

ASPECTOS FISIOPATOLOGICOS DA SÍNDROME URÊMICA NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRONICA EM CÃES

Physiopathologic aspects of uremic syndrome in chronic renal failure in dogs

Marcia Kikuyo NOTOMI

Faculdade de Jaguariúna - FAJ

Pablo Puente PAYO

ICBAS - Universidade de Porto

Adriana ZAPPAROLI

Faculdade de Jaguariúna - FAJ

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência renal crônica (IRC) é freqüentemente diagnosticada em cães e gatos (BROWN et al., 1997; KRAWIEC; ITKIN, 1995, POLZIN et al., 2000), sendo definida como um processo de alteração da função renal primária que persiste por um período extenso, geralmente por meses ou anos (BROWN et al., 1997, POLZIN et al., 2000).

Independente da causa inicial da lesão dos néfrons, a IRC é caracterizada pela presença de lesões estruturais irreversíveis e pela mudança adaptativa e compensatória dos néfrons (BROWN et al., 1997, POLZIN et al., 2000).

Devido à capacidade de reserva funcional dos rins, são observadas manifestações clínicas discretas no estágio inicial da insuficiência e a disfunção é constatada somente quando ocorre o comprometimento de cerca de 66% a 75% dos de néfrons; desenvolvendo-se assim, a perda da capacidade de concentração urinária e o acúmulo de compostos nitrogenados na circulação sangüínea e conseqüentemente as manifestações dos sinais clínicos (BROWN et al., 1997; GRAUER, 1994a).

Aspectos clínicos e fisiopatológicos

A insuficiência renal é reconhecida como uma das causas mais freqüentes de morbidade e mortalidade em cães e gatos (ALLEN; ROUDEBUSH, 1990; DIBARTOLA et al., 1987). Embora freqüentemente considerada uma afecção que acomete os animais idosos, a IRC ocorre com freqüência variável em todas as idades. Numa pesquisa envolvendo 170 pacientes caninos e 36 felinos, a idade média por ocasião do diagnóstico foi de 7 anos para os cães e de 7,4 anos para os gatos (COWGILL; SPANGLER, 1981); em outro estudo realizado em 119 cães, a idade média observada foi de 6,5 anos (RICHARDS; HOE, 1967). Ainda, segundo dados da Universidade de Purdue, compilados durante o período de 1983 a 1992, observou-se que 18% dos cães com IRC apresentavam idade inferior a 4 anos, 17% entre 4 e 7 anos, 20% entre 7 e 10 anos e 45% dos cães apresentavam idade superior a 10 anos (POLZIN et al., 1989). DiBartola et al. (1987), em estudo realizado com gatos com IRC, verificaram que 53% apresentavam idade superior a 7 anos, sendo a idade mínima de 9 meses e a máxima de 22 anos.

A IRC em cães e gatos jovens ocorre, principalmente, relacionada a doença renal familiar ou congênita. Embora menos freqüente que as desordens renais adquiridas, a doença renal, congênita ou familiar, é causa comumente associada à insuficiência renal em cães. Doença renal congênita (DRC) também ocorre em gato, mas é menos freqüente quando comparada com os cães. Por definição, considera-se como DRC quando as lesões renais já estão presentes no nascimento e que se desenvolveram em consequência de uma anomalia genética ou exposição a fatores ambientais adversos durante a gestação (LEES, 1996).

Após a instalação inicial da lesão renal, observam-se mudanças estruturais e funcionais adaptativas dos néfrons remanescentes, na tentativa de manter a homeostase, principalmente quanto à regulação do volume e da composição do fluido corporal extracelular. Eventualmente, essas mudanças adaptativas tornam-se excessivas ou maladaptativas, favorecendo, ainda mais, o desenvolvimento de injúria dos néfrons (BROWN et al., 1997; MACKENZIE et al., 1996).

A mudança adaptativa consiste no aumento do volume de filtração glomerular e do aporte sangüíneo dos néfrons remanescentes, com conseqüente hipertrofia e hipertensão glomerular, na tentativa de manter a taxa de filtração glomerular (TFG). Essas alterações podem ser observadas no exame histopatológico e se caracterizam pela heterogeneidade morfológica, variando entre severa atrofia a marcada hipertrofia dos néfrons (GRAUER, 1994b). A presença de alterações morfológicas poderia causar lesões mecânicas à parede capilar, culminando na completa destruição do tufo glomerular e assim, com a perda de glomérulos, ocorre sobrecarga adicional dos néfrons remanescentes, exacerbando-se a agressão hemodinâmica ao glomérulo. Como conseqüência, estabelece-se um círculo vicioso que leva, ao final do processo, à completa destruição do parênquima renal.

Na IRC, a estrutura do parênquima renal que foi inicialmente comprometida é praticamente impossível de ser identificada e este fato deve-se a interdependência funcional dos componentes do néfron (glomérulo, túbulo, capilares peritubular e tecido intersticial) (GRAUER, 1994b; POLZIN et al., 2000).

Vários mecanismos de insuficiência, como o comprometimento da excreção, biossíntese e regulação, estão envolvidos na fisiopatologia da IRC. A insuficiência excretória consiste na inabilidade dos rins em eliminar do organismo produtos do resíduo metabólico; a insuficiência regulatória caracteriza-se pela incapacidade dos rins de manter os balanços hidreletrólitos e ácido-base; a insuficiência da biossíntese relaciona-se à deficiência na síntese de quantidades adequadas de hormônios e de outros componentes, tais como a eritropoetina, a 1,25 dihidroxicolecalciferol e o amônio (NH₄). Uma vez comprometida a síntese destes hormônios ou compostos, observam-se diversas alterações clínicas associadas à uremia (POLZIN, OSBORNE, 1986).

Nos cães, as manifestações clínicas mais precoces observadas na IRC são a polidipsia, poliúria e noctúria, de intensidade variada e que ocorrem quando há o comprometimento de cerca de 66% do parênquima renal, com a perda da capacidade de concentração urinária (NICHOLS, 2001). Vários são os mecanismos envolvidos, sendo os principais (1) o alto fluxo do fluido tubular nos néfrons remanescentes, que prejudica a manutenção da hipertonicidade do

interstício medular (NICHOLS, 2001), (2) o aumento do fluxo sanguíneo medular na *vasa recta* em decorrência da ação do hormônio natriurético atrial e, (3) o comprometimento da resposta dos receptores ao hormônio antidiurético presente nos ductos coletores (SENIOR, 1994). Portanto, a inabilidade renal de promover a concentração da urina predispõe o animal à desidratação, que pode ser agravada por outras perdas hídricas, tais como vômito, diarreia e adipsia, freqüentemente presentes na síndrome urêmica. A desidratação intensa pode ocasionar a hipoperfusão dos rins, prejudicando ainda mais a função renal (DAVENPORT; DI BARTOLA; CHEW, 1986).

O comprometimento da excreção de metabólitos, que ocorre quando há perda de cerca de 75% dos néfrons resulta no desenvolvimento da síndrome tóxica polissistêmica (POLZIN; OSBORNE, 1986). Anorexia, perda de peso, êmese, diarreia, desidratação, ulcerações orais, alteração de cor e necrose de língua, hemorragia (principalmente gastrointestinal), palidez de mucosas e em casos mais graves com a presença de alterações neurológicas são os sintomas mais evidentes (POLZIN et al., 2000).

As lesões da cavidade oral apresentam-se sob a forma de erosões e úlceras, da mucosa e língua, como resultado da degradação da uréia em amônia pela ação da urease sintetizada pelas bactérias da flora, nos casos mais graves ocorre até a necrose de língua (KRAWIEC, 1996).

Outra conseqüência da IRC, a gastrenterite urêmica, pode estar relacionada com a (1) erosão causada pela amônia (proveniente da degradação da uréia pela ação da urease bacteriana), (2) a isquemia da mucosa gastrointestinal causada por lesão vascular e (3) as altas concentrações de gastrina. Normalmente, a gastrina é excretada por filtração glomerular e o aumento da concentração plasmática ocorre quando a TFG está acentuadamente diminuída. A presença de erosões contribui para a perda de sangue através da mucosa do estômago e do intestino, sob a forma de melena ou hematoquezia. Nos cães, o vômito é uma manifestação clínica observada comumente, sendo menos freqüente em gatos e supõe-se que um dos mecanismos envolvidos esteja relacionado à estimulação direta do centro do vômito pelas toxinas urêmicas (CHEW; BARTOLA, 1992; SENIOR, 1994).

As alterações neurológicas, como fraqueza, tremores, convulsões e/ou depressão, também são relatadas nos cães com IRC. A encefalite urêmica e neuropatia são fenômenos bem reconhecidos em pacientes humanos e em animais, principalmente em estudos experimentais (MAHONEY; ARIEFF, 1996; SENIOR, 1994).

Em relação ao sistema cardiovascular, a hipertensão sistêmica é observada durante a evolução da doença renal em humanos e animais. Em animais com IRC, relata-se a ocorrência em 60% a 69% dos gatos e 59% a 93% dos cães, e especificamente, a hipertensão arterial pode ser detectada em 85% dos cães com doença glomerular (BARTGES et al., 1996; ROSS, 1992).

É importante ressaltar que as toxinas urêmicas estão envolvidas na manifestação clínica da uremia, e que não há um composto isolado responsável pelo aparecimento dos sintomas. Os compostos como a uréia e a creatinina séricas são considerados marcadores laboratoriais, isto é que podem indicar, indiretamente, a diminuição da TFG, sendo improvável que sejam importantes toxina urêmicas (RIGOIR, 1997).

A uréia é sintetizada no fígado, por meio do ciclo da ornitina, a partir da amônia derivada do catabolismo dos aminoácidos que, por sua vez, são resultantes do catabolismo de proteínas exógenas (da alimentação) e endógenas e apresenta facilidade de difusão pelos tecidos, sendo distribuída por toda a água intra e extracelular. A excreção renal da uréia ocorre por filtração glomerular sendo a concentração sanguínea da uréia inversamente proporcional a TFG. A uréia pode ser reabsorvida passivamente nos túbulos renais e isto ocorre com maior intensidade quando há baixa velocidade de fluxo intratubular, como ocorre nos estados de desidratação e de hipotensão. Mesmo na presença de alta velocidade de fluxo intratubular, até 40% da uréia filtrada pode ser reabsorvida e, desta forma, os níveis séricos de uréia não pode ser considerado estimativa confiável da TFG. Ainda, é importante ressaltar que a produção da uréia não ocorre em velocidade constante e em algumas situações, tais como inanição, febre, queimaduras e também no uso de medicamentos como glicocorticóides e azatioprina, pode ocorrer o aumento na produção de uréia (POLZIN et al., 2000).

A creatinina, por sua vez, é excretada principalmente pelos rins através da filtração glomerular, sendo a velocidade de excreção relativamente constante no estado de equilíbrio e a concentração da creatinina sérica varia inversamente com a TFG. Assim, a determinação da depuração da creatinina endógena e exógena propicia uma boa estimativa da TFG. A creatinina é um produto da degradação não-enzimática espontânea da fosfocreatina no músculo esquelético e a produção diária de creatinina é amplamente determinada pela massa muscular do indivíduo. A concentração de creatinina também pode ser influenciada pela idade, sexo e massa muscular; animais jovens apresentam concentrações mais baixas, enquanto indivíduos adultos, de massa muscular desenvolvida, tendem a apresentar concentrações séricas mais elevadas. É importante ressaltar que animais com função renal normal e que perderam massa corporal magra podem apresentar concentrações mais baixas de creatinina sérica mesmo em presença de comprometimento da TFG (CHEW; BARTOLA, 1992).

A acidose metabólica é freqüentemente observada na IRC, sendo resultante, primariamente, da incapacidade renal de excretar os íons de hidrogênio e, secundariamente, do comprometimento da amoniagênese renal, da diminuição da excreção renal de composto de fosfato e sulfato, redução na excreção de prótons pelas células tubulares e da reabsorção tubular de bicarbonato. O déficit de bicarbonato e o acúmulo de cloreto resultam em acidose hiperclorêmica com ânion *gap* normal. Quando há a retenção de fosfato e ácidos orgânicos (tais como ácido úrico, ácido púrico e ácido láctico) pode ocorrer o desenvolvimento de acidose com o aumento de ânion *gap* (DIBARTOLA, 1992; DIBARTOLA; GREEN, DEMORAIS, 1994; NELSON; TURNWALD; WILLARD, 1994; POLZIN et al., 2000; ROBERTSON, 1989).

A acidose metabólica favorece o desenvolvimento de anorexia, náusea, vômito, letargia, fraqueza, perda muscular (induz a degradação de proteína muscular), perda de peso e má-nutrição. Ainda, a acidose predispõe à perda urinária de cálcio e, por mecanismos compensatório, à reabsorção óssea e ao comprometimento da síntese de calcitriol (POLZIN; OSBORNE, 1995; POLZIN et al., 2000; SUTTON; DIRKS, 1996). Acidemia intensa pode ocasionar a diminuição do débito cardíaco, da pressão arterial, dos fluxos sanguíneo renal e hepático, e a centralização do volume sanguíneo (POLZIN et al., 2000).

A anemia é um dos achados mais comuns de cães com IRC (KING et al., 1992). Vários fatores contribuem para o desenvolvimento de anemia do tipo normocítico, normocrômico, não regenerativo observada na IRC em cães. A causa principal da anemia na IRC é a redução da síntese de eritropoetina nas células peritubulares renais (COWGILL et al., 1992). Outras causas ainda são aventadas, como a redução na expectativa de vida do eritrócito, em parte devido à elevação nos níveis de PTH e também pela redução da concentração de glutatona eritrocitária, que induz a diminuição de deformidade e aumento da fragilidade osmótica das células vermelhas. Ainda, a hiperfosfatemia aumenta as concentrações eritrocitárias de 2,3 difosfoglicerato (2,3-DPG) e esse aumento facilita a oxigenação dos tecidos periféricos, com conseqüente diminuição da eritropoese e a redução do hematócrito (POLZIN et al., 2000).

Embora a anemia seja usualmente discreta e de pouca conseqüência clínica na fase inicial da insuficiência renal, progride com o decréscimo da função renal. Na insuficiência renal avançada, a anemia pode causar marcada fadiga e reduzir a tolerância a exercícios. A anemia intensa é uma das maiores barreiras para a recuperação ou melhora clínica dos pacientes (ESCHBACH; ADAMSOM, 1986).

Na IRC, normalmente, as concentrações séricas de ferro, transferrina e ferritina encontram-se inalteradas, mas um estado inflamatório coexistente poderá resultar na diminuição dos valores séricos de ferro e de transferrina, em contraposição ao aumento da concentração sérica de ferritina. Ainda nos animais com IRC, a concentração de eritropoetina sérica poderá estar baixa em relação a intensidade de anemia apresentada pelos animais com IRC (ESCHBACH; ADAMSOM, 1986).

Em pacientes urêmicos, a homeostasia pode estar prejudicada devido à diminuição da aderência e da agregação plaquetária e na formação e estabilização dos coágulos da fibrina (SENIOR, 2001). Outros fatores que podem contribuir para o desenvolvimento da anemia são: a deficiência de ferro (decorrente da ingestão inadequada e/ou absorção prejudicada no intestino), deficiência de folatos e vitamina B (as vitaminas hidrossolúveis são perdidas/eliminadas devido à poliúria e pela ingestão insuficiente), estados inflamatórios,

neoplasia e fibrose de medula óssea secundária ao hiperparatiroidismo em fase avançada de IRC (COWGILL, 1992).

O aumento de fósforo na circulação sangüínea ocorre na IRC, principalmente nos estágios mais avançados da doença. A elevação da concentração sérica de fósforo parece estimular diretamente a secreção do PTH e assim, desenvolve-se o hiperparatiroidismo secundário renal na tentativa de regular o desequilíbrio do metabolismo de cálcio e fósforo. Uma das ações do PTH é de mobilizar o cálcio dos ossos (reabsorção óssea), o que resulta em picos de hipercalcemia, a qual favorece a deposição de sais de cálcio em tecidos moles (calcificação metastática) e principalmente nos rins, acarretando perda ainda maior de néfrons (ELLIOT, BARBER, 1998; CHEW; NAGODE, 1990; POLZIN; OSBORNE, 1995; SLATOPOLSKY; BROWN; DUSSO, 2001).

Grauer (1994) relata que o processo de mineralização pode ocorrer em diversos tecidos moles e se esta ocorrer no tecido renal, o resultado é o declínio progressivo e mais acentuado na função renal. Há risco de mineralização dos tecidos moles, se o produto ou a multiplicação dos valores das concentrações séricas de cálcio e fósforo for maior que 50 a 70. Kruger et al. (1996) referem que a mineralização de tecidos moles é mais pronunciada quando a hipercalcemia é acompanhada de hiperfosfatemia.

A hipocalcemia parece ser um achado relativamente comum na IRC, principalmente associada a hiperfosfatemia e a baixas concentrações séricas de calcitriol; no entanto, os principais mecanismos envolvidos ainda não estão completamente definidos (POLZIN et al., 2000; SUTTON; DIRKS, 1996). A hipocalcemia é detectada mais freqüentemente quando se avalia a fração do cálcio biologicamente ativa, o cálcio ionizado do que pela determinação somente do cálcio total sérico (KOGIKA, 2002).

O cálcio ionizado é a parcela do cálcio plasmático relevante para os processos fisiológicos tais como: contração muscular, coagulação sangüínea, regulação da secreção e ação hormonal (PTH e 1,25 diidroxivitamina D), transporte de íons, mineralização de ossos e integridade de membranas plasmáticas (CHEW; CAROTERS, 1989; FELDMAN, 1995). O cálcio ionizado é reconhecido há longa data como a fração mais importante do cálcio (SZENCI; BRYDL; BAJCSY, 1991).

Em cães com IRC pode ocorrer também a hipercalcemia, tendo sido observados valores de cálcio sérico total maiores que 12 mg/dL (CHEW; CAROTHERS; NAGODE, 1991; CHEW; MEUTEN, 1982; KRUEGER *et al.*, 1996). O mecanismo pelo qual se desenvolve a hipercalcemia é complexo e multifatorial, envolvendo o aumento da reabsorção óssea mediada pelo PTH, a secreção autônoma de PTH e de seus metabólitos pelos rins, a diminuição da excreção renal de cálcio devido à redução da taxa de filtração glomerular, o aumento da reabsorção de cálcio intestinal e a elevação da fração de cálcio ligado a proteínas ou formando complexos com os ânions (citrato, bicarbonato, fosfato ou sulfato) (CHEW; CAROTHERS; 1989; CHEW; MEUTEN, 1982; KRUEGER *et al.*, 1996).

Não são descritas alterações marcantes nos cães com IRC, em relação às concentrações séricas de sódio e potássio, já que os mecanismos de regulação do sódio e potássio são mantidos até os estágios avançados da IRC. O sódio e o potássio são excretados por filtração glomerular, reabsorvidos e secretados pelos túbulos renais (CHEW; DIBARTOLA, 1992).

A associação entre insuficiência renal poliúrica e hipocalcemia é reconhecida em gatos. Lulich, Osborne e O'Brien (1992) relataram que 19% dos animais encontravam-se hipocalêmicos em um estudo retrospectivo de 132 gatos com IRC. Em contraste, a hipocalcemia parece ser uma manifestação incomum em cães com IRC, exceto por complicações iatrogênicas, como por exemplo, fluidoterapia. O mecanismo que envolve o desenvolvimento de hipocalcemia em gatos permanece indefinido, indicando que a ingestão inadequada de potássio é um importante fator. Ainda, suscita-se a hipótese de que a hipocalcemia em gatos possa ser a causa da IRC, mais do que uma simples consequência, pois em estudo realizados com ratos foi observada a relação de baixas concentrações séricas de potássio com o desenvolvimento de lesão renal por envolvimento da amoniogênese renal (PHILLIPS; POLZIN, 1998).

A hipocalcemia pode se desenvolver pela ingestão inadequada do eletrólito, pela translocação do potássio do meio extracelular para o intracelular (administração de insulina ou alcalose metabólica) e pela excessiva perda gastrointestinal (êemese crônica) ou urinária (administração de diuréticos). As manifestações clínicas observadas em cães e gatos hipocalêmicos são:

fraqueza muscular, poliúria e polidipsia, anorexia e taquicardia (DE MORAES; CHEW, 1992).

Em relação a fosfatase alcalina, o aumento da atividade sérica pode ocorrer devido a atividade osteoclástica associada ao hiperparatiroidismo secundário renal, e que geralmente não excede de quatro a seis vezes do limite máximo de normalidade (CENTER, 1992).

Geralmente, no exame de urina de cães com IRC observa-se valor baixo de densidade urinária, usualmente inferior a 1,030 (POLZIN et al., 2000), proteinúria de intensidade leve a moderada e poucos elementos no sedimento urinário (POLZIN; OSBORNE; O'BRIEN, 1992). A proteinúria pode estar presente como consequência de lesões glomerulares e/ou tubulares. Usualmente, proteinúria de maior intensidade é observada nas doenças glomerulares. As doenças túbulo-intersticiais que evoluem para IRC apresentam proteinúria de intensidade discreta ou até mesmo ausente, devido a uma falha na capacidade de reabsorção das proteínas presentes no filtrado glomerular pelas células tubulares proximais (FINCO, 1995).

As alterações observadas no pH urinário podem estar associadas a condições fisiológicas ou a diversas desordens. Uma tendência em excretar urina ácida é observado na acidose respiratória ou metabólica, insuficiência renal primária, pirexia, catabolismo de proteínas endógena ou exógena, diarreia ou os casos de êmese incoercíveis (acidose paradoxal associada a depleção de cloreto) (OSBORNE et al., 1995).

Ainda, em relação ao exame complementar dos rins, a ultra-sonografia podem trazer informações quanto à estrutura/ parênquima renal que não é passível de serem avaliadas pelas técnicas radiográficas convencionais (NICHOLS, 2001). Portanto, a ultra-sonografia pode revelar alterações de tamanho e do contorno, além da ecogenicidade da região cortical renal e do limite córtico-medular (McALLISTER, 2000; NICHOLS, 2001).

As doenças renais decorrentes de etiologia diversa evoluem comumente para um estágio crônico e irreversível, e os rins geralmente apresentam-se pequenos e irregulares (McALLISTER, 2000). Em cães com IRC, os rins normalmente apresentam-se de tamanho normal ou reduzido, diferentemente dos gatos em que os rins podem apresentar-se de tamanho maior, usualmente

associado com linfossarcoma, doença renal policística ou peritonite infecciosa felina (DIBARTOLA et al. 1987).

O aumento da ecogenicidade dos rins de cães com doença renal pode ser observado na glomerulonefrite, nefrite intersticial, calcificação do parênquima e nas doenças renais em estágio final (NYLAND, 2001).

2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante de uma diversidade de sinais clínicos inespecíficos apresentados simultaneamente por um paciente renal crônico, o diagnóstico é frequentemente tardio. O conhecimento da fisiopatologia permitirá compreensão e reconhecimento dos sintomas apresentados desencadeando uma suspeita clínica precoce, economia com exames laboratoriais e a implantação de terapia adequada em curto tempo.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, L.G. Falla Renal Cronica - Enfermidades y Sindromes Clinicos In: **THE 5 minutes veterinary consult**. Baltimore:Willians & Wilkins, 1997. p.644-645.
- ALLEN, T. A.; ROUDEBUSH, P. Canine Geriatric Nephrology **Compendium Continuing Education Practicing**, v. 12, n. 7, p. 909-917, 1990.
- BARTGES, J. W.; MICHELLE WILLIS, A.; POLZIN, D. J. Hypertension and Renal Disease **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 26, n. 6, 1331-1345, 1996.
- BROWN, S. A.; CROWELL, W. A.; BRONW, J. A.; BARSANTI, J. A.; FINCO, D. R. Pathophysiology and Management of Progressive Renal Disease **The Veterinary Journal**, n. 154, p .93-109, 1997.
- CENTER, S. A. Fisiopatologia e diagnóstico laboratorial das moléstias hepáticas In: ETTINGER, S. J. **Tratado de medicina interna**. 3ed. São Paulo: Manole, 1992. p.

CHEW, D. J.; CAROTHERS, M. Hypercalcemia. **Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 19, n. 2, p. 265-287, 1989.

CHEW, D. J.; CAROTHERS, M.; NAGODE, L. A. Hipercalcemia in dogs and cats, overview of etiology, diagnostic approach and therapy. In: ANNUAL WALTHAM®/OSU SYMPOSIUM FOR THE TREATMENT OF SMALL ANIMAL DISEASE, 15., 1991, Ohio: **Proceedings...** Vernon, C.A.: Karl Kan Foods, 1991. p.35-48.

CHEW, D. J.; DIBARTOLA, S. P. Diagnóstico e Fisiopatologia da Moléstia Renal. In: ETTINGER, S. J. **Tratado de medicina interna**. 3ed. São Paulo: Manole, 1992. p.1975-2046

CHEW, D. J.; MEUTEN, D. J.; Disorders of calcium and phosphorus metabolism. **Veterinary Clinics of North America. Small Animal Medicine**, v.12, n. 3, p. 411-38, 1982.

CHEW, D. J.; NAGODE, L. A. Renal secondary hyperparathyroidism. In: ANNUAL MEETING OF SOCIETY FOR COMPARATIVE ENDOCRINOLOGY, 4, 1990. Washington: **Proceedings...**, p. 17-26.

COELHO, B. M. P.; IKESAKI, J. Y. H.; SIMÕES, D. M. N.; KANAYAMA, L. M.; GUERRA, J. L.; KOGIKA, M. M. Insuficiência Renal crônica em cães jovens: estudo clínico de 25 casos. **Revista Clínica Veterinária**, n. 33, p. 52-56, 2001.

COWGILL, L. D. Pathophysiology and Management of Anemia in chronic progressive renal failure, **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (small animal)**, v. 7, n. 3, p. 175-182, 1992.

COWGILL, L. D. Use of recombinant human erythropoietin for management of anemia in dogs and cats with renal failure **JAVMA** v. 212, n. 4, p. 521-28, 1998.

COWGILL, L. D.; SPANGLER, W. L. Renal Insufficiency in geriatric dogs. **Veterinary Clinics of North America. Small Animal Medicine**, v. 11, n. 4, p. 727-748, 1981.

DAVENPORT, D. J.; DI BARTOLA, S. P.; CHEW, D. J. Familial Renal Disease in the Dog and Cat. BREITSCHWERDT, E.B. **Nephrology and urology** 1 ed. New York: Churchill Livingstone, 1986. 137-150.

DEMORAIS, H. S; DIBARTOLA, S. P., CHEW, D. J. Juvenile renal disease in Golden Retrievers: 12 cases (1984-1994) **JAVMA**, v. 209, n. 4, 1996.

DIBARTOLA, S. P. Introduction to acid-base disorders acidosis. In: **Fluid therapy in small animal practice**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992. p. 193-215.

DIBARTOLA, S. P.; GREEN, R. A.; DE MORAIS, H. S. A. Electrolytes and acid-base. In: WILLARD, M. D.; TVEDTEN, H.; TURNWALD, G. H. (ED) **Small animal clinical diagnosis by laboratory methods**. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994. p. 147-178.

ELLIOT, J. BARBER, P. J. Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. **Journal of Small Animal Practice**, v. 39, n. 2, p. 78-85, 1998.

ESCHBACH, J. W.; ADAMSOM, J. W. Hematologic consequences of renal failure In: BRENNER, B.N.; RECTOR, F.C. **The Kidney** 3 ed. Philadelphia: W.B Saunders, 1986. p. 2019-2025.

FELDMAN, E. C. Disorders of the parathyroid glands. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. 4 ed. Philadelphia: WB. Saunders, 1995. p.1437-1461.

FINCO, D. R. Urinary protein loss. In: OSBORNE, C. A.; FINCO, D. R. **Canine and Feline Nephrology and urology**. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1995. p. 211

GRAUER, G. F. (b) Insuficiência Renal. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Fundamentos da medicina interna de pequenos animais** 1.ed, Guanabara Koogan ,1994. p. 359-363.

GRAUER, G. F. (a) Alleviating Clinical Signs and Slowing Progression of Chronic Renal Failure. **Proceedings of North American Veterinary Conference Orlando Florida**, January p.15-20, 1994.

KING, L. G.; GIGER, U.; DISERENS, D.; NAGODE, L. A. Anemia of chronic Renal Failure in dogs, **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.6., n.5, 1992

KOGIKA, M. M. **Avaliação do cálcio sérico ionizado em cães saudáveis e em cães com Insuficiência Renal Crônica e acidose metabólica**. São Paulo, 200. 134f. Tese (Livre Docência Clínica Veterinária)- Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.

KRAWIEC, D. R.; ITKIN, R. J. When and How to Measure Glomerular Filtration rate and Effective Renal Plasma Flow. In: **Kirk's current veterinary Therapy XII**, 12a ed, Philadelphia: W.B.Saunders, 1995. p. 931-933.

- KRAWIEC, D.R. Managing gastrointestinal complications of uremia. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.26, n.6, 1996.
- KRUGER, J. M.; OSBORNE, C. A.; NACHREINER, R. F.; REFSAL, K. R. Hypercalcemia and Renal Failure. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.26, n.6, p.1417-1445, 1996.
- LEES, G.E. Congenital Renal Disease – Renal dysfunction **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice** v.26, n.6, p.1379-1399, 1996.
- LULICH, J. P.; OSBORNE, C. A.; O'BRIEN, T. D.; POLZIN, D.J . Feline renal failure: questions, answers, questions. **Compendium on Continuing Education of the Practicing Veterinarian** v. 14, p. 127-152, 1992.
- MACKENZIE, I.S.; TAAL, M.W.; LUYCKX, V.A., BRENNER, B.M. Adaptation to Nephron Loss. In: BRENNER, B.M.; RECTOR, F.C. **The Kidney** 5.ed. Philadelphia: W.B. Saunders,1996. 1901-1918.
- MAHONEY, C. A.; ARIEFF, A. I. Central and Peripheral nervous system effects of chronic renal failure. **Kidney International** v. 24, p. 170-177, 1983.
- MC ALLISTER, H. Renal ultrasound. In: KEALY, J. K. **Diagnostic radiology and ultrasonography of dog and cat**, 3ed. Philadelphia: W. B. Saunders , 2000. p. 196-209.
- NELSON, R. W.; TURNWALD, G.H.; WILLARD, M.D. Endocrine, metabolic, and lipid disorders. In: WILLARD, M.D.; TVEDTEN, H.; TURNWALD, G.H. **Samll animal clinical diagnosis by laboratory methods**. 2 . ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1994, p.147-178.
- NICHOLS, R. Polyuria and Polydipsia **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice** v. 31, n. 5, p. 833, 2001.
- NYLAND, T. G., MATTOON, J. S., WISNER, E. R. Ultrasonography of Urinary Tract and Adrenal glands. In: NYLAND, T.G.; MATTOON, J.S. **Veterinary diagnostic ultrasound** Philadelphia: W.B.Saunders, 1. ed. 1995, p. 95-106.
- OSBORNE, C. A.; STEVENS, J. B.; LULICH, J. P. et al. A clinician's analysis of urinalysis. IN: OSBORNE, C.A.; FINCO, D.R. **Canine and Feline Nephrology and urology**. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1995. P. 136-205.
- PHILLIPS, S. L.; POLZIN, D. Clinical disorders of potassium homeostasis **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice** v.28, n.3, p. 545-564, 1998.

- POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A. Pathophysiology of renal failure and uremia. In: OSBORNE, C. A.; FINCO, D.R. **Canine and feline nephrology and urology**. Philadelphia: W.B.Saunders, v. 2, 1995. p.1734-1760.
- POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A. Dietary Management of Canine Renal Failure. In: BREITSCHWERDT, E.B. **Nephrology and urology** 1 ed. New York: Churchill Livingstone:, 1986. p.151-176.
- POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; BARTGES, J. W. et al. Chronic Renal Failure. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine** Philadelphia: W.B. Saunders, 1989. v.2, p. 1734.
- POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; JACOB, F.; ROSS, S. Chronic renal failure. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Textbook of veterinary internal medicine**. 4.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000. v. 2, p. 1634-1662.
- POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; O' BRIEN Moléstias de rins e uréteres In: ETTINGER, S.J. **Tratado de medicina interna** 3ed. Editora São Paulo: Manole, 1992. p. 2047-2138
- RICHARDS, M. A.; HOE, C. M. A long- term study of renal disease in the dog. **The Veterinary Records**, v.80, n.22, 1967.
- RIGOIR, S. An update on uremic toxins. **Kidney International**, v. 52, S. 62, p. S2-S4, 1997
- ROBERTSON, S. A. Simple acid-base disorders. **Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v.19, n.2, p. 289-306,1989.
- ROSS, L Hypertension and chronic renal failure. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (small animal)**, v.7, n.3, 1992, p.221-226
- SENIOR, D. F. Doenças do sistema urinário. In: DUNN, J.K. **Tratado de medicina de pequenos animais**. 1ed. São Paulo: Editora Rocca, 2001. p.914-622.
- SENIOR, D. F. Management of chronic renal failure in the dog. **The compendium collection**, Treaton, NJ: Veterinary Learning System, 1994.
- SLATOPOLSKY, E.; BROWN, A. DUSSO, A. Role of phosphorus in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. **American Journal Kidney Diseases**, v. 37, p. S57-57, 2001. Supplement 2.
- SUTTON, R .A. L.; DIRKS, J. H. Disturbances of calcium and magnesium metabolism. In: BRENNER, B.M.; RECTOR, F.C. **The kidney**. 5 ed. Philadelphia: W.B. Sauders, 1996. p. 1038-1085.

SZENCI, O; BRYDL, E.; BAJCSY, C.A. Effect of storage on mensurament of ionized calcium and acid-base variables in equine, bovine, ovine and canine venous blood. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.1 99, n. 9, p.1167-1169, 1991

Marcia Kikuyo NOTOMI

Formada em medicina veterinária e mestrado em patologia animal pela Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal – UNESP. Doutorado em Clínica Médica pela Faculdade de Medicina Veterinária da USP. Atualmente atua como docente de patologia clinica do curso de Medicina Veterinária da Faculdade de Jaguariúna. Rod. Adhemar de Barros - Km 127 - Pista Sul - Jaguariúna/SP - 13.820-000 (19) 3837-8500. marcianotomi@gmail.com