 2014.

GOLAY, V.; ROYCHOWDHARY, A. Acute pancreatitis in chronic kidney disease-A common but often misunderstood combination. *Renal Failure*, v.34 (10), p.1338–1340, 2012.

GRAUER, G.F.; THOMAS, C.B.; EICKER, S.W. Estimation of quantitative proteinuria in the dog, using the urine protein to creatinine ratio from a random , voided sample. *American Journal of Veterinary Research*, v.46, p.2116-2119, 1985.

GRAUER, G.F. Measurement and Interpretation of Proteinuria and Albuminuria, 2016. Disponível em <<http://www.iris-kidney.com>>, acessado em fev.2016.

HESS, R.S.; SAUNDERS, H.M.; VAN WINKLE, T.J. et al. Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in dogs with fatal acute pancreatitis: 70 cases (1986-1995). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v 213(5), p.665-670, 1998.

HOU, S-W.; LEE, Y-K., HSU, C-Y. et al. Increased Risk of Acute Pancreatitis in Patients with Chronic Hemodialysis: A 4-Year Follow-Up Study. *PLoS ONE*, v. 8 (8), p.1-6, 2013.

HULSEBOSCH, S.E.; PALM, C.A.; SEGEV, L.D. et al. Evaluation of Canine Pancreas-Specific Lipase Activity, Lipase Activity, and Trypsin-Like Immunoreactivity in an Experimental Model of Acute Kidney Injury in Dogs. *J Vet Intern Med*, v.30 (1), p.192–199, 2016.

HURRELL, F.E.; DROBATZ, K.J.; HESS, R.S. Beta-hydroxybutyrate Concentrations in Dogs with Acute Pancreatitis and Without Diabetes Mellitus. *J Vet Intern Med*, v.30, p.751–755, 2016.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. IRIS Staging of CKD (modified 2017). Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_Staging_of_CKD_09May18.pdf> Acessado em 24/11/2018.

KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, 6 ed. Burlington: Elsevier, 928p., 2008.

KALLI, I.V.; ADAMAMA-MORAITOU, K.K.; PATSIKA, M.N. et al. Prevalence of increased canine pancreas-specific lipase concentrations in young dogs with parvovirus enteritis. *Veterinary Clinical Pathology*, v.46 (1), p.111–119, 2017.

KELLY, K.J. Acute Renal Failure: Much more than a kidney disease. *Seminars in Nephrology*. v.26 (2) p.105-113, 2006.

KES, P.; VUDIDEVIC, Z.; RATKOVIC-GUSICA, I.; FOTIVEC, A. Acute Renal Failure Complicating Severe Acute Pancreatitis. *Renal Failure*, v.73, p.488–489, 1996.

KLOSTERMAN, E.S.; MOORE, G.E.; GALVÃO, J.F.B. Comparison of Signalment, Clinicopathologic Findings, Histologic Diagnosis, and Prognosis in Dogs with Glomerular Disease with or without Nephrotic Syndrome. *J Vet Intern Med*, v.25 (2), p.206–214, 2011.

KOCATURK, M.; MARTINEZ, S.; ERALP, O. Prognostic value of serum acute-phase proteins in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of Small Animal Practice*, v. 51, p.478–483, 2010.

LANGSTON, C. Managing Fluid and Electrolyte Disorders in Kidney Disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, v.47(2), p.471-490, 2017.

LEGATTI, S.A.M.; EL DIB, R.; LEGATTI E. et al. Acute kidney injury in cats and dogs: A proportional meta-analysis of case series studies. *PLoS ONE* 13 (1): e0190772, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190772>> acessado em out/2018.

LI, R.; MUGFORD, A.; HUMM, K. Acute kidney injury in dogs and cats 2. Management, treatment and outcome. *In Practice*. v.35, p.302-316, 2013.

LITTMAN, M.P.; DAMINET, S.; GRAUER, G.F. et al. Consensus Recommendations for the Diagnostic Investigation of Dogs with Suspected Glomerular Disease. *J Vet Intern Med*, v.27, p.19-26, 2013.

MANSFIELD, C. Acute Pancreatitis in dogs: Advances in Understanding, Diagnostics, and Treatment. *Topics in Companion Animal Medicine*, v. 27, p.123-132, 2012.

MANSFIELD, C.S.; JONES, B.R. Trypsinogen activation peptide in the diagnosis of canine pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.14, p.346, 2000.

MANSFIELD, C.S.; JONES, B.R.; SPILLMAN, T. Assessing the severity of canine pancreatitis. *Research in Veterinary Science*, v.74, p.137-144, 2003.

MARKAKIS, C.; TSAROUCOA, A.; PAPALOIS, A.E. et al. The Role of Eugenol in the Prevention of Acute Pancreatitis-Induced Acute Kidney Injury: Experimental Study. *HPB Surgery*, v. 2016, 2016.

MASOERO, G.; BRUNO, M.; GALLO, L. et al. Increased serum pancreatic enzymes in uremia: Relation with treatment modality and pancreatic involvement. *Pancreas*, v. 13 (4), p.350–355, 1996.

MAWBY, D.I.; WHITTEMORE, J.C.; FECTEAU, K.A. Canine Pancreatic-Specific Lipase Concentrations in Clinically Healthy Dogs and Dogs with Naturally Occurring Hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med*, v.28, p.1244–1250, 2014.

MCCORD, K.; MORLEY, P.S.; ARMSTRONG J. et al. A Multi-Institutional Study Evaluating the Diagnostic Utility of the Spec cPL and SNAP cPL in Clinical Acute Pancreatitis in 84 Dogs. *J Vet Intern Med*, v. 26, p.888–896, 2012.

MENEZES, L.B.; FIORAVANTI, M.C.S.; SILVA, M.S.B. et al. Avaliação do efeito da clorpromazina sobre a função renal de cães submetidos à isquemia e reperfusão. *Pesq. Vet. Bras*. v.30 (2), p.108-114, 2010

MUGFORD, A.; LI, R.; HUMM, K. Acute kidney injury in dogs and cats 1. Pathogenesis and diagnosis. *In Practice*, v.35, p.253-264, 2013.

NISHI, S.; UBARA, Y.; UTSUNOMIYA, Y. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014. *Clinical and Experimental Nephrology*, v. 20 (3), p.342–370, 2016.

PALOMBA, H.; OKADA, V.M. Suporte nutricional na injúria renal aguda. In: HOMSI, E.; PALOMBA, H. (Ed.) *Injúria renal aguda no paciente crítico*. São Paulo: Atheneu, 2010. p.149-154.

PETEJOVA, N.; MARTINEK, A. Acute kidney injury following acute pancreatitis: A review. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia*, v.157(2), p.105–113, 2013.

POLZIN, D.J. Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats.

Journal of Veterinary Emergency and Critical Care. v.23 (2), p.205–215, 2013.

R Core Team. 2018. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

ROSS, L. Acute Kidney Injury in dogs and cats. *Vet Clin Small Anim*, v.41, p.1–14, 2011.

SEGEV, G.; KASS, P.H.; FRANCEY, T.; COWGILL, L.D. A Novel Clinical Scoring System for Outcome Prediction in Dogs with Acute Kidney Injury Managed by Hemodialysis. *J Vet Intern Med*, v.22, p.301–308, 2008.

SILVA, R.D.; PONCE, F.G. Pancreatite. In: JERICÓ, M.M; NETO, J.P.A.; KOGIKA, M.M. Tratado de medicina interna de cães e gatos. Rio de Janeiro: Roca, 2015. p. 1047-1052.

SILVEIRA, I.P.; INKELMANN, M.A.; TOCHETTO, C. et al. Epidemiologia e distribuição de lesões extra renais de uremia em 161 cães. *Pesq. Vet. Bras.* v. 35 (4), p. 562-568, 2015.

STEINER J.M., NEWMAN S.J., XENOULIS P.G. et al. Comparison of sensitivity of serum markers in dogs with macroscopic evidence of pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.21 (3), p.614, 2007

STEINER, J.M.; RUTZ, G.M.; WILLIAMS, D.A. Serum lipase activities and pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *Am J Vet Res*, v. 67 (1), p.84-87, 2006.

STEINER, J.M.; TEAGUE, S.R.; LEES, G.E. et al. Stability of canine pancreatic lipase immunoreactivity concentration in serum samples and effects of long-term administration of prednisone to dogs on serum canine pancreatic lipase immunoreactivity concentrations. *Am J Vet Res*, v.70, p.1001-1005, 2009.

TAKADA, K.; PALM, C.A.; EPSTEIN, S.E.; COWGILL, L.D. Assessment of Canine Pancreas-Specific Lipase and Outcomes in Dogs with Hemodialysis-Dependent Acute Kidney Injury. *J Vet Intern Med*, v. 32(2), p. 722–726, 2018.

VAN DEN BOSSCHE, I; PAEPE, D.; DAMINET, S. Acute pancreatitis in dogs and cats: pathogenesis, clinical signs and clinicopathologic findings. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, v.79, p.13-22, 2010.

VADEN, S.L.; LEVINE, J.; BREITSCHWERDT, E.B. A Retrospective Case-Control of Acute Renal Failure in 99 Dogs. *J Vet Intern Med*, v.11(2), p.58-64, 1997.

WAKI, M.F.; MARTORELLI, C.R.; MOSKO, P.E.; KOGIKA, M.M. Classificação em estágios da doença renal crônica em cães e gatos - abordagem clínica, laboratorial e terapêutica. *Ciência Rural*, v.40 (10), p.2226-2234, 2010.

WIESEN, P.; OVERMEIRE, L.V.; DELANAYE, P. et al. Nutritional disorders during acute renal failure and renal replacement therapy. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, v.35 (2), p.217-222, 2011.

WILLIAMS, D.A. Doença pancreática exócrina. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato. Rio de Janeiro: Guanabara, 2004. p.1418-1441.

YAP, F.H.Y.; JOYNT, G.M.; BUCKLEY, T.A.; WONG, E.L.Y. Association of Serum Albumin Concentration and Mortality Risk in Critically Ill Patients. *Anaesth Intens. Care*, v.30(2), p.202-207, 2002



(Anexo 1 – TCLE para pacientes do GDRC)

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética no Uso de Animais – CEUA

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Venho por meio desta convidá-lo (a) a participar de um estudo que será realizado pelo setor de Nefrologia e Urologia Veterinária da Escola de Veterinária da UFMG, cujo objetivo é avaliar aspectos clínicos, laboratoriais e de imagem de cães com injúria e doença renais graves. O tutor terá todo e qualquer esclarecimento antes e durante o estudo sobre a metodologia que o animal será submetido, bem como total liberdade em se recusar a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização ou prejuízo ao seu animal. O tutor terá isenção do custo do exame de dosagem sérica da cPL, β -hidroxibutirato. Ressalva-se que os custos relacionados à consulta, exame de imagem, demais exames de sangue e exame de urina não estão inclusos na isenção, uma vez que fazem parte do check up de rotina previsto para o paciente DRC. Médica Veterinária Responsável: Daniela Bastos de Souza Karam. Rosa (031- 9.8809-5411).

Eu _____, RG _____
CPF _____, tutor(a) do cão _____, raça _____,
com a idade de _____, pelagem _____, peso _____, autorizo sua inclusão no Projeto de pesquisa ” **Análise de aspectos clínicos, laboratoriais e de imagem de cães criticamente enfermos com injúria renal**” no qual meu animal passará pelo atendimento clínico eletivo de acompanhamento da DRC, tendo amostras de sangue e de urina coletadas para realização dos testes necessários ao check up de rotina. O mesmo deverá ser trazido ao Hospital Veterinário da Escola de Veterinária da UFMG, no dia determinado para coleta das amostras de sangue e urina que serão utilizadas no estudo, em horário pré-agendado, estando em jejum de 12 horas e com urina na bexiga, quando então, será avaliado clinicamente e por exames laboratoriais.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____

Assinatura do Tutor e CPF

CEUA-UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Avenida Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha
Unidade Administrativa II- 2º andar, Sala 2005 (031) 3409 4516
31270-901 – Belo Horizonte – MG –Brasil

(Anexo 2 – TCLE para pacientes do GIRA)



Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética no Uso de Animais – CEUA

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Venho por meio desta convidá-lo (a) a participar de um estudo que será realizado pelo setor de Nefrologia e Urologia Veterinária da Escola de Veterinária da UFMG, cujo objetivo é avaliar aspectos clínicos, laboratoriais e de imagem de cães com injúria e doença renais graves. O tutor terá todo e qualquer esclarecimento antes e durante o estudo sobre a metodologia que o animal será submetido, bem como total liberdade em se recusar a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização ou prejuízo ao seu animal. O tutor terá isenção do custo do exame de dosagem sérica da cPL- β -hidroxibutirato. Ressalva-se que os custos relacionados à consulta, internação, exame de imagem, demais exames de sangue e exames de urina não estão inclusos na isenção, uma vez que fazem parte da conduta padrão adotada durante a internação no Hospital Veterinário da UFMG.

Médica Veterinária Responsável: Daniela Bastos de Souza Karam Rosa (031- 9.8809-5411).

Eu _____, RG _____, CPF _____, tutor(a) do cão _____, raça _____, com a idade de _____, pelagem _____, peso _____, autorizo sua inclusão no Projeto de Pesquisa "**Análise de aspectos clínicos, laboratoriais e de imagem de cães criticamente enfermos com injúria renal**" no qual meu animal passará pelo atendimento clínico por mim requisitado, tendo amostras de sangue e urina coletadas e ultrassom realizado no momento da sua admissão ao setor de internação do Hospital Veterinário da UFMG. Terá também outras amostras de sangue e urina coletas durante a internação, além de pelo menos mais um exame ultrassonográfico realizado, conforme procedimento padrão para cães internados com insuficiência renal aguda no Hospital Veterinário da Escola de Veterinária.

Belo Horizonte, ____ de _____ de _____

Assinatura do Tutor e CPF

CEUA-UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Avenida Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha
Unidade Administrativa II- 2º andar, Sala 2005 (031) 3409 4516
31270-901 – Belo Horizonte – MG –Brasil

(Anexo 3 – TCLE para pacientes do GC)



**Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética no Uso de Animais – CEUA**

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Venho por meio desta convidá-lo (a) a participar de um estudo que será realizado pelo setor de Nefrologia e Urologia Veterinária da Escola de Veterinária da UFMG, cujo objetivo é avaliar aspectos clínicos, laboratoriais e de imagem de cães com injúria e doença renais graves. O tutor terá todo e qualquer esclarecimento antes e durante o estudo sobre a metodologia que o animal será submetido, bem como total liberdade em se recusar a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização ou prejuízo ao seu animal. O tutor terá isenção total de custos uma vez que concorda em ceder seu animal, supostamente hígido, para realização de exame clínico, laboratorial e ultrassonográfico.

Médica Veterinária Responsável: Daniela Bastos de Souza Karam Rosa (031- 9.8809-5411).

Eu _____, RG _____, CPF _____, tutor(a) do cão _____, raça _____, com a idade de _____, pelagem _____, peso _____, autorizo sua inclusão no Projeto de Pesquisa "Análise de aspectos clínicos, laboratoriais e de imagem de cães criticamente enfermos com injúria renal" no qual meu animal passará por exame clínico convencional, coleta de amostras de sangue e urina e exame ultrassonográfico, com intuito de comprovar o seu grau de higidez para que possa fazer parte do grupo de animais hígidos desta pesquisa (grupo controle – GC). Caso seja detectado algum problema de saúde a partir dos resultados dos exames, o animal será excluído do estudo e o tutor será devidamente orientado a procurar um médico veterinário para conduzir o caso em questão.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____

Assinatura do Tutor e CPF

CEUA-UFMG
Universidade Federal de Minas Gerais
Avenida Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha
Unidade Administrativa II- 2º andar, Sala 2005 (031) 3409 4516
31270-901 – Belo Horizonte – MG

Anexo 4 – Tabela de valores das correlações entre variáveis com respectivos valores de “p”

Variável 1	Variável 2	Valor da Correlação	Valor p	Número de pares avaliados
RPCUrin	ProtUrin	0,89	<0,001	42
Ureia	Creat	0,86	<0,001	42
Ureia	RPCUrin	0,64	<0,001	42
CreatUrin	DensiUrin	0,63	<0,001	42
Ureia	pHUrin	-0,63	<0,001	42
Album	Hemat	0,62	<0,001	43
Trigl	RPCUrin	0,61	<0,001	40
ALT	AST	0,57	<0,001	43
cPL	ProtUrin	0,57	<0,001	41
Album	RPCUrin	-0,57	<0,001	42
cPL	RPCUrin	0,57	<0,001	41
Album	ProtUrin	-0,56	<0,001	42
Creat	pHUrin	-0,56	<0,001	41
Trigl	ProtUrin	0,56	<0,001	40
Creat	RPCUrin	0,55	<0,001	41
RPCUrin	CreatUrin	-0,55	<0,001	42
Ureia	CreatUrin	-0,54	<0,001	42
Coles	Trigl	0,54	<0,001	41
Creat	Album	-0,53	<0,001	42
DensiUrin	pHUrin	0,53	<0,001	42
Amila	Lipa	0,53	0,001	36
AST	Trigl	0,52	0,001	41
AST	cPL	0,51	0,001	42
Creat	ProtUrin	0,50	0,001	41
Amila	Bethid	0,50	0,002	35
Album	cPL	-0,50	0,001	42
Ureia	Album	-0,50	0,001	43
Hemat	DensiUrin	0,50	0,001	43
FA	Leuco	0,48	0,001	43
AST	RPCUrin	0,48	0,001	42
Creat	AST	0,48	0,001	42
Ureia	ProtUrin	0,48	0,001	42
AST	ProtUrin	0,47	0,002	42
Creat	Glico	0,47	0,002	42
Coles	RPCUrin	0,46	0,003	40
Ureia	Amila	0,46	0,002	41

Ureia	DensiUrin	-0,46	0,002	43
Amila	DensiUrin	-0,45	0,003	41
Creat	DensiUrin	-0,45	0,003	42
Bethid	RPCUrin	0,45	0,006	36
Lipa	pHUrin	-0,44	0,006	37
Creat	Coles	0,44	0,004	40
Hemat	CreatUrin	0,44	0,004	42
Glico	pHUrin	-0,44	0,004	42
Trigl	Leuco	0,44	0,004	41
Album	AST	-0,43	0,004	43
AST	Bethid	0,43	0,008	37
FA	Bethid	0,43	0,008	37
Album	Trigl	-0,43	0,005	41
Album	Lipa	-0,42	0,008	38
ALT	Lipa	0,42	0,008	38
Bethid	ProtUrin	0,42	0,011	36
Album	Globu	-0,41	0,006	43
Coles	ProtUrin	0,41	0,009	40
Album	Bethid	-0,41	0,012	37
Hemat	RPCUrin	-0,41	0,007	42
Ureia	AST	0,41	0,007	43
AST	Lipa	0,41	0,011	38
Creat	Amila	0,41	0,010	40
Amila	cPL	0,40	0,010	40
Lipa	DensiUrin	-0,40	0,013	38
Creat	CreatUrin	-0,33	0,033	41
Ureia	Hemat	-0,31	0,041	43

RPCU = razão proteína creatinina urinárias; ProtUrin = proteína urinária; Creat = creatinina sérica; cPL = lipase pancreática canina específica; Lipa = lipase sérica; DensiUrin = densidade urinária; Album = albumina sérica; Hemat = hematócrito; Trigl = triglicérides sérico; ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; BHB = betahidroxibutirato sérico; pHUrin = pH urinário; CreatUrin = creatinina urinária; Coles = colesterol sérico; Amila = amilase sérica; FA = fosfatase alcalina sérica; Leuco = leucócitos totais; Glico = glicose sérica; Globu = globulina sérica;