



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

NEFROPATIA JUVENIL CANINA

LUÍS MIGUEL NUNES DA SILVA LAGOA

CONSTITUIÇÃO DO JURI

Doutor José Manuel Antunes Ferreira da Silva
Doutora Maria Teresa da Costa Mendes Vítor
Villa de Brito

Doutora Maria Constança Matias Ferreira
Pomba
Dra. Joana Vidal Pontes

ORIENTADOR

Doutora Maria Teresa da Costa
Mendes Vítor Villa de Brito

CO-ORIENTADOR

Dr^a. Joana Vidal Pontes

2010

LISBOA



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

NEFROPATIA JUVENIL CANINA

LUÍS MIGUEL NUNES DA SILVA LAGOA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JURI

Doutor José Manuel Antunes Ferreira da Silva

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes Vítor

Villa de Brito

Doutora Maria Constança Matias Ferreira

Pomba

Dra. Joana Vidal Pontes

ORIENTADOR

Doutora Maria Teresa da Costa

Mendes Vítor Villa de Brito

CO-ORIENTADOR

Dr^a. Joana Vidal Pontes

2010

LISBOA

Agradecimentos

À Prof.^a Dr.^a Isabelle Goy-Thollot, por me ter bem recebido e ajudado em todo o meu período de estágio no SIAMU. A exigência e o rigor que sempre impôs no serviço de urgência que dirigia, fez com que o mês de estágio que passei neste serviço fosse inesquecível.

À Prof.^a Dr.^a Marine Hugonnard, pela sua simpatia, por me ter despertado o interesse pela Medicina Interna e pela ajuda na fase inicial de concretização desta dissertação.

À Prof.^a Dr.^a Dorothée Virieux-Watrelot, pela disponibilização das imagens de histopatologia e pela ajuda prestada na sua interpretação.

À Prof.^a Dr.^a Teresa Villa de Brito, por ter tido um papel fundamental na minha formação como futuro Médico Veterinário.

À Dr.^a Joana Vidal Pontes, por ter estado sempre disponível e ter tido um papel pró-activo como formadora. Agradeço-lhe todos os conhecimentos que me transmitiu, sobretudo na execução e interpretação ecográficas.

Aos meus amigos João Vieira Lopes, Carlos Baptista e Tiago Oliveira, que me acompanham desde o início do meu percurso pela Medicina Veterinária.

À Rita Furtado, à Ana Maria, à Ana Margarida, à Madalena Centeno, à Carolina Balão, à Inês Salvado, à Vera Pereira, à Marta Horta, à Tânia Lee, à Mafalda Gonçalves, ao João e ao Luís Barros, por termos formado sempre um grupo animado de entreajuda durante todo o curso.

À Inês Moutinho, à Catarina Aguiar e à Patrícia Paredes, pelas tardes bem passadas e por terem tornado mais fácil todo este percurso.

Ao João Dinis e Helena Lalanda, por serem bons amigos.

À Leonor Ramalho, pelo apoio nos tempos mais difíceis.

À minha mãe Ana e ao meu pai Diamantino, por apesar de, por vezes não compreenderem as minhas opções sempre terem encontrado forma de as apoiar.

À minha irmã Cristina, pela preocupação constante, por me fazer sentir sempre seguro.

À minha mulher Eva, por acreditar em mim.

Resumo

A doença renal crónica é geralmente diagnosticada nos cães idosos, ocorrendo menos frequentemente em cães com idade inferior a cinco anos. No entanto, nos animais jovens tem-se assistido a um número crescente de descrições de doença renal crónica primária, onde muitas vezes é encontrado um padrão familiar da doença. Presentemente, existe ainda algum desconhecimento em relação à nefropatia juvenil, sobretudo no que diz respeito ao modo de transmissão, às raças mais frequentemente afectadas e às diferentes entidades clínicas que o termo abrange.

Com esta dissertação pretendeu-se rever e caracterizar a apresentação clínica, laboratorial e histopatológica da nefropatia juvenil. Foi efectuada a análise retrospectiva dos ficheiros clínicos dos animais que foram apresentados no *Centre Hospitalier d'Enseignement Vétérinaire*, no período de Janeiro de 2004 a Dezembro de 2009, com idade inferior a cinco anos e diagnóstico de doença renal crónica primária.

Foram incluídos 13 cães (quatro *Golden Retriever*, dois Labrador, um Pastor Australiano, um *Dobberman*, um *Boxer*, um Dogue Argentino, um *Bouvier Bernois*, um *Bull Terrier* e um Pastor Alemão). Os sinais mais frequentemente encontrados foram anorexia, poliúria, polidipsia e vômito. A maioria dos animais apresentava anemia não regenerativa, hipoalbuminémia, hiperparatiroidismo, hiperfosfatémia, hipercalcémia, densidade urinária inferior a 1.030 e proteinúria. As alterações ecográficas documentadas foram na sua maioria inespecíficas, como o aumento da ecogenicidade do córtex renal, a perda da transição cortico-medular, o contorno renal bosselado, a atrofia e a assimetria renais. Em cinco cães foi efectuada a caracterização histopatológica da doença, tendo sido descritos três casos de displasia renal, um caso de nefropatia familiar do *Bouvier Bernois* e identificadas lesões secundárias de nefrocalcinose num cão. Os animais tiveram uma progressão rápida da doença, com uma média sobrevivência de 16 meses e 8 dias.

O conhecimento das características dos diferentes tipos de nefropatia juvenil é fundamental, pois possibilita o diagnóstico precoce e a instituição de terapêutica de suporte, determinante da progressão da doença, geralmente associada a um prognóstico desfavorável, com uma elevada mortalidade.

Palavras – chave: Cães, Rim, Doença Renal Crónica, Nefropatia Juvenil, Nefropatia Familiar.

Abstract

Chronic kidney disease is usually diagnosed in old dogs, occurring less frequently in dogs under five years old. However, an increasing number of papers about primary renal disease in young animals has been published, in which an inherited pattern of disease is often identified. At present, there is still some lack of knowledge regarding juvenile nephropathies, especially in terms of transmission, most commonly affected breeds and the different clinicopathological entities that the term juvenile nephropathy encompasses.

This study intends to evaluate the clinical, laboratorial and histopathological findings of animals with juvenile nephropathy. A retrospective analysis of the clinical records of the dogs presented at the *Centre Hospitalier d'Enseignement Vétérinaire*, from January 2004 to December 2009 was performed. The dogs included were less than five years old and had a diagnosis of primary chronic kidney disease.

Thirteen dogs were included (four Golden Retriever, two Labrador, one Australian Shepherd, one Doberman, one Boxer, one Argentine Dogo, one Bernese Mountain Dog, one Bull Terrier and one German Shepherd). The most common clinical signs were anorexia, polyuria, polydipsia and vomiting. Most animals had non-regenerative anaemia, hypoalbuminemia, hyperparathyroidism, hyperphosphataemia, hypercalcaemia, urine specific gravity less than 1030 and proteinuria. The ultrasonographic findings were mostly nonspecific and included increased renal cortex echogenicity, loss of corticomedullary definition, bosselated renal contour and renal asymmetry and atrophy. The histopathologic characterization of the disease was made in five dogs, being three cases of renal dysplasia, one case of familial nephropathy of the Bernese Mountain Dog and another one, in which were described secondary lesions of nephrocalcinosis. All the animals had a rapid progression of the disease, with an average survival of 16 months and 8 days.

The knowledge of the different types of juvenile nephropathy characteristics is critical, as it allows the establishment of an early diagnosis and the performance of supportive therapy, which can be determinant in the disease's progression, generally associated with a poor prognosis and a high mortality.

Keywords: Dog, Kidney, Chronic Kidney Disease, Juvenile Nephropathy, Familial Nephropathy.

Índice

Capítulo I – Introdução	1
Capítulo II – Descrição das actividades realizadas durante o estágio	3
1 Estágio no “Centre Hospitalier d’Enseignement Vétérinaire” (CHEV) da “École Nationale Vétérinaire de Lyon” (ENVL)	3
2 Estágio no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária (HEFMV) de Lisboa	7
Capítulo III – Nefropatia Juvenil	9
1 Introdução	9
2 Nefrogénese	10
3 Anatomia e Fisiologia Renais.....	11
4 Epidemiologia	12
5 Principais categorias de nefropatia juvenil	14
5.1 Displasia Renal.....	14
5.2 Glomerulopatias	14
5.3 Doença Poliquística Renal.....	15
5.4 Amiloidose	15
5.5 Síndrome de Fanconi.....	15
5.6 Telangiectasia.....	16
5.7 Nefropatia de refluxo com hipoplasia segmentar	16
6 Diagnóstico.....	16
6.1 Considerações Gerais	16
6.2 Sinais Clínicos.....	17
6.3 Exame físico	17
6.4 Estadiamento <i>International Renal Interest Society</i> (IRIS) de doença renal crónica.....	18
6.5 Avaliação Laboratorial.....	20
6.6 Avaliação ecográfica	28
6.7 Avaliação Histopatológica	29
7 Terapêutica	32
8 Prognóstico	34

Capítulo IV – Nefropatia Juvenil em cães: estudo retrospectivo de 13 casos clínicos	35
1 Introdução	35
2 Material e métodos	35
3 Resultados	37
4 Discussão	49
5. Limitações do estudo	59
6 Conclusão	60
Bibliografia	61
Apêndices	

Índice de Figuras

Figura 1 - Ecografia em plano sagital do rim esquerdo do cão "Blue": hiperecogenicidade do córtex renal	44
Figura 2 - Ecografia em plano sagital do rim direito do cão "Atchoum": pielectasia	44
Figura 3 – Ecografia em plano sagital do rim direito da cadela “Bianca”: quisto renal	44
Figura 4 - Fotomicrografias de três áreas de rim de um animal com diagnóstico histopatológico de displasia renal.....	46

Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Distribuição dos cães por idade em anos.....	38
Gráfico 2 - Subestadiamento IRIS - RPCU	41
Gráfico 3 - Subestadiamento IRIS - Risco de lesão de órgãos-alvo em função do valor de pressão arterial	42
Gráfico 4 - Gráfico de tempo de Kaplan-Meier em dias.....	48

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Distribuição das Nefropatias Juvenis segundo as raças onde está descrita uma base familiar	13
Tabela 2 - Estadiamento IRIS segundo as concentrações plasmáticas de creatinina	18
Tabela 3 - Subestadiamento IRIS de acordo com a proteinúria com base nos valores de RPCU	19
Tabela 4 - Subestadiamento IRIS para a pressão arterial	20
Tabela 5 - Classificação dos valores de densidade urinária e significado clínico.....	24
Tabela 6 - Classificação dos valores de densidade urinária (<1.030) e significado clínico	25
Tabela 7 - Tipos de cilindros urinários e o seu significado clínico	27
Tabela 8 - Distribuição dos cães por raças	38
Tabela 9 - Resumo de alguns dados biométricos registados	39
Tabela 10 - Dados Laboratoriais	40
Tabela 11 - Distribuição dos resultados das tiras de urina	43
Tabela 12 - Média, erro padrão e intervalo de confiança da sobrevivência	47
Tabela 13 - Média da sobrevivência dos cães com RPCU superior a 1 ou inferior a 1, respectivamente	48

Lista de Abreviaturas e Símbolos

°C	Graus Celsius
ARA	Antagonista dos Receptores da Angiotensina
CHEV	<i>Centre Hospitalier d'Enseignement Vétérinaire</i>
DAPP	Dermatite Alérgica à Picada de Pulga
DRC	Doença Renal Crónica
ENVL	<i>École Nationale Vétérinaire de Lyon</i>
FeLV	Vírus da Leucemia Felina
FMV	Faculdade de Medicina Veterinária
FLUTD	<i>Feline Lower Urinary Tract Disease</i>
g/dL	Grama por decilitro
g/L	Grama por litro
H ⁺	Ião hidrogénio
H ₂	Receptores de histamina tipo 2
H&E	Hematoxilina e eosina
HCO ₃ ⁻	Ião bicarbonato
HEFMV	Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária
IECA	Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina
IgA	Imunoglobulina A
IgM	Imunoglobulina M
IR	Índice de Reticulócitos
IRIS	<i>International Renal Interest Society</i>
IRA	Insuficiência Renal Aguda
IRC	Insuficiência Renal Crónica
ITU	Infecção Tracto Urinário
Kg	Quilograma
mg/dL	Miligramma por decilitro
mmol/L	Milimole por litro
mmHg	Milímetros de mercúrio
PAS	Pressão arterial sistólica
PCO ₂	Pressão parcial de dióxido de carbono
PIF	Peritonite Infecciosa Felina
PO ₂	Pressão parcial de oxigénio

PTH	Paratormona
RPCU	Ratio Proteína/Creatinina Urinárias
rHuEPO	Eritropoietina Recombinante Humana
SIAMU	<i>Soins Intensifs Anesthesie et Médecine d'Urgence</i>
TAC	Tomografia Axial Computorizada
UFC/ml	Unidades Formadoras de Colónia por mililitro
pg/mL	picograma por mililitro
%	por cento
<	menor que
>	maior que
≤	menor ou igual a
≥	maior ou igual a

Capítulo I – Introdução

Durante o percurso académico o aluno desenvolveu especial interesse pela Clínica de Animais de Companhia, pelo que para realização do estágio de final de Curso procurei uma Instituição internacional que me permitisse abrir horizontes em novas áreas da Medicina Veterinária e desenvolver os conhecimentos adquiridos durante o Curso. É neste contexto, que decidi concorrer a uma vaga de estágio no âmbito do programa *Erasmus* na École Nationale Vétérinaire de Lyon (ENVL) onde fui colocado e posteriormente consolidei a minha formação na Faculdade de Medicina Veterinária (FMV) da Universidade Técnica de Lisboa (UTL). A conclusão do estágio na FMV foi particularmente importante na medida em que me exigiu a adequação dos conhecimentos e experiência previamente adquiridos, à realidade da prática da Medicina Veterinária, tornando-me mais apto e preparado para o desempenho da minha actividade profissional.

A Nefropatia Juvenil enquanto tema de dissertação, surgiu a propósito de um caso de Displasia Renal que me foi atribuído durante a realização do meu estágio na ENVL e me despertou particular interesse, por se ter tratado de um desafio diagnóstico e terapêutico. Assim, por sugestão da Professora Doutora Marine Hugonnard e após consultada a Professora Doutora Teresa Villa de Brito (orientadora de formação), a Nefropatia Juvenil foi considerada pertinente como tema de dissertação.

Esta dissertação está estruturada em três capítulos, iniciando-se com a descrição das actividades desenvolvidas durante o estágio, na ENVL e na FMV, seguindo-se um enquadramento teórico sucinto que serve como base para o estudo clínico desenvolvido e finalmente a análise retrospectiva dos registos clínicos, laboratoriais e de histopatológicos dos casos de Nefropatia Juvenil que foram apresentados na consulta de Medicina Interna no Hospital Escolar da ENVL no período de 2004 a 2009.

O autor espera com este trabalho, contribuir para a caracterização da doença renal primária em cães jovens, tendo ainda procurado comparar os dados obtidos com a literatura disponível até à presente data.

Capítulo II – Descrição das actividades realizadas durante o estágio

O autor da presente dissertação realizou o estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária na área de Medicina e Cirurgia de Animais de Companhia, sob a orientação da Prof. Teresa Villa de Brito (orientadora de formação), da Dra. Joana Vidal Pontes (co-orientadora de formação) e da Prof. Isabelle Goy-Thollot (“*enseignante marraine*” da *École Nationale Vétérinaire de Lyon*).

O estágio decorreu em duas instituições, o *Centre Hospitalier d’Enseignement Vétérinaire* (CHEV) da *École Nationale Vétérinaire de Lyon* (ENVL) e o Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa, de 1 de Outubro de 2009 a 31 de Maio de 2010, com a duração total de 1592 horas.

1 Estágio no “Centre Hospitalier d’Enseignement Vétérinaire” (CHEV) da “École Nationale Vétérinaire de Lyon” (ENVL)

O CHEV é uma unidade de referência nas áreas de Medicina Interna, Cardiologia, Comportamento Animal, Dermatologia, Oftalmologia, Oncologia, Neurologia, Nutrição, Reprodução e Obstetrícia, Imagiologia, Cirurgia Geral, Ortopedia, Traumatologia e Medicina de Urgência e Cuidados Intensivos.

O CHEV integra uma Unidade de Consulta Externa, uma Unidade de Internamento com ala médica e cirúrgica (com capacidade para 52 cães e 34 gatos), um bloco operatório (seis salas de cirurgia, uma sala de preparação e uma sala de recuperação) e o serviço *Soins Intensifs Anesthésie et Médecine d’Urgence* (SIAMU).

Após candidatura a uma vaga Erasmus, o autor realizou um estágio com rotação pelas principais valências do CHEV: Medicina Interna, Medicina de Especialidades, Cirurgia, Medicina de Urgência e Cuidados Intensivos. Este estágio teve a duração de quatro meses, tendo decorrido de 1 de Outubro de 2009 a 24 de Janeiro de 2010, perfazendo um total de 771 horas.

1.1 Serviço de Medicina

O corpo clínico do Serviço de Medicina, dirigido pelo Prof. Jean-Luc Cadoré, é constituído por seis professores, três clínicos especialistas, dois residentes e três assistentes.

Todas as consultas funcionam por marcação, exceptuando as do serviço de urgência, sendo atribuídas individualmente a cada um dos alunos de 4º ano, que efectuam rotação em Medicina Interna ou em Medicina de Especialidades.

O aluno estagiário-erasmus foi integrado no Serviço de Medicina, sendo responsável pela realização da pré-consulta, que consistia na colheita da anamnese e exame físico detalhados e pela exposição do caso ao professor, residente e internos, enumerando diagnósticos diferenciais, propostas de exames complementares a realizar e planos terapêuticos. Após a discussão dos casos, elaborou relatórios clínicos informatizados, validados posteriormente por um professor. Era também função do aluno estagiário orientar os alunos na pré-consulta e na preparação da exposição dos casos.

O estágio no Serviço de Medicina do CHEV foi dividido nos estágios de Medicina Interna e Medicina de especialidades.

1.1.1 Estágio em Medicina Interna

O estágio em Medicina Interna decorreu durante o mês de Outubro (quatro semanas), tendo tido a duração de 220 horas.

Durante este período, o estagiário acompanhou 53 casos, com uma grande diversidade de entidades clínicas que se discriminam no Apêndice 1.

Teve ainda oportunidade de colaborar na realização de procedimentos de diagnóstico e terapêutica (nove endoscopias digestivas, duas rinoscopias, uma lavagem bronco-alveolar e colocação de um *stent* traqueal).

1.1.2 Estágio em Medicina de Especialidades

O estágio em Medicina de Especialidades decorreu durante o mês de Novembro (quatro semanas) tendo tido a duração de 200 horas.

Na Medicina de Especialidades, o estagiário acompanhou casos referenciados de Cardiologia, Neurologia, Oftalmologia, Comportamento Animal, Dermatologia, Oncologia, Gastreenterologia e Nutrição. Acompanhou também, a realização de exames complementares de diagnóstico, como a ressonância magnética (10 casos), electromiogramas (sete casos) e potenciais auditivos evocados (12 casos).

Na especialidade de Dermatologia acompanhou um total de 28 casos. Nesta especialidade, para além da pré-consulta e discussão do caso com o especialista, realizou raspagens, citologias cutâneas e tricogramas.

A frequência das entidades clínicas observadas nas diversas especialidades e a sua distribuição em cães e gatos, bem como a quantificação dos exames complementares de diagnóstico encontram-se no Apêndice 1.

1.2 Serviço de Imagiologia Médica

O Serviço de Imagiologia Médica de Animais de Companhia é dirigido pela Dra Juliette Sonet, sendo constituído por 4 clínicos e dois técnicos. Dispõe de um aparelho de radiologia digital, um ecógrafo, um aparelho de tomografia axial computadorizada e um aparelho de ressonância magnética.

O estágio neste serviço decorreu no período de 26 a 30 de Outubro (uma semana), com duração de 55 horas.

O serviço funciona das 8h às 19h, dando resposta aos pedidos da consulta, do internamento e do SIAMU. No início do dia realiza-se uma ronda, onde são relatadas e discutidas todas as radiografias realizadas no dia anterior. O restante período do dia é dedicado à realização de ecografias e ao relato de exames imagiológicos urgentes.

No final da semana é realizada uma reunião com todos os clínicos do serviço, internos e alguns clínicos dos serviços de Cirurgia e de Medicina, onde se discutem os exames com interesse didáctico.

O estagiário participou activamente nestas rondas, descrevendo e interpretando as imagens radiográficas. Adquiriu assim, importantes conhecimentos de anatomia e semiologia radiológica, familiarizando-se com a representação imagiológica de variadas entidades clínicas.

Assistiu às ecografias realizadas durante o período da tarde, o que contribuiu para adquirir conhecimentos acerca da anatomia ecográfica normal e das alterações ecográficas observadas em diversas entidades clínicas.

A realização e interpretação de exames de ressonância magnética foi integrada na valência de Neurologia, uma vez que, esta técnica estava particularmente dedicada ao estudo das doenças crânio-encefálicas e vértebro-medulares.

1.3 Serviço de Cirurgia e Anestesiologia

O Serviço de Cirurgia, dirigido pelo Prof. Jean-Pierre Genevois, integra seis professores, um clínico especialista, três residentes e três assistentes, funcionando das 8 às 19 horas. No período das 19 às 8 horas existe uma equipa cirúrgico-anestésica de prevenção ao SIAMU.

O estágio neste serviço teve a duração de duas semanas (100 horas), tendo sido este período dividido entre consultas pré e pós-operatórias e actos cirúrgicos.

O autor realizou 10 pré-consultas, expondo os casos ao cirurgião responsável, elaborando listas de diagnósticos diferenciais, exames complementares e discutindo a terapêutica mais adequada.

Participou em 17 cirurgias, auxiliando tanto na preparação pré-cirúrgica como na cirurgia propriamente dita, como cirurgião (duas destartarizações), ajudante (uma herniorrafia, uma exérese de tumor perineal, uma amputação de membro e uma osteossíntese da mandíbula), circulante e observador. Auxiliou também o anestesista na indução e monitorização anestésicas e no acompanhamento dos animais em internamento.

A descrição dos procedimentos cirúrgicos distribuídos por espécie encontra-se no Apêndice 1.

1.4 Serviço de Medicina de Urgência, Anestesiologia e Cuidados Intensivos (SIAMU)

O estágio em Medicina de Urgência teve a duração de três semanas (196 horas) na unidade de cuidados intensivos SIAMU (*Soins Intensifs Anésthésie et Médecine d'Urgence*).

O SIAMU, dirigido pela Prof. Isabelle Goy-Thollot, é uma unidade pioneira na Europa, prémio Merial de inovação em 2000. Esta unidade conta com quatro clínicos, quatro enfermeiros e três auxiliares, dispendo de internamento, um bloco de cirurgia, de urgência externa, duas salas de consulta e um laboratório de análises clínicas.

Funciona de modo independente do hospital, todos os dias do ano, 24 horas por dia e recebe uma média de 2000 animais por ano. Para além das consultas de urgência, são realizadas duas rondas diárias, em que se discute a evolução clínica dos animais internados, a terapêutica e as altas médicas.

Os turnos rodam semanalmente, englobando o fim de semana, sendo que os períodos de trabalho diurno (manhã ou tarde) são de 8h e os períodos nocturnos de 12h.

Durante o estágio, o autor acompanhou 61 casos, ficando responsável, em média por 3 casos diários em internamento de cuidados intensivos, que posteriormente apresentava nas rondas diárias. Adicionalmente participou nas consultas de urgência.

Este estágio permitiu ao mestrando familiarizar-se com procedimentos básicos de emergência médica, de reanimação cardio-respiratória, gestão da equipa de urgência, estabilização e monitorização de animais em estado crítico, anestesia e analgesia, essenciais à boa prática em Medicina Veterinária.

Os casos observados e respectiva distribuição por espécie encontram-se no Apêndice 1.

2 Estágio no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária (HEFMV) de Lisboa

O Hospital Escolar tem uma Unidade de Consulta Externa, um Serviço de Imagiologia, um Bloco Operatório e uma Unidade de Internamento Médico-Cirúrgico.

No Hospital são efectuadas consultas de referência nas áreas de Medicina Interna, Dermatologia, Neurologia, Cardiologia, Reprodução, Ortopedia e Comportamento Animal.

A consulta externa geral funciona das 9 às 21 horas, englobando as consultas de urgência. Durante o período das 21 às 9 horas, o Hospital não dispõe de urgência externa.

O apoio ao internamento é assegurado durante 24 horas pelos estagiários, sob a orientação do clínico responsável e com a colaboração de alunos do 4º e 5º anos.

Os serviços deste hospital são apoiados pelos Laboratórios de Análises Clínicas, Anatomia Patológica, Microbiologia, Parasitologia e Toxicologia da FMV.

O hospital é dirigido pelo Prof. António Ferreira e conta com 20 clínicos, distribuídos pelos diferentes serviços hospitalares, de acordo com as respectivas áreas de diferenciação.

2.1 Estágio no Serviço de Consultas Externas

O estágio no Serviço de Consultas Externas teve a duração de 10 semanas, durante as quais o estagiário acompanhou um total de 208 casos de Medicina Geral e Medicina de Urgência, bem como casos referenciados nas áreas de Medicina Interna, Dermatologia, Neurologia, Cardiologia, Reprodução e Ortopedia (Apêndice 2).

Recebeu os casos em consulta, realizando a anamnese e exame físico geral e discutindo com o clínico assistente os principais diagnósticos diferenciais, exames complementares e terapêutica. Além disso participou na realização de exames complementares de diagnóstico, procurando seguir todo o processo de resolução do caso.

Durante este estágio, acompanhou sempre que possível animais à ecografia (86 casos), fazendo um exame ecográfico preliminar, que depois era discutido com o clínico responsável por esta técnica (Dra. Joana Pontes). Gradualmente iniciou a realização de exames e adquiriu autonomia crescente na sua execução e interpretação, complementando os conhecimentos já adquiridos na ENVL.

2.2 Estágio de Imagiologia

O Serviço de Imagiologia do Hospital Escolar dispõe de um aparelho de radiologia digital, de tomografia axial computadorizada (TAC) e de um ecógrafo.

O estágio de Imagiologia teve a duração de duas semanas, durante as quais o estagiário acompanhou 81 casos, o que contribuiu para consolidar a sua capacidade quer de execução,

quer de descrição e interpretação dos exames de radiologia convencional. Adicionalmente acompanhou também a realização de exames de TAC, onde participou na sedação e monitorização dos animais, bem como na observação das imagens e descrição das lesões observadas.

2.3 Estágio de Cirurgia

O Bloco Cirúrgico do Hospital Escolar da FMV é composto por duas salas de cirurgia, uma delas com capacidade para quatro cirurgias em simultâneo e por uma sala de preparação.

O estágio em Cirurgia teve a duração de um mês, em que o estagiário participou em 52 actos cirúrgicos, dos quais em oito deles participou como cirurgião (seis orquiectomias, uma ovariectomia e uma desartroscopia), em 27 intervenções participou como ajudante, em 10 participou como circulante e em sete actos participou como anestesista (Apêndice 2). Colaborou também na preparação de animais para cirurgia, na indução e monitorização anestésicas. Era da responsabilidade do estagiário, acompanhar a recuperação anestésica do animal em internamento, após cirurgia.

2.4 Internamento

O estágio no Hospital Escolar, incluiu 17 períodos semanais de 24 horas em que o estagiário, sob a supervisão de um clínico, ficou responsável pelos animais em internamento.

Durante os turnos de 24 horas, eram funções do estagiário administrar correctamente e atempadamente as terapêuticas estipuladas, monitorizar regularmente os parâmetros vitais e evolução clínica do animal, prestar cuidados básicos de bem estar e higiene aos animais internados. Simultaneamente, orientava as altas médicas e acompanhava a recuperação anestésica dos animais provenientes da Cirurgia ou dos exames de diagnóstico com necessidade de sedação.

Em situações de emergência, competia também ao estagiário a reanimação e estabilização de pacientes em estado crítico.

Adicionalmente, o estagiário orientava a colaboração dos estudantes da disciplina de Actividades Hospitalares.

Capítulo III – Nefropatia Juvenil

1 Introdução

A doença renal crônica é considerada geralmente uma doença de cães idosos (Gleadhill, 1997), no entanto a doença renal primária associada a insuficiência renal crônica tem sido também descrita em cães jovens de diversas raças (Picut & Lewis, 1987a). O termo nefropatia juvenil é utilizado para descrever uma doença renal não inflamatória, degenerativa ou do desenvolvimento, em cães com idade inferior a cinco anos (Maxie & Newman, 2007; Morais, DiBartola, & Chew, 1996).

A prevalência estimada de doença renal crônica em cães situa-se entre 0.5 a 1.5% (S. A. Brown, 2007), sendo esta prevalência inferior em animais jovens.

Os primeiros casos de nefropatia juvenil foram identificados por Krook (1957), onde foi descrita a hipoplasia renal cortical em cães *Cocker Spaniel*, caracterizada histologicamente por esclerose glomerular associada a uma redução no número de glomérulos. Posteriormente, a hipoplasia renal cortical do *Cocker Spaniel* foi reclassificada em nefrite hereditária (Lees, 1996).

A nefropatia é considerada congênita quando está presente desde o nascimento, podendo ser devida a alterações genéticas ou do desenvolvimento por exposição a factores adversos *in útero* ou no período neonatal (Finco, 1995; Vaden, 2010b). A doença é considerada familiar quando um grupo de cães ou gatos com relações de parentesco se apresentam com doença renal. Se o mecanismo hereditário de transmissão da doença for conhecido a doença é denominada hereditária (Maxie & Newman, 2007).

Em Medicina Veterinária existe alguma inconsistência em relação à terminologia utilizada para descrever os diferentes tipos de nefropatia juvenil (Peeters, et al., 2000). As nefropatias juvenis têm sido agrupadas em diversas categorias. A classificação descrita por Lees (2007), com base na caracterização histopatológica, considera como principais categorias a displasia renal, a doença renal poliquística, a glomerulonefrite (primária e imuno-mediada) e outras doenças que têm ocorrência particular em determinadas raças. No entanto, apesar da diversidade de quadros histopatológicos de nefropatias juvenis, a apresentação clínica é semelhante independentemente da sua classificação, ocorrendo geralmente em cães com idade entre os três meses e os três anos, os quais apresentam poliúria, polidipsia e/ou urémia (McKay, Seguin, Ritchey, & Levy, 2004).

Não existe actualmente uma terapêutica curativa para a nefropatia juvenil, e para além disso, a maioria destas afecções tem um carácter progressivo e um mau prognóstico (Lees, 1996). Os principais objectivos terapêuticos são combater complicações secundárias como a hipertensão arterial e a infecção do tracto urinário e ainda controlar a progressão da doença e o aparecimento de urémia (Lees, 2010).

A doença renal progressiva em cães jovens tem sido diagnosticada com maior frequência nos últimos anos, existindo uma crescente preocupação para este problema em algumas raças (Hoppe, Swenson, Jönsson, & Hedhammar, 1990), como por exemplo os *Golden Retriever* ou os *Boxer* (Chandler, Elwood, Murphy, Gajanayake, & Syme, 2007; Morais, et al., 1996)

2 Nefrogénese

Durante o desenvolvimento embrionário renal são formadas sequencialmente três estruturas excretoras: o pronefro, o mesonefro e o metanefro. A primeira desaparece, a segunda torna-se vestigial na fêmea e no macho forma os ductos excretores do aparelho sexual masculino. As duas primeiras referidas actuam também como indutoras do rim definitivo, o metanefro (Maxie & Newman, 2007).

O desenvolvimento do metanefro inicia-se com uma evaginação do ducto mesonéfrico, denominada divertículo ureteral (McGeady, Quinn, Fitzpatrick, & Ryan, 2006). Este divertículo estende-se crânio-dorsalmente para uma massa de células mesenquimatosas denominada blastema metanéfrico (Maxie & Newman, 2007).

A porção distal do divertículo ureteral dilata-se e ramifica-se de modo a formar a pélvis e os cálices renais. À medida que o divertículo cresce em direcção ao blastema, dão-se divisões sucessivas que levam à formação de ductos e tubos colectores (Maxie & Newman, 2007). As células do mesênquima do blastema metanéfrico organizam-se de modo a formar as estruturas tubulares do nefrónio (McGeady, et al., 2006). Uma extremidade destes túbulos liga-se a um ducto colector, enquanto que a outra extremidade invagina-se de modo a formar a cápsula de Bowman. Esta invaginação é invadida por uma rede capilar, formando o corpúsculo renal (Picut & Lewis, 1987a).

Os glomérulos são formados inicialmente na junção cortico-medular. À medida que os ductos colectores se alongam, novos glomérulos são formados em porções mais superficiais do córtex renal. Nos cães a nefrogénese fetal é incompleta, uma vez que, a maturação dos nefrónios continua nas três primeiras semanas de vida, sendo possível nesse período observar estruturas imaturas na região subcapsular do rim (Picut & Lewis, 1987a).

3 Anatomia e Fisiologia Renais

Os Mamíferos apresentam dois rins situados no abdómen dorsal, em posição retroperitoneal. Nos cães o rim direito projecta-se ao longo das três primeiras vértebras lombares e o esquerdo entre a segunda e a quarta vértebras lombares. Contudo, a localização dos rins pode variar conforme a repleção gástrica e a respiração (Dyce, Sack, & Wensing, 2010). Cada rim tem um bordo medial côncavo (o hilo renal, onde se inserem nervos, vasos sanguíneos e linfáticos e o ureter) e uma superfície lateral convexa. A pélvis renal constitui a porção mais dilatada do ureter. O rim é envolvido pela cápsula e constituído pelo córtex e medula renal (Junqueira & Carneiro, 2005). O nefrónio representa a unidade funcional do rim e é constituído pelo corpúsculo renal, tubo contornado proximal, ansa de Henle e tubo contornado distal (Junqueira & Carneiro, 2005).

O rim tem funções homeostáticas vitais, que incluem a manutenção das concentrações normais de sais e água, regulação do equilíbrio ácido-base, produção de diversas hormonas como a eritropoietina, a renina e prostaglandinas. O rim também participa na formação da forma activa da vitamina D, o 1,25 dihidrocolecalciferol (calcitriol) (Maxie & Newman, 2007).

O primeiro passo de uma série de processos complexos realizados pelo rim é a filtração sanguínea pelo glomérulo renal, onde são retidos os componentes celulares do sangue e proteínas de médio a elevado peso molecular, sendo filtrado um fluido semelhante ao plasma, no que diz respeito, à composição em electrólitos e água. Este fluido vai posteriormente sofrer alterações na sua composição à medida que progride ao longo dos túbulos renais. Os túbulos renais participam na reabsorção de água e solutos como sódio, cloro, potássio, bicarbonato e glicose e na excreção de produtos do metabolismo, fármacos e toxinas, que muitas vezes estão ligadas a proteínas, não sendo filtradas nos capilares glomerulares. Os túbulos renais participam também no equilíbrio ácido-base, pela secreção de iões hidrogénio, pela produção e excreção de iões amónio (NH_4^+) e reabsorção de bicarbonato (Verlander, 2002).

4 Epidemiologia

A maior parte das doenças congénitas renais afecta machos e fêmeas com frequência semelhante (Lees, 1996). No entanto na nefrite hereditária ligada ao cromossoma X, os machos desenvolvem a doença mais frequentemente e de uma forma mais precoce que as fêmeas portadoras (Lees, et al., 1999).

A prevalência estimada de doença renal crónica em cães situa-se entre 0.5 a 1.5% (S. A. Brown, 2007). Numa análise retrospectiva da base de dados da *Purdue University*, entre 1983 e 1992, a prevalência da insuficiência renal foi de 9 em cada 1000 cães sendo que apenas 18% dos cães tinham menos de 4 anos (Polzin, 2010).

A idade de início da sintomatologia é variável conforme o tipo de nefropatia juvenil (Lees, 2010), no entanto, dentro do mesmo tipo de nefropatia os animais também apresentam uma grande variabilidade no que diz respeito à idade de apresentação da doença (Vaden, 2010b). A maior parte dos animais que é trazida à primeira consulta com doença renal crónica congénita ou hereditária tem entre os três meses e os três anos de idade (Lees, 2007; Vaden, 2010b). No entanto, existem algumas doenças hereditárias renais como a nefrite hereditária em Dálmatas e em *Bull Terriers*, em que a idade de apresentação da doença é mais tardia (Hood, Huxtable, et al., 2002; Robinson, et al., 1989).

Existem algumas raças onde se encontrou uma base genética ou familiar para a doença; no entanto, existem ainda muitas, onde a nefropatia juvenil é descrita apenas de uma forma esporádica. Na Tabela 1 apresenta-se a distribuição destas doenças, referidas na literatura, segundo a raça e número de casos estudados pelos diversos autores.

Tabela 1 – Distribuição das Nefropatias Juvenis segundo as raças onde está descrita uma base familiar

Entidade Clínica	Raça	Fonte	N
Displasia Renal	<i>Lhasa Apso</i>	O'Brien, Osborne, Yano & Barnes (1982)	14
	<i>Shih Tzu</i>	Hoppe <i>et al.</i> (1990)	45
	Caniche	DiBartola, Chew & Boyce (1983)	6
	<i>Soft-coated Wheaten Terrier</i>	Nash, Kelly & Gaskell (1984)	7
	<i>Malamute do Alasca</i>	Vilafranca & Ferrer (1994)	3
	<i>Chow Chow</i>	Brown, Crowell, Brown, Barsanti & Finco (1990)	6
	<i>Schnauzer Miniatura</i>	Morton <i>et al.</i> (1990)	8
	<i>Dutch Kooiker</i>	Schulze, Meyer, Blok, Schipper & van den Ingh (1998)	3
Glomerulopatias primárias	<i>Samoiedo</i> (ligada ao X)	Jansen <i>et al.</i> (1986)	40
	<i>Navasota</i> (ligada ao X)	Lees <i>et al.</i> (1999)	18
	<i>English Cocker Spaniel</i> (autossômico recessivo)	Davidson <i>et al.</i> (2007)	134
	<i>Bull Terrier</i> (autossômico dominante)	Hood <i>et al.</i> (1990)	33
	Dálmata (autossômico dominante)	Hood <i>et al.</i> (2002)	10
	<i>Doberman Pinscher</i>	Chew, DiBartola, Hayes & Brace (1983)	22
	<i>Bullmastiff</i>	Casal <i>et al.</i> (2004)	11
	Terranova	Koeman, Biewenga & Gruys (1994)	3
	<i>Rottweiler</i>	Cook, Dean, Golden, Wilkinson & Means (1993)	4
	<i>Pembroke Welsh Corgi</i>	McKay <i>et al.</i> (2004)	2
<i>Beagle</i>	Rha, Labato, Ross, Breitschwerdt & Alroy (2000)	6	
Glomerulopatias imunomediadas	<i>Soft-coated Wheaten Terrier</i>	Littman, Dambach, Vaden & Giger (2000)	222
	<i>Bouvier Bernois</i> (autossômico recessivo)	Reush <i>et al.</i> (1994)	22
	<i>Brittany Spaniel</i> (autossômico recessivo)	Cork <i>et al.</i> (1990)	20
Doença Poliquística Renal	<i>Bull Terrier</i> (autossômico dominante)	O'Leary <i>et al.</i> (1999)	39
	<i>Cairn terrier</i> (autossômico recessivo)	McKenna & Carpenter (1980)	3
	<i>West Highland White Terrier</i> (autossômico recessivo)	McAloose, Casal, Patterson & Dambach (1998)	7
Amiloidose	<i>Shar Pei</i> (autossômico recessivo)	Rivas <i>et al.</i> (1993)	28
	<i>English Foxhound</i>	Mason & Day (1996)	11
	<i>Beagle</i>	Bowles & Mosier (1992)	6
Outras	<i>Basenji</i> – Síndrome de Fanconi	Yearley, Hancock & Mealey (2004)	60
	<i>Boxer</i> – nefropatia de refluxo com hipoplasia segmentar	Kolbjørnsen <i>et al.</i> (2008)	7
	<i>Pembroke Welsh Corgi</i> – Telangiectasia	Moore & Thornton (1983)	8

Adaptado de Lees (2010)

5 Principais categorias de nefropatia juvenil

As nefropatias juvenis podem agrupar-se de acordo com o seu quadro histopatológico em displasia renal, glomerulopatias (nefrite hereditária e glomerulonefrite imuno-mediada), doença renal poliquística, amiloidose e outras em que existe uma ocorrência particular em determinada raça (Lees, 2007). Na literatura médica tem existido um aumento de relatos de nefropatia juvenil, afectando um grande número de raças (Kolbjørnsen, et al., 2008), como se pode constatar na Tabela 1.

5.1 Displasia Renal

A displasia renal consiste no desenvolvimento desorganizado do parênquima e estroma renais devido a alterações na diferenciação do rim (Maxie & Newman, 2007; Picut & Lewis, 1987a). O diagnóstico definitivo desta afecção é feito pela observação microscópica de estruturas renais imaturas para o estadio de desenvolvimento do animal (Maxie & Newman, 2007). A etiologia desta doença não está ainda totalmente esclarecida (Lees, 2010), podendo ser de origem hereditária ou devida a lesões adquiridas durante o período fetal ou neonatal (Maxie & Newman, 2007). A displasia renal tem sido referida como sendo uma doença familiar, no entanto, pensa-se que possa ocorrer em todas as raças de uma forma esporádica (Lees, 2007).

5.2 Glomerulopatias

As glomerulopatias juvenis podem classificar-se em glomerulopatias primárias, em que existe um defeito na síntese do colagénio do tipo IV da membrana basal glomerular (Lees, et al., 1999) e glomerulonefrites imunomediadas caracterizadas por uma predisposição familiar para a ocorrência de lesão glomerular por mecanismos imunomediados (Lees, 2010). As alterações observadas no microscópio óptico não são específicas, sendo o diagnóstico definitivo realizado através de microscopia electrónica de transmissão e estudos de imunohistoquímica (Lees, 2007).

As glomerulopatias primárias têm sido descritas em diversas raças (Tabela 1). A forma de transmissão e as características das alterações glomerulares identificadas através de microscopia electrónica e em estudos imunohistoquímicos, são diferentes consoante a raça descrita (Lees, 2007).

A glomerulonefrite imuno-mediada em *Soft Coated Wheaten Terriers* está associada a alergia alimentar com enteropatia com perda de proteínas. Nestes animais parece existir um aumento da permeabilidade intestinal e uma hipersensibilidade aos antígenos presentes no lúmen intestinal que levam a deposição de imuno-complexos a nível glomerular (Littman, et al.,

2000). Em *Bouvier Bernois* está descrita uma glomerulonefrite membranoproliferativa com transmissão autossômica recessiva, associada a titulação elevada de anticorpos contra *Borrelia burgdorferi* (Minkus, et al., 1994; Reusch, et al., 1994).

5.3 Doença Poliquística Renal

A doença poliquística renal é caracterizada pelo desenvolvimento progressivo de quistos tanto na medula como no córtex renal que alteram a arquitetura normal do rim, tornando-o de maior tamanho e com contorno bosselado. Nas raças, *Cairn Terrier e West Highland White Terrier* os quistos podem apresentar-se noutros órgãos como o fígado (McAloose, et al., 1998; McKenna & Carpenter, 1980). O diagnóstico desta afecção pode ser feito ecograficamente pela visualização de mais de três quistos distribuídos pelos dois rins (Lees, 2010). A doença é considerada autossômica dominante, no entanto, a mutação genética responsável não se encontra ainda identificada (Vaden, 2010b).

5.4 Amiloidose

As formas familiares de amiloidose sistémica reactiva estão identificadas nas raças *Shar-Pei* (Rivas, et al., 1993), *Beagle* (Bowles & Mosier, 1992) e *English Foxhound* (Mason & Day, 1996). Em *Shar-Peis* o modo de transmissão da doença é autossômico recessivo. Estes animais podem apresentar proteinúria e síndrome nefrótica associadas ao grau de envolvimento glomerular (Lees, 2010). Os sinais mais comuns consistem em febre intermitente e tumefacção da articulação tibio-társica (Gleadhill, 1997). Alguns animais podem ter sinais de envolvimento de outros órgãos como o fígado (Vaden, 2010b).

5.5 Síndrome de Fanconi

A síndrome de Fanconi é caracterizada pelo compromisso da função de reabsorção dos tubos contornados proximais, resultando em perdas excessivas pela urina de água, glucose, fosfato, sódio, potássio, bicarbonato e proteínas (Yearley, et al., 2004). A doença é considerada familiar em *Basenjis* (Noonan & Kay, 1990), no entanto, pode ocorrer esporadicamente em diversas raças ou secundariamente a lesão renal (Vaden, 2010b). As principais características clínicas desta doença são poliúria, polidipsia e glicosúria com normoglicémia (Yearley, et al., 2004). As lesões renais encontradas nesta afecção têm um carácter funcional e não estrutural e, deste modo, os resultados do exame histopatológico são inespecíficos (Lees, 1996).

5.6 Telangiectasia

A telangiectasia está descrita como sendo uma doença renal familiar na raça *Pembroke Welsh Corgi* (Moore & Thornton, 1983). A hematúria é o sinal clínico mais frequente nestes animais, podendo ser suficientemente grave para causar anemia. A hidronefrose secundária a obstrução urinária por coágulos ou cálculos é uma complicação frequente (Lees, 2010; Vaden, 2010b).

5.7 Nefropatia de refluxo com hipoplasia segmentar

A nefropatia de refluxo com hipoplasia segmentar foi descrita por Kolbjørnsen *et al.* (2008), em sete *Boxers*. Neste estudo sugere-se que as lesões renais encontradas são devidas a refluxo vesico-ureteral durante a fase de desenvolvimento renal. Os sinais clínico-laboratoriais dos animais com esta doença eram característicos da insuficiência renal crónica, como a anorexia, o vômito, a má condição corporal, a azotémia, a hiperfosfatémia e a anemia.

6 Diagnóstico

6.1 Considerações Gerais

O diagnóstico de nefropatia juvenil baseia-se na história clínica, no exame físico, na exploração laboratorial e imagiológica, na exclusão de outras afecções que possam causar sinais clínicos desta doença e por fim na identificação das lesões renais características através do exame histopatológico (Lees, 2010).

A exploração laboratorial deve incluir o perfil o bioquímico e hematológico, a avaliação da concentração de electrólitos, a urianálise com avaliação microscópica do sedimento urinário e urocultura (Lees, 1996). É importante realizar o estadiamento da doença renal crónica segundo a *International Renal Interest Society (IRIS)*, de modo a, facilitar a instituição de terapêutica e estabelecer o prognóstico (Vaden, 2010a). Em estudos clínicos, o estadiamento IRIS ao permitir estratificar dos animais em diferentes estadios de doença renal, possibilita a uniformização e uma melhor caracterização dos pacientes em estudo (Elliott & Watson, 2010).

A exclusão de doenças adquiridas que possam causar doença renal é essencial no diagnóstico, uma vez que, muitas doenças adquiridas podem afectar animais jovens incluindo indivíduos de raças predispostas a nefropatia hereditária. As doenças adquiridas que devem fazer parte do diagnóstico diferencial de nefropatia juvenil incluem, a nefrite aguda por leptospirose, a nefropatia tóxica (por etilenoglicol, rodenticida colecalciferol ou fármacos), pielonefrite bacteriana ou a obstrução urinária crónica (hifronefrose) (Lees, 1996).

O diagnóstico definitivo para a maior parte das nefropatias juvenis baseia-se na observação de lesões características no exame histopatológico (Lees, 2010).

O diagnóstico precoce é importante, uma vez que permite uma intervenção terapêutica atempada, no sentido de adiar a progressão da doença e controlar a sintomatologia (Lees, 2004). Por outro lado, o diagnóstico precoce permite também que os patologistas tenham oportunidade de examinar lesões primárias em estádios iniciais da doença, permitindo um diagnóstico mais exacto (Gleadhill, 1997). Mesmo em afecções que tenham uma evolução desfavorável independentemente do tratamento, o diagnóstico precoce pode ser útil para os donos, permitindo-lhes adaptar-se e planear a morte prematura do animal de companhia (Lees, 1996). Nos casos de doenças hereditárias, os animais portadores podem ser identificados e removidos da população reprodutora mais precocemente, minimizando a transmissão da doença (Lees, 1996).

6.2 Sinais Clínicos

Os sinais clínicos de insuficiência renal em cães jovens não diferem, de uma forma geral daqueles encontrados em cães mais velhos (Gleadhill, 1997). A doença tem geralmente carácter insidioso, sendo que, o início da sintomatologia é variável (Vaden, 2010b).

Os sinais clínicos mais frequentemente referidos em cães com nefropatia juvenil são: anorexia, letargia, perda de peso, vômito, poliúria e polidipsia (Casal, et al., 2004; Chandler, et al., 2007; Cook, et al., 1993; Hoppe, et al., 1990; Kolbjørnsen, et al., 2008; Lavoué, et al., 2010; Morais, et al., 1996; Peeters, et al., 2000; Rha, et al., 2000), ocasionalmente são também referidos intolerância ao exercício (Peeters, et al., 2000), convulsões (Estrada, Lagadic, & Mialot, 1990; Peeters, et al., 2000), ataxia (Kolbjørnsen, et al., 2008) e incontinência urinária (Chandler, et al., 2007).

6.3 Exame físico

Os dados do exame físico mais frequentemente referidos incluem desidratação (C. A. Brown, et al., 1990; Cook, et al., 1993; Lavoué, et al., 2010; Morais, et al., 1996), hipertensão arterial, caquexia (Cook, et al., 1993; Peeters, et al., 2000), baixo desenvolvimento muscular (Lavoué, et al., 2010; McKay, et al., 2004), gengivite e ulceração da mucosa oral (C. A. Brown, et al., 1990; Peeters, et al., 2000), ascite (Hoppe, et al., 1990; Reusch, et al., 1994), sopro sistólico (Lavoué, et al., 2010; Roels, Bosschere, & Vanopdenbosch, 2005) e palidez das mucosas (Abraham, Beck, & Slocombe, 2003; Peeters, et al., 2000; Reusch, et al., 1994).

Em animais jovens é frequente observarem-se sinais característicos de osteodistrofia fibrosa devidos ao hiperparatiroidismo renal secundário, como deformação facial com aumento simétrico da mandíbula e da maxila, dor óssea, mandíbula flexível e macia (“mandíbula de borracha”), fracturas patológicas e atrasos no crescimento (Greco, 2001; Hoskins, 2004; Lees, 1996; Morais, et al., 1996).

6.4 Estadiamento *International Renal Interest Society (IRIS)* de doença renal crónica

A doença renal crónica é classificada segundo a IRIS em quatro estadios, com base nas concentrações séricas de creatinina (Elliott & Watson, 2010). Na Tabela 2 estão identificados os quatro estadios IRIS e o intervalo correspondente de valores de concentração de creatinina plasmática em mg/dl. Este estadiamento permite uma melhor caracterização da doença renal, possibilitando obter informações acerca do prognóstico e tratamento desta doença (Polzin, 2010). A creatinina plasmática é utilizada de modo a avaliar a capacidade de funcionamento do rim, pois este é considerado o método mais prático e disponível para o efeito, no entanto, existem algumas limitações no que diz respeito à sua especificidade e sensibilidade (Elliott & Watson, 2010). Os valores séricos podem variar, sem que isso decorra apenas de alterações na capacidade de excreção renal. A variabilidade individual condicionada pela raça, idade, sexo e condição corporal, pode influenciar os valores séricos de creatinina (Polzin, 2010). A avaliação da creatinina sérica pode ser influenciada pelo jejum, pelo que este deve ser mantido pelo menos nas oito horas que precedem a colheita de sangue (Lefebvre & Watson, 2001).

Os animais passíveis de serem estadiados segundo a IRIS devem sofrer de doença renal primária intrínseca, crónica estável. Os animais com insuficiência renal aguda ou descompensação de doença renal crónica não devem ser incluídos (Elliott, 2007). Após o estadiamento com base nas concentrações plasmáticas de creatinina, os animais devem ser subestadiados com base na proteinúria e na pressão arterial sistémica (Elliott & Watson, 2010).

Tabela 2 - Estadiamento IRIS segundo as concentrações plasmáticas de creatinina

Concentração da Creatinina Plasmática (mg/dL)	
Estadio 1	<1.4
Estadio 2	1.4-2.0
Estadio 3	2.1-5.0
Estadio 4	>5.0

Adaptado de Polzin (2010)

6.4.1 Subestadiamento de acordo com proteinúria

O subestadiamento IRIS de acordo com a proteinúria agrupa os animais em 3 subestádios, “não-proteinúrico”, “proteinúrico-limiar” e “proteinúrico” (Tabela 3), de acordo com os valores do ratio proteína/creatinina urinárias (RPCU). Para realizar este subestadiamento é necessário que a proteinúria seja de origem renal, devendo ser excluídas causas pré e pós-renais de proteinúria (Elliott & Watson, 2010).

Tabela 3 - Subestadiamento IRIS de acordo com a proteinúria com base nos valores de RPCU

Subestadio	Ratio proteína/creatinina urinária
Não-proteinúrico	<0,2
Proteinúrico-limiar	0,2-0,5
Proteinúrico	>0,5

Adaptado de *Staging chronic kidney disease* (Elliott, 2007)

A proteinúria persistente e com valores de RPCU superiores a 2 permite distinguir doença renal glomerular de doença renal intersticial (Lees, Brown, Elliott, Grauer, & Vaden, 2005). Os cães com glomerulopatias primárias e familiares, apresentam proteinúria persistente e com valores elevados de RPCU numa fase precoce da doença. A proteinúria é a primeira alteração facilmente detectável que ocorre nestes animais, sendo possível identificar os animais afectados com a doença antes da ocorrência de azotémia. Os cães com displasia renal, geralmente, não apresentam proteinúria ou apresentam proteinúria com valores de RPCU inferiores a 1 (Lees, 1996).

A síndrome nefrótica, caracterizada por hipoalbuminémia, por hipercolesterolémia, por proteinúria e edema, é patognomónica de doença renal glomerular. No entanto, a ocorrência de síndrome nefrótica incompleta (hipoalbuminémia, hipercolesterolémia e proteinúria) é bastante mais comum (Squires, 2005; Vaden, 2010c).

A presença de proteinúria está associada a um pior prognóstico na doença renal crónica. Um estudo realizado por Jacob *et al.* (2005) demonstrou que animais com RPCU superior a 1, têm maior risco de desenvolver crise urémica, uma progressão de doença mais rápida e consequentemente, estes animais têm uma sobrevivência menor.

6.4.2 Subestadiamento de acordo com a pressão arterial

A doença renal pode levar à instalação de hipertensão arterial. Esta, por seu turno, pode ser lesiva para os rins, agravando o processo patológico renal (S. A. Brown, et al., 2007; Finco, 2004). A hipertensão arterial, pode também lesar outros órgãos como o coração (hipertrofia ventricular esquerda), o olho (retinopatia hipertensiva) e o sistema nervoso central (letargia e convulsões) (S. A. Brown, et al., 2007; Elliott, 2007; Polzin, 2010).

No subestadiamento IRIS para a pressão arterial, os animais são classificados consoante o risco de lesão de órgãos-alvo em, “risco mínimo”, “risco baixo”, “risco moderado” e “risco elevado”, tal como consta na Tabela 4. Os animais hipertensos podem ser classificados em qualquer estadio de doença renal, uma vez que, a concentração de creatinina sérica não está directamente relacionada com a pressão arterial (S. A. Brown, et al., 2007).

Tabela 4 - Subestadiamento IRIS para a pressão arterial

Substadio	Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	Pressão Arterial Diastólica (mmHg)
Risco Mínimo	<150	<95
Risco Baixo	150-159	95-99
Risco Moderado	160-179	100-119
Risco Elevado	≥ 180	≥ 120

Adaptado de *Staging chronic kidney disease* (Elliott, 2007)

6.5 Avaliação Laboratorial

6.5.1 Hematologia

Em animais com nefropatia juvenil é frequente encontrar anemia, associada à progressão da doença renal crónica (Kruger, Osborne, Lulich, Polzin, & Fitzgerald, 1995; Vaden, 2010b). A anemia é geralmente não regenerativa (Vaden, 2010b) e tem múltiplas causas como a deficiência em eritropoietina, a diminuição do tempo de vida eritrocitário, as deficiências nutricionais, a presença de substâncias inibidoras da eritropoiese no plasma urémico, a perda crónica de sangue, a mielofibrose e a deficiência em ferro (Polzin, 2010). O bem-estar dos animais doentes renais é beneficiado pela resolução da anemia, uma vez que esta contribui para algumas das manifestações clínicas da doença renal crónica (Cowgill, et al., 1998). Os principais sinais clínicos observados num animal anémico são a palidez das mucosas, a fadiga, a letargia e a anorexia (Polzin, 2010).

6.5.2 Paratormona

Em animais com doença renal crónica é frequente o aumento dos valores séricos de paratormona (PTH), mesmo em estadios precoces de doença renal (Polzin, 2010). O aumento das concentrações plasmáticas de paratormona é inicialmente benéfico, uma vez que, provoca a mobilização de cálcio ósseo melhorando a hipocalcémia e inibe a reabsorção tubular de fosfato, minimizando a hiperfosfatémia (Finco, et al., 1997; Polzin, Ross, & Osborne, 2008). No entanto, o aumento crónico da PTH está associado a osteodistrofia fibrosa, a alterações na hemostase, a anemia e a alterações na velocidade de condução do impulso nervoso (Finco, et al., 1997; Polzin, 2010). Nos animais jovens os sinais de osteodistrofia fibrosa, associados ao hiperparatiroidismo secundário renal, são mais frequentes que em animais adultos (Lees, 1996; Polzin, 2010; Vaden, 2010b).

6.5.3 Fosfato

Animais com doença renal em estadio avançado têm geralmente aumento da concentração sérica de fosfato (Polzin, 2010). Em estadios precoces da doença renal a fosfatémia permanece dentro dos valores de referência, uma vez que, existe uma diminuição da reabsorção renal de fosfato (Cortadellas, Palacio, Talavera, & Bayón, 2010; Maddison & Syme, 2010; Polzin, 2010). A principal implicação clínica da retenção de fosfato é o desenvolvimento de hiperparatiroidismo secundário e progressão da doença renal (Kruger, *et al.*, 1995; Polzin, 2010). Block, Hubert-Shearon, Levin e Port (1998) demonstraram uma relação directa entre a hiperfosfatémia e o aumento da mortalidade em humanos, mas desconhece-se se esta relação também existe em cães.

6.5.4 Cálcio

O cálcio plasmático existe em três fracções, cálcio ionizado, cálcio em complexos (ligado a bicarbonato, citrato e lactato) e cálcio ligado a proteínas (principalmente albumina). O cálcio ionizado é a fracção biologicamente activa (Skelly & Mellanby, 2005). A concentração sérica de cálcio ionizado é mais sensível como indicador de doença do que a concentração de cálcio total. No entanto, as concentrações de cálcio ionizado e de cálcio total são muito variáveis na doença renal crónica (Kogita, et al., 2006; Schenck & Chew, 2003). Os valores de cálcio total devem sempre ser interpretados tendo em conta os valores de albuminémia, uma vez que, a hipoalbuminémia pode causar uma aparente hipocalcémia ou mascarar a hipercalcémia (Skelly & Mellanby, 2005).

Os animais com doença renal crónica têm, geralmente, concentrações séricas de cálcio normais ou diminuídas (Skelly & Mellanby, 2005).

A doença renal crónica leva, geralmente, a retenção de fosfato por diminuição da taxa de filtração glomerular. A elevação da concentração sérica de fosfato resulta na diminuição da produção pelo rim de calcitriol, pela inibição da 1- α -hidroxilase. Adicionalmente, a capacidade renal de produzir calcitriol está diminuída em doentes renais. A diminuição de calcitriol provoca redução da absorção intestinal de cálcio, levando a uma diminuição na calcémia (Cortadellas, et al., 2010; Polzin, Ross, et al., 2008). No entanto, alguns animais com doença renal crónica apresentam hipercalcémia (Kogita, et al., 2006; Schenck & Chew, 2003). A etiologia da hipercalcémia na doença renal crónica encontra-se mal compreendida (Skelly & Mellanby, 2005), pensa-se que possa ser devida a secreção autónoma de PTH, a um aumento do valor limiar da concentração de cálcio que leve a diminuição da produção de PTH por *feedback* negativo (hiperparatiroidismo terciário) ou a aumento do cálcio ligado a iões como o citrato e o fosfato (Polzin, 2010; Squires, 2005). Em animais jovens doentes renais, em fase de crescimento, a hipercalcémia pode ser devida a desidratação e crescimento ósseo (Morais, et al., 1996).

6.5.5 Potássio

Na doença renal crónica em cães a concentração sérica de potássio estão geralmente dentro do intervalo de referência. A hipocaliémia em doentes renais crónicos pode ocorrer devido a vômito crónico, a anorexia, a desidratação persistente ou de forma iatrogénica devida a fluidoterapia (Maddison & Syme, 2010; Polzin, 2010; Skelly & Mellanby, 2005). Para que a doença renal provoque um aumento dos valores séricos de potássio, terá de existir uma diminuição significativa da taxa de filtração glomerular com redução da produção de urina (oligúria ou anúria), o que ocorre apenas em situações de doença renal crónica terminal (Skelly & Mellanby, 2005).

6.5.6 Sódio e Cloro

A concentração de sódio está geralmente mantida em doentes renais crónicos, podendo a concentração deste ião situar-se dentro dos valores de referência, mesmo quando, a taxa de filtração glomerular está reduzida a cinco por cento (Maddison & Syme, 2010). Na doença renal crónica uma diminuição da concentração sérica de sódio pode dever-se a perda excessiva de sódio pela diarreia ou pelo vômito, ou a sobrecarga de volume na síndrome nefrótica (Skelly & Mellanby, 2005). A hipernatrémia pode também ocorrer na doença renal

crónica terminal, pela diminuição da taxa de filtração glomerular (Maddison & Syme, 2010) ou pela perda hipotónica de fluidos (Skelly & Mellanby, 2005). A concentração sérica de cloro acompanha geralmente a de sódio (Langston, 2010). Pode existir aumento da concentração sérica de cloro, sem existir variação nos valores de sódio, devido a diarreia e a acidose tubular renal. A hipoclorémia, sem hiponatrémia associada é geralmente devida alcalose metabólica secundária a vômito (Skelly & Mellanby, 2005).

6.5.7 Urinálise

6.5.7.1 Densidade Urinária

A densidade urinária reflecte a capacidade tubular renal de responder à hormona antidiurética e de conservar água através da produção de urina concentrada (Wamsley & Alleman, 2007). A diminuição da densidade urinária precede a elevação dos valores de ureia e creatinina em doentes renais crónicos (Watson & Lefebvre, 2010), uma vez que geralmente, o aumento destes valores ocorre quando a função renal está reduzida em 75% (Wamsley & Alleman, 2007). Existe uma grande variabilidade no que diz respeito aos valores de densidade urinária em indivíduos saudáveis e em cães jovens a densidade urinária é geralmente, menor que em cães adultos (Vonderer, Kooistra, & Rijnberk, 1997). A densidade urinária é considerada um parâmetro pouco sensível para detecção de doença renal, uma vez que, a função renal tem de estar comprometida em, pelo menos dois terços (67%) para se reflectir na diminuição da densidade urinária (Maxie & Newman, 2007; Wamsley & Alleman, 2007). A classificação descrita por Watson e Lefebvre (2010) e o significado clínico dos diferentes valores de densidade urinária estão descritos na Tabela 5 e na

Tabela 6.

Tabela 5 - Classificação dos valores de densidade urinária e significado clínico

Classificação	Densidade Urinária	Significado Clínico
Urina concentrada	≥ 1.030	Existe um número suficiente de nefrónios funcionais capazes de produzir urina concentrada. Cães jovens clinicamente normais podem produzir urina com densidade inferior
Urina indadequadamente diluída	< 1.030	Quando estes valores de densidade urinária estão associados a desidratação ou azotémia. Provável doença renal crónica

Adaptado de Watson e Lefebvre (2010)

Tabela 6 - Classificação dos valores de densidade urinária (<1.030) e significado clínico

Classificação	Densidade Urinária	Significado Clínico
Urina moderadamente concentrada	1.013-1.029	Função renal normal com ingestão recente de água ou administração de fluidos Diminuição da função renal
Isostenúria	1.008-1.012	Observada em pacientes com insuficiência renal Função renal normal com ingestão recente de água ou administração de fluidos Necessária análise de ureia e creatinina para determinar significado clínico
Urina Diluída	<1.008	Nefrônios funcionais com capacidade de produzir urina diluída. Insuficiência renal pouco provável. Pode ser observada em diversas afecções: Poliúria com diminuição da concentração medular de solutos; hipercalcémia; diabetes insípida; hipercortisolemia; síndrome de Fanconi

Adaptado de Watson e Lefebvre (2010)

Os animais com nefropatia juvenil, apresentam geralmente diminuição da capacidade de concentrar urina (Chandler, et al., 2007; Lees, 1996). No entanto nestes animais os valores de densidade urinária podem apresentar-se normais, pela presença de concentrações elevadas de proteína ou glicose na urina, ou em situações de desidratação (Archer, 2005).

6.5.7.2 Hematúria

A hematúria pode ser devida a perda de sangue proveniente do parênquima renal ou devida a descontinuidade nas barreiras endoteliais ou epiteliais em qualquer local do sistema colector de urina (Watson, 2007). A presença de sangue na urina pode ser observada macroscópica ou microscopicamente através do exame ao sedimento urinário (DiBartola, 2010). A presença de hematúria em animais jovens com doença renal crónica tem etiologia variada, como infecção do tracto urinário, urolitíase, coagulopatias ou telangiectasia (DiBartola, 2010; Lees, 1996; Watson, 2007). A hematúria é a característica mais importante de cães com telangiectasia, podendo estes animais desenvolver anemia devido à perda urinária de sangue (Lees, 1996).

6.5.7.3 Glicosúria

A glicose é filtrada nos glomérulos e posteriormente reabsorvida nos tubos contornados proximais; no entanto, a capacidade de reabsorção tubular da glicose é limitada (Archer, 2005). Quando existe um aumento sérico da glicose, como acontece na diabetes *mellitus*, a capacidade de reabsorção é excedida e a glicose é excretada na urina (Wamsley & Alleman, 2007). A glicosúria também pode ocorrer sem aumento da glicémia, por diminuição da

capacidade da reabsorção tubular desta molécula (Lees, 1996). A glicosúria é um dado consistente na síndrome de Fanconi (Yearley, et al., 2004), no entanto, pode ocorrer de forma esporádica noutras nefropatias juvenis (Vaden, 2010b), como a displasia renal (Morais, et al., 1996; Peeters, et al., 2000) e em glomerulopatias primárias (Chew, *et al.*, 1983; Reusch, *et al.*, 1994).

6.5.7.4 Leucocitúria

O aumento do número de leucócitos na urina é indicativo de inflamação do tracto urinário e está geralmente associado a infecção bacteriana (DiBartola, 2010), no entanto, a leucocitúria pode também estar associada a outras causas de inflamação do tracto urinário como urolitíase, neoplasias e infecções provocadas por vírus (Wamsley & Alleman, 2007).

6.5.7.5 Bacteriúria

Bacteriúria significa apenas presença de bactérias na urina não sendo sinónimo de infecção do tracto urinário (ITU). No entanto, quando existe bacteriúria significativa, isto é, ≥ 1000 UFC/ml de urina em amostras obtidas por cistocentese, presume-se geralmente que se está perante ITU (Pressler & Bartges, 2010). Na nefropatia juvenil, a doença renal está por vezes associada a infecção do tracto urinário, sobretudo nos casos de displasia renal (Abraham, et al., 2003; Chew, et al., 1983; McKay, et al., 2004; Morais, et al., 1996). Kolbjørnsen *et al.*, (2008) descrevem a associação entre a displasia renal e provável refluxo vesico-ureteral que pode predispor a ITU. A diminuição da capacidade imunitária e a poliúria devidas à insuficiência renal crónica podem também contribuir para a ocorrência de ITU (Pressler & Bartges, 2010).

6.5.7.6 Cilindrúria

Cilindros são moldes dos túbulos renais compostos por agregados de proteínas ou células (DiBartola, 2010), que podem ser encontrados em diversas afecções renais. Nas nefropatias juvenis, são frequentemente encontrados cilindros na análise do sedimento urinário, associados com a doença renal crónica existente. A Tabela 7 resume os principais tipos de cilindros que podem ser encontrados no exame de sedimento urinário e o seu significado clínico.

Tabela 7 - Tipos de cilindros urinários e o seu significado clínico

Tipo de cilindros	Composição	Significado clínico
Hialinos	Precipitados de mucoproteínas e albumina	Em pequeno número em situações de febre ou exercício. Na doença renal associada a proteinúria
Celulares	Aglomerados celulares numa matriz proteica. Podem ser classificados em eritrocitários, epiteliais e leucocitários se for possível identificar as células que os constituem.	Cilindros epiteliais resultam geralmente da descamação de células dos tubos renais, por lesão renal aguda Cilindros leucocitários estão geralmente associados a pielonefrite ou inflamação tubulo-intersticial activa Cilindros eritrocitários são observados raramente, em situações de hemorragia com origem no parênquima renal
Granulosos	Conjunto de proteína e detritos celulares	Podem representar degeneração de cilindros celulares ou da precipitação de proteínas plasmáticas, sugestiva de lesão tubular nefrotóxica ou por isquémia.
Cerosos	Material proteico com elevado índice de refração, representando o estadio final de degenerescência dos cilindros granulosos.	Sugestivo de estase intrarenal
Lipídicos	Tipo de cilindros granulares contendo grânulos lipídicos	Podem ser observados na síndrome nefrótica ou diabetes <i>mellitus</i>

Adaptado de Wamsley e Alleman (2007)

6.5.7.7 Cristalúria

A presença de cristais na análise do sedimento urinário ocorre quando a urina se apresenta saturada com minerais ou com outras substâncias cristalogénicas, que precipitam Wamsley e Alleman (2007).

Em animais com nefropatia juvenil, é frequente encontrar diversos tipos de cristais na análise do sedimento urinário (Lees, 1996). Nestes animais é muitas vezes possível observar cristais de fosfato de amónio magnésiano, habitualmente associados a infecção do tracto urinário, bem como cristais de fosfato de cálcio, geralmente associados a hipercalcémia, ou cristais de colesterol nos animais com síndrome nefrótica (Archer, 2005).

6.5.8 Taxa de filtração glomerular

A taxa de filtração glomerular é considerada o melhor indicador de função renal (Heiene & Lefebvre, 2007; Watson, et al., 2002). A depuração da creatinina exógena constitui um bom método para estimar a taxa de filtração glomerular, uma vez que, a creatinina é produzida a uma taxa constante no tecido muscular, é completamente filtrada pelos glomérulos e não é reabsorvida nos túbulos renais (Watson, et al., 2002). A taxa de depuração da creatinina permite uma detecção de doença renal previamente ao aumento da concentração sérica de ureia e creatinina (ocorre quando 75% dos nefrónios estão afectados) e à diminuição da

densidade urinária que ocorre geralmente quando cerca de 66% dos nefrônios estão afectados (DiBartola, 2010).

6.5.9 Gasimetria Sanguínea

A avaliação da gasimetria sanguínea geralmente inclui a determinação do pH, PCO_2 , PO_2 e valores estimados para HCO_3^- e excesso de base (Flaherty & Blackwood, 2005).

A acidose metabólica (diminuição da concentração de HCO_3^-) é uma consequência frequente da doença renal crónica em estadios avançados (Flaherty & Blackwood, 2005; Polzin, 2010), uma vez que, a diminuição do número de nefrônios funcionais reduz a capacidade renal de excreção dos iões hidrogénio (Elliott, Syme, Reubens, & Markwell, 2003). Adicionalmente, em algumas doenças tubulares como a síndrome de Fanconi existe uma diminuição da reabsorção tubular do HCO_3^- filtrado (Polzin, 2010), que serve como tampão para o excesso de H^+ .

6.6 Avaliação ecográfica

A ecografia é um método de diagnóstico não invasivo que permite obter informação acerca do tamanho, forma e arquitectura interna do rim (Nyland, Matton, Herrgensell, & Wisner, 2002). É considerada mais útil no diagnóstico de nefropatia juvenil do que o exame radiológico convencional (Lees, 1996). Em rins com dimensões aumentadas, o exame ecográfico pode acrescentar informação ao exame radiológico convencional, revelando agenésia do rim contralateral, presença de hidronefrose, quistos renais ou mesmo rim poliquístico, ou eventualmente pseudoquistos perirenais ou sinais de doença infiltrativa do parênquima renal (Lees, 1996; Nyland, et al., 2002). A ecografia permite também caracterizar a diferenciação cortico-medular, que pode estar reduzida mesmo em rins com dimensões normais (Nyland, et al., 2002). Nas doenças glomerulares, a distinção ecográfica entre a região cortical e medular está preservada até a um estadios tardios da doença, ao contrário do que sucede nas doenças tubulointersticiais em que a perda da distinção cortico-medular, ocorre num estadios precoce (Lees, 1996). Através do exame ecográfico é possível também identificar e caracterizar rins pequenos, irregulares, em estadios terminal, muitas vezes encontrados em alguns tipos de nefropatia juvenil (Wisner, 2009), que são impossíveis de caracterizar adequadamente pelo exame radiológico convencional (Lees, 1996).

Os dados do exame ecográfico mais referidos em estudos retrospectivos de nefropatia juvenil são o aumento da ecogenicidade do córtex renal, a redução ou mesmo perda da definição normal cortico-medular, contorno renal bosselado, atrofia e assimetria renais, presença de

quistos renais e/ou ectasia da cavidade piélica (Abraham, et al., 2003; Chandler, et al., 2007; Hoppe & Karlstam, 2000; Lavoué, et al., 2010; Lobetti, Pearson, & Jimenez, 1996; Peeters, et al., 2000).

6.7 Avaliação Histopatológica

O diagnóstico definitivo da maioria das nefropatias juvenis está dependente da demonstração histológica das lesões características da doença, em amostras de rim obtidas através de biópsia ou no exame de necrópsia (Lees, 2010). No entanto, a biópsia é raramente indicada em casos de animais em que a nefropatia tenha induzido insuficiência renal crónica, uma vez que, a avaliação clínica e laboratorial são geralmente suficientes para um diagnóstico presuntivo (Hoskins, 2008) e o paciente necessita de todo o parênquima renal funcionante remanescente (Lees, 1996). A biópsia renal tem um papel mais relevante no diagnóstico precoce do tipo de nefropatia (Lees, 1996).

Seguidamente descrevem-se, as principais lesões observadas no exame histopatológico, dos grupos de nefropatia juvenil identificados na Tabela 1 (pág. 11).

6.7.1 Displasia Renal

As alterações microscópicas que ocorrem nesta doença podem ser divididas em primárias e secundárias, consoante são causa ou consequência da doença renal (Lees, 2007). As alterações primárias mais frequentemente observadas na displasia renal incluem túbulos, glomérulos e tecido conjuntivo intersticial, geralmente adjacentes a tecido normalmente desenvolvido, que apresentam diferenciação assíncrona (Picut & Lewis, 1987b). Podem também ser observadas, embora de uma forma menos frequente a persistência de ductos metanéfricos, proliferação tubular epitelial atípica e metaplasia disontogénica (Lees, 2007; Picut & Lewis, 1987b). As alterações secundárias incluem, hipertrofia e hiperplasia dos túbulos e capilares glomerulares, fibrose intersticial, pielonefrite túbulo-intersticial, mineralização distrófica, atrofia glomerular quística, túbulos microquísticos, quistos de retenção e lipidose glomerular (Lees, 2007; Picut & Lewis, 1987b). As lesões secundárias não são específicas de displasia renal, ocorrem como consequência da doença renal crónica, estas lesões podem mascarar as lesões primárias identificativas da doença, dificultando o diagnóstico histológico (Picut & Lewis, 1987b).

6.7.2 Glomerulopatias

As glomerulopatias juvenis podem classificar-se em glomerulopatias primárias e em glomerulopatias imunomediadas (Lees, 2010). As alterações observadas no microscópio óptico não são específicas para o tipo de glomerulopatia, sendo o diagnóstico definitivo apenas possível através de microscopia electrónica de transmissão e estudos de imunohistoquímica (Lees, 2007). Através de microscopia óptica é possível observar lesões de duplicação e espessamento da membrana basal glomerular (Lees, 1996). Em cães em que a doença se encontra num estadio avançado, podem ser também observadas lesões de atrofia glomerular quística, fibrose intersticial, mineralização distrófica e dilatação tubular (Casal, et al., 2004; Cook, et al., 1993; Jansen, et al., 1986; Lees, Wilson, Helman, Homco, & Frey, 1997; Minkus, et al., 1994; Rha, et al., 2000; Robinson, et al., 1989). Como acontece na displasia renal estas lesões são devidas a processos degenerativos e inflamatórios secundários e podem ocultar as lesões primárias (Lees, 1996; Lees, et al., 1999).

Na microscopia electrónica é possível observar as lesões características de nefrite hereditária, que incluem espessamento com divisão multilaminar da membrana basal dos capilares glomerulares (Lees, et al., 1999; Vaden, 2004). Em *Boxers* e *Cockers* é possível, através de estudos imunohistoquímicos, documentar a ausência das cadeias $\alpha 3$, $\alpha 4$ e a diminuição da expressão da cadeia $\alpha 5$ de colagénio tipo IV ao nível da membrana basal glomerular (Jansen, et al., 1984; Lees, et al., 1999; Lees, et al., 1998). Em *Bull Terriers* e *Dálmatas*, apesar de existir divisão multilaminar da membrana basal dos capilares glomerulares o padrão das cadeias $\alpha 3$, $\alpha 4$ e $\alpha 5$ de colagénio está mantido, sendo a doença, provavelmente devida a um defeito funcional das cadeias de colagénio (Hood, Dowling, et al., 2002; Hood, Huxtable, et al., 2002; Hood, et al., 2000).

Através de estudos de imunofluorescência e microscopia electrónica, é possível observar a deposição mesangial de IgA, IgM e de complemento na glomerulonefrite imuno-mediada do *Soft Coated Wheaten Terrier* (Lees, 2010). Nesta raça, a glomerulonefrite imunomediada parece estar associada a alergia alimentar, existindo concomitantemente uma enteropatia com perda de proteína (Littman, et al., 2000; Vaden, et al., 2000). Minkus *et al.* (1994) descreveram as características das lesões glomerulares em *Bouvier Bernois*, tendo através de estudos de imunofluorescência verificado a deposição glomerular de IgM, fracção C3 do complemento e deposição ocasional de IgA e IgG. Adicionalmente, Reush *et al.* (1994) referem que a glomerulonefrite nesta raça parece estar associada à presença de *Borrelia burgdorferi*, a qual despoleta um processo auto-imune. No entanto, Lavoué *et al.* (2010) referem a presença de glomerulonefropatia em 16 *Bouvier Bernois* aparentados, sem a

existência de deposição de imunocomplexos ou complemento, não estando, a nefropatia relacionada com a presença de *Borrelia burgdorferi*.

6.7.3 Doença Poliquística Renal

As lesões primárias na doença poliquística renal consistem na formação e aumento progressivo de quistos parenquimatosos múltiplos, em número igual ou maior do que três, em ambos os rins (Lees, 2010). Os quistos podem apresentar diferentes tamanhos e localização cortical ou medular, deformando o contorno normal do rim. Em *Cairn Terriers* e *West Highland White Terriers*, os quistos podem também apresentar localização hepática (McAloose, et al., 1998; McKenna & Carpenter, 1980).

6.7.4 Amiloidose

Os depósitos de substância amilóide são identificados por microscopia óptica, através da coloração alaranjada característica que obtêm pela coloração com Vermelho do Congo e pela birrefringência quando são observados através de luz polarizada (Vaden, 2004). No rim, a substância amilóide pode estar localizada nos capilares glomerulares, no interstício, sobretudo na medula renal, ou na parede dos vasos renais. A deposição de substância amilóide pode também ser extra-renal, podendo ocorrer em órgãos como o fígado, baço, estômago, pâncreas, coração, próstata, tireóide e gânglios linfáticos (Lees, 1996). Na raça *Shar Pei* a deposição extra-renal é mais frequentemente observada no fígado (Rivas, et al., 1993).

6.7.5 Telangiectasia

As características anatomo-patológicas de telangiectasia descritas por Moore e Thornton (1983) em cães da raça *Pembroke Welsh Corgi*, consistiam em múltiplas lesões vasculares envolvendo os rins e outros órgãos, como o baço, fígado, pulmão e sistema nervoso central. Microscopicamente as lesões eram espaços cavernosos preenchidos com sangue e delimitados por células endoteliais.

6.7.6 Nefropatia de refluxo com hipoplasia segmentar

A nefropatia de refluxo com hipoplasia segmentar foi descrita por Kolbjørnsen, *et al.* (2008) em sete *Boxers*. As lesões observadas no exame histopatológico do rim consistiam em atrofia dos nefrônios, com diminuição do número de glomérulos, lesões glomeruloquísticas e diminuição do lúmen arterial por espessamento da íntima. Os animais apresentavam lesões

consistentes com displasia renal como glomérulos e túbulos imaturos. Foi também encontrada fibrose intersticial pronunciada associada a infiltração linfoplasmocítica túbulo-intersticial.

7 Terapêutica

Não se conhece à data actual terapêutica curativa para as nefropatias juvenis e a maioria destas doenças tem um carácter rapidamente progressivo (Vaden, 2010a). A maioria dos animais com nefropatia juvenil desenvolve insuficiência renal crónica, beneficiando do tratamento para esta doença (Lees, 1996).

A abordagem da insuficiência renal crónica em animais jovens apresenta algumas dificuldades. Encontrar os requisitos nutricionais de doentes com insuficiência renal sem exceder a capacidade de excretar quantidades dos nutrientes em excesso, é mais difícil em animais jovens em crescimento que em animais adultos (Lees, 1996). Estes animais estão também mais susceptíveis a situações de desidratação ou de hiper-hidratação (Greco, 2001). As alterações decorrentes do hiperparatiroidismo secundário renal são mais frequentes e mais difíceis de tratar quando ocorrem em cães jovens, antes que o desenvolvimento do esqueleto esteja completo (Lees, 1996).

Os principais objectivos terapêuticos nestes animais são limitar a progressão da doença e os sinais clínicos dela decorrentes (Lees, 1996). Neste contexto, é essencial a instituição de uma dieta específica para doentes renais (quantidade restrita de proteínas de elevada qualidade, fósforo, potássio, suplementação em ácidos gordos polinsaturados ómega 3 e 6), o controlo da hipertensão, da proteinúria e do hiperparatiroidismo secundário renal. É também importante, a identificação precoce e o tratamento das infecções do tracto urinário, da desidratação, da hipocaliémia, da acidose metabólica, da anemia e o controlo da gastropatia urémica (Polzin, 2010; Vaden, 2010a).

O controlo da proteinúria pode ser feito através da utilização de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) (Grodecki, et al., 1997). Se durante o tratamento com o IECA ocorrer hipercalcémia ou se o controlo da proteinúria não for possível com um IECA, este pode ser substituído ou associado a um antagonista dos receptores da angiotensina (ARA) (Grauer, 2008).

A hipertensão arterial pode também ser controlada com um IECA, no entanto se existir evidência de lesão de órgãos-alvo associada a valores de pressão arterial sistólica superiores a 200 mmHg, deve ser associado um bloqueador dos canais de cálcio. Se existir uma redução da função renal adicional, estes agentes devem ser interrompidos temporariamente e reiniciados em dose baixa (S. A. Brown, et al., 2007; Vaden, 2010a).

Os animais desenvolvem hiperparatiroidismo renal secundariamente ao aumento da fosfatémia. A hiperfosfatémia pode ser controlada através da administração de quelantes do fosfato como o hidróxido de alumínio, o carbonato ou o fosfato de cálcio. No entanto, estes dois últimos fármacos devem ser usados com precaução devido ao risco de hipercalcémia (Polzin, Ross, *et al.*, 2008). O Ipakitine® contém carbonato de cálcio, um quelante intestinal do fosfato e *chitosan*, um polissacárido com propriedades desintoxicantes. O *chitosan* é também um bloqueador da absorção intestinal de gorduras em humanos, no entanto a sua utilização requer precaução em animais anoréticos ou com emaciação, devendo o peso dos animais ser controlado periodicamente (Vaden, 2010a). A administração de calcitriol em dose baixa diminui as concentrações séricas de PTH e aumenta a sobrevivência de doentes renais crónicos (Polzin, Ross, *et al.*, 2008).

A anemia decorrente da doença renal crónica pode ser controlada pela transfusão quer de sangue inteiro quer de concentrado de hemácias. Os animais que necessitem de transfusões repetidas podem beneficiar da administração de eritropoietina recombinante humana (rHuEPO), uma vez que os efeitos anti-anémicos da rHuEPO são mais duradouros que os da transfusão sanguínea (Polzin, Osborne, & Ross, 2008). Durante o tratamento com rHuEPO os animais devem receber suplementação oral de ferro e a pressão arterial deve ser controlada, uma vez que pode ocorrer hipertensão em doentes renais crónicos que recebem este tratamento. O aumento do hematócrito resultante destes tratamentos leva a um aumento do apetite, da actividade e ganho de peso (Vaden, 2010a).

Os objectivos terapêuticos da administração de fluidos em doentes renais crónicos são restabelecer a euvolemia e melhorar os sinais clínicos decorrentes da urémia. A diminuição da volémia deve ser corrigida rapidamente, uma vez que, pode agravar os sinais clínicos destes doentes e contribuir para lesão renal adicional (S. A. Brown, 2007). A administração crónica de fluidos que contenham sódio na sua composição pode levar à activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, agravando a hipertensão e potenciando lesão renal subsequente. A fluidoterapia deve portanto, ser formulada de modo a minimizar a quantidade de sódio administrada (Polzin, Osborne, *et al.*, 2008).

O vómito, náusea e anorexia são sinais frequentes de gastropatia urémica em animais com doença renal crónica (Polzin, 2010). A frequência desta sintomatologia pode diminuir se estes animais forem alimentados com dieta renal. A administração de antagonistas dos receptores de histamina tipo 2 (H2) ou de inibidores da bomba de prótons ajuda a reduzir a secreção de ácido clorídrico, melhorando assim a sintomatologia (S. A. Brown, 2007). Se existir ou se se suspeitar de ulceração gástrica deve ser associado sucralfato. Os antieméticos de acção central

como a metoclopramida podem ser administrados de forma a controlar o vômito durante uma crise urémica (Elliott & Watson, 2008).

O transplante renal parece ser um tratamento promissor para pacientes com nefropatia juvenil, exceptuam-se os casos de glomerulonefrite imunomediada e de amiloidose. No entanto, é uma técnica com algumas complicações cirúrgicas, com elevados custos financeiros, existindo ainda pouca bibliografia que refira casos bem sucedidos em cães jovens com doença renal crónica (Adin, 2008; Langston & Aronson, 2010).

8 Prognóstico

A inexistência de um tratamento eficaz (Vaden, 2010a), o facto de os animais desenvolverem insuficiência renal independentemente do tratamento realizado (Lees, 1996) e o carácter rapidamente progressivo destas nefropatias, sendo que, a maioria dos animais desenvolve insuficiência renal crónica antes dos três anos (Vaden, 2010a), determina o mau prognóstico desta doença. No entanto, existe alguma variabilidade no que diz respeito ao tempo de sobrevivência e ao tempo de progressão da doença entre os diferentes tipos de nefropatias e mesmo entre animais com o mesmo tipo de nefropatia (Lees, 2010; Vaden, 2010b). A maioria dos animais permanece assintomática ou apresenta apenas sintomas ligeiros de doença renal até que a doença atinja um estadio terminal (Lees, 1996), o que compromete e atrasa o seu diagnóstico precoce.

No presente estado de conhecimentos, o prognóstico a médio e longo prazo é fatal.

Capítulo IV – Nefropatia Juvenil em cães: estudo retrospectivo de 13 casos clínicos

1 Introdução

A doença renal crónica apesar de mais frequentemente documentada em cães idosos (Gleadhill, 1997), tem vindo a ser descrita em animais com idade inferior a cinco anos, encontrando-se por vezes um padrão familiar de transmissão da doença (Lavoué *et al*, 2010). Presentemente, existe ainda algum desconhecimento em relação à nefropatia juvenil, sobretudo no que diz respeito ao modo de transmissão, às raças mais frequentemente afectadas, às principais características clínicas da doença e às diferentes entidades clínicas que o termo nefropatia juvenil abrange (Chandler *et al.*, 2007). Recentemente, têm surgido novas classificações e têm sido descritas novas entidades clínicas que têm incidência particular em determinada raça como a nefropatia de refluxo dos *Boxers* (Kolbjørnsen *et al.*, 2008).

Com esta dissertação pretende-se rever e caracterizar a apresentação clínica, laboratorial e anátomo-patológica dos animais que se apresentaram ao *Centre Hospitalier d'Enseignement Vétérinaire* (CHEV) no período de Janeiro de 2004 a Dezembro de 2009, com idade inferior a cinco anos e diagnóstico de doença renal crónica primária. Adicionalmente, serão comparados os resultados obtidos com os dados publicados na literatura.

2 Material e métodos

Foi efectuada a análise retrospectiva da base de dados informatizada CLOVIS do CHEV, utilizando as palavras chave “IRC”, “*nephropatie juvenile*”, “*nephropatie congénitale*”, “*dysplasie rénale*” e “*glomérulopathie*”.

Dos 166 animais identificados, foram incluídos no estudo apenas treze. Os critérios de inclusão utilizados foram idade à data de apresentação igual ou inferior a cinco anos, aumento da concentração sérica de ureia e creatinina e/ou dados ecográficos sugestivos de doença renal crónica.

Foram analisados os registos clínicos e laboratoriais e, quando disponíveis, o exame ecográfico e histopatológico. Excluíram-se os animais com insuficiência renal secundária a causa conhecida (infecciosa, neoplásica ou tóxica). Foram também excluídos animais que não possuíam registos informatizados completos que permitissem excluir a hipótese de doença renal com origem secundária.

Foi realizada a análise da população em estudo, no que diz respeito à idade, sexo e raça. Em relação ao sexo, os animais foram classificados em machos castrados e não castrados e em fêmeas castradas e não castradas.

Foi avaliado o tempo de evolução da doença, definido como o intervalo entre o início da sintomatologia e a data da primeira observação. Foi considerado nulo (0 dias), em animais em que não se identificou sintomatologia prévia.

A condição corporal foi avaliada subjectivamente com um *score* de 1 a 5 (sistema de classificação de cinco pontos, para cães e gatos), sendo que 1 corresponde a emaciação, 2 a magreza, 3 à normalidade, 4 a excesso de peso e 5 a obesidade.

O estado de hidratação foi classificado em hidratado, desidratado a 5% e desidratado a 7%, mediante a avaliação conjunta dos seguintes sinais: tempo de reposição da prega de pele, hidratação das mucosas e tempo de repleção capilar.

A pressão arterial foi medida pelo método de *doppler* (indirecto). Foram efectuadas cinco leituras consecutivas da pressão arterial sistólica, registando-se a média das cinco avaliações.

Na análise laboratorial foram analisados os valores séricos de ureia e creatinina em todos os animais, e quando disponíveis, o *ratio* proteína-creatinina urinária determinado pelo *IDEXX VetTest Chemistry Analyser*. Foram revistos os resultados das tiras reagentes de urina (combi-screen VET 11 PLUS), sendo avaliados por este método o pH urinário, a eritrocitúria, a glicosúria, a proteinúria, a bilirrubinúria e a leucocitúria. Quando disponível foi também analisado o hematócrito, o índice de reticulócitos, a albumina e as proteínas totais, a colesterolémia, a paratormona, o cálcio total, o fosfato, o potássio, o cloro e o sódio, a taxa de filtração glomerular e a gasimetria venosa sanguínea.

Os valores de referência utilizados para os diferentes parâmetros laboratoriais foram os recomendados pelo laboratório de análises clínicas da ENVL.

O método de colheita de urina para urianálise foi em todos os animais a cistocentese.

O estadiamento de doença renal foi realizado através do sistema da International Renal Interest Society (IRIS).

Foram revistos os relatórios dos exames ecográficos disponíveis, tendo-se considerado como aspectos sugestivos de doença renal: a atrofia e a assimetria renais, o contorno renal bosselado, o aumento da ecogenicidade do córtex renal com apagamento da transição corticomedular e a presença quistos. Foram também registadas outras alterações ecográficas, como perda parcial ou completa da arquitectura renal e ectasia da cavidade piélica.

A caracterização histopatológica foi efectuada através da revisão dos relatórios dos exames histopatológicos, registando-se os diagnósticos e as características histológicas referidas. Nos animais com diagnóstico histológico de displasia renal, as lesões encontradas foram

classificadas em lesões primárias e lesões secundárias conforme a descrição de Picut e Lewis (1987a). Foram consideradas lesões primárias de displasia renal a presença de túbulos e de glomérulos imaturos, a persistência de mesênquima no interstício renal, a persistência de ductos metanéfricos, a proliferação epitelial atípica e a metaplasia disontogénica. Foram classificadas como alterações secundárias a hipertrofia e a hiperplasia dos túbulos e capilares glomerulares, a fibrose intersticial, a mineralização distrófica e a atrofia glomerular quística.

A terapêutica foi analisada separadamente em internamento e regime ambulatorio, com base na revisão das folhas de registo terapêutico de todos os animais incluídos no estudo.

Para a análise dos dados biométricos e de alguns resultados laboratoriais, nomeadamente os resultados do hemograma, ionograma e análises bioquímicas sanguíneas, usaram-se medidas de estatística descritiva como médias, desvios-padrão, mínimos e máximos.

A sobrevivência dos animais, considerada como o tempo decorrido entre a data do diagnóstico e a morte ou perda de seguimento, foi expressa através de um gráfico de tempo de Kaplan-Meier, elaborado com recurso ao programa *Statistical Package for the Social Sciences 17* (SPSS 17).

No gráfico de Kaplan-Meier, o eixo horizontal representa o tempo até à ocorrência do evento (morte) e o eixo vertical representa a probabilidade de sobrevivência. Qualquer ponto na curva de sobrevivência indica a probabilidade que um paciente com nefropatia juvenil tem de, em determinado período de tempo, ainda não ter morrido. Na legenda do gráfico, os animais censurados são animais em que se perdeu o seguimento ou que não se sabe a data da morte.

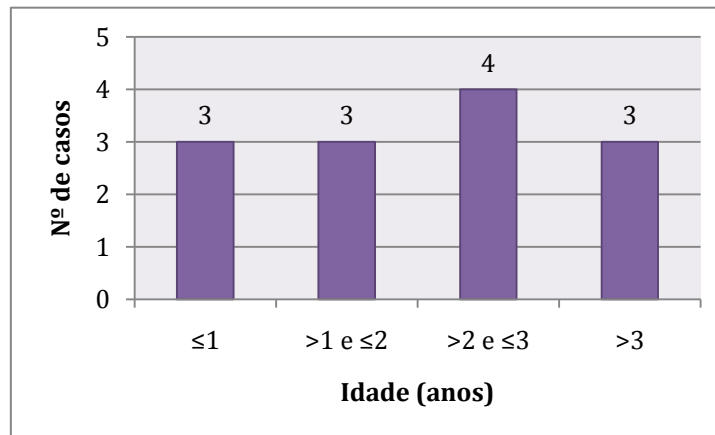
3 Resultados

3.1 População

A população estudada foi constituída por 13 cães, dos quais nove eram fêmeas e quatro eram machos, dois dos quais eram castrados.

A média de idade à data da primeira consulta foi de 28 meses, sendo o desvio-padrão de 17 meses, a idade mínima de cinco e a máxima de 58 meses. O Gráfico 1 representa a distribuição dos cães por idade em anos, verificando-se que a maior parte dos cães (7/13) tinha idade superior a dois anos.

Gráfico 1 - Distribuição dos cães por idade em anos



No que diz respeito à raça, a distribuição dos cães é representada na Tabela 8 e observa-se que a raça mais representada é a *Golden Retriever*.

Tabela 8 - Distribuição dos cães por raças e respectivo diagnóstico histopatológico, quando conhecido

Raça	n	Histopatologia	n
<i>Golden Retriever</i>	4	Nefrocalcinose	1
<i>Labrador</i>	2	Displasia Renal	2
Pastor Australiano	1	Não identificado	-
<i>Dobberman</i>	1	Não identificado	-
<i>Boxer</i>	1	Não identificado	-
Dogue Argentino	1	Não identificado	-
<i>Bouvier Bernois</i>	1	Nefropatia Familiar do <i>Bouvier Bernois</i>	1
<i>Bull Terrier</i>	1	Não identificado	-
Pastor Alemão	1	Displasia Renal	1
Total	13		5

3.2 Anamnese

No que diz respeito ao tempo de evolução da doença, ou seja, o tempo decorrido entre o início dos sintomas e a data de admissão, foi possível determiná-lo em 12 cães. A média foi de 114 dias, tendo variado entre um mínimo de zero e um máximo de 761 dias. Não foi possível determinar o tempo de evolução num animal, por este se encontrar assintomático.

A análise retrospectiva dos registos da anamnese permitiu identificar, na maioria dos casos, três ou mais sintomas por animal (Apêndice 3). O sintoma mais frequente foi a anorexia

(8/13), seguido de poliúria e polidipsia (7/13), foram também encontrados registos de vômito e letargia (5/13), diarreia e perda de peso (2/13), tosse (1/13), halitose, (1/13), ptialismo (1/13), dor abdominal (1/13), polaquiúria (1/13), atraso no crescimento e intolerância ao exercício em um cão (1/13).

Foram identificados antecedentes médico-cirúrgicos em três cães, (1 sinfiodése, 1 fractura do olecrânio e 1 demodecicose).

3.3 Exame físico

Em relação aos registos de exame físico, há referência a hálito urémico em cinco cães, associando-se num deles a ulceração da mucosa oral. Verificou-se ainda, que dois cães apresentavam sopro sistólico detectado na auscultação cardíaca e um evidenciando palidez das mucosas.

Em 12 cães foram identificados registos de temperatura corporal, com uma média de 38.51°C, um mínimo de 37.3°C e um máximo de 40°C.

Nos 13 cães seleccionados foi avaliado o *score* de condição corporal, que em sete casos era de 3/5, em cinco casos era de 2/5 e num caso era de 1/5.

Quanto ao estado de hidratação, nove cães tinham hidratação normal, três estavam desidratados a 5% e um a 7%.

A Tabela 9 apresenta o resumo de alguns dados biométricos registados nos processos clínicos dos animais incluídos no estudo.

Tabela 9 - Resumo de alguns dados biométricos registados

	n	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Idade (meses)	13	28.08	17.77	5	58
Peso (Kg)	6	28.22	8.21	20	42
Temperatura (°C)	12	38.51	0.73	37.3	40
PAS (mmHg)	6	148.33	24.01	120	180

3.4 Resultados Laboratoriais

No sentido de descrever os principais dados laboratoriais registados nos processos clínicos, elaborou-se uma tabela (Tabela 10) onde constam para cada uma das variáveis a média, desvio-padrão e os valores mínimos e máximos.

Tabela 10 - Dados Laboratoriais

	n	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Valores referência
Hemoglobina (g/dL)	10	11.33	3.23	7.50	17.30	12-18
Hematócrito (%)	10	32.56	9.92	21.50	51.60	37 - 54
Ureia (mmol/L)	13	33.46	28.91	6.10	84.00	2 - 7
Creatinina (µmol/L)	13	454.95	546.01	62.00	1855.00	0 - 135
Colesterol (mmol/L)	5	8.12	4.00	4.50	14.70	3 - 8
Albumina (g/L)	10	26.50	4.93	17.00	33.00	27 - 38
Proteínas Totais (g/L)	10	55.00	6.00	45.00	64.00	50 -78
PTH (pg/mL)	7	309.57	355.02	41.00	945.00	20 - 80
Cálcio (mmol/L)	13	2.84	0.30	2.20	3.21	2.3 - 2.9
Fósforo (mmol/L)	13	3.31	2.31	1.01	8.55	0.81 - 1.77
Potássio (mmol/L)	11	4.09	0.63	3.30	5.70	3.6 - 5.6
Cloro (mmol/L)	11	113.95	5.41	106.00	122.80	105 - 122
Sódio (mmol/L)	11	150	2.49	146	155	140 - 158
Ratio proteína/ creatinina urinária	9	2.08	3.72	0.10	11.90	0 - 1
Densidade urinária	11	1.021	0.010	1.010	1.040	1015 -1040

Na análise dos resultados laboratoriais efectuados verificou-se que o hematócrito foi avaliado em 10 dos 13 cães, sendo que sete apresentavam anemia e os restantes hematócrito normal. Dos sete cães que apresentavam anemia, três apresentavam um índice de reticulócitos (IR) inferior a um (anemia não regenerativa), três apresentaram valores de IR entre um e dois (anemia moderadamente regenerativa) e num caso o índice de reticulócitos não foi avaliado, mas a anemia era normocítica e normocrômica (anemia não regenerativa).

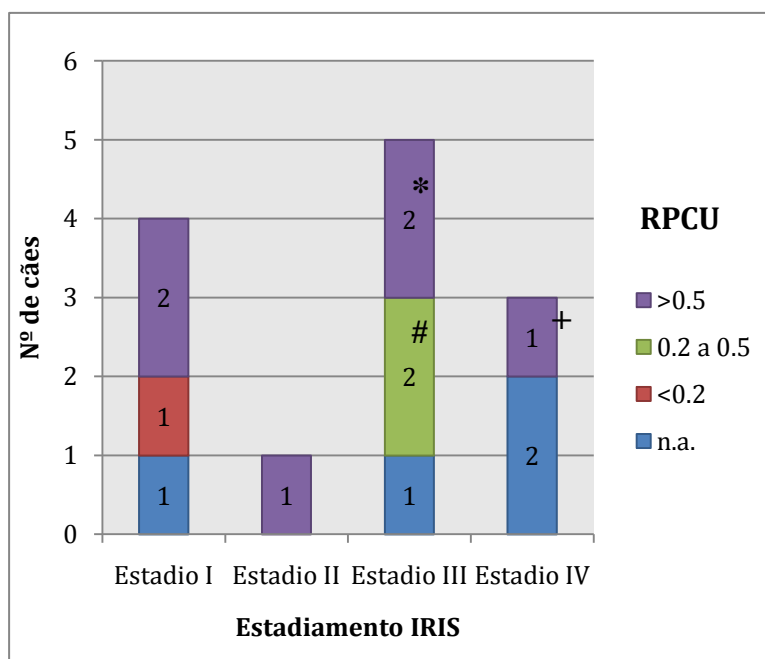
A doença renal foi caracterizada utilizando o sistema de classificação IRIS, sendo estadiada em função do valor de creatinina plasmática e subestadiada em função da proteinúria (RPCU) e da pressão arterial.

Dos cães incluídos no estudo, quatro foram classificados como estando no estadio I, um no estadio II, cinco no estadio III e três no estadio IV.

O ratio proteína/creatinina urinária (RPCU) foi avaliado em nove cães, sendo que em seis animais foi superior a 0.5 e num foi superior a 8, apresentando este animal o valor mais baixo de albuminémia (17 g/L) e o valor mais elevado de colesterolémia (14.7 mmol/L). Segundo a

subclassificação do sistema IRIS, um cão classificado no estadio I não apresentava proteinúria, dois cães classificados no estadio III tinham proteinúria limiar e os restantes seis animais tinham proteinúria (Gráfico 2).

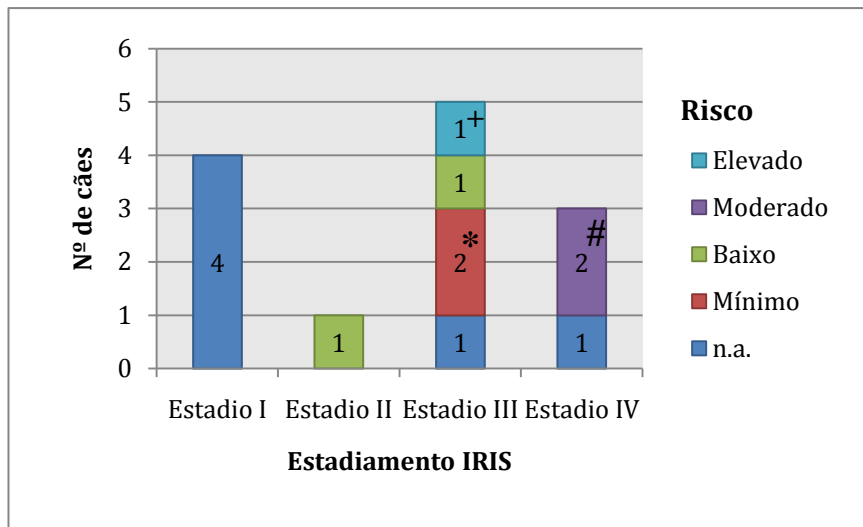
Gráfico 2 - Subestadiamento IRIS - RPCU



n.a. – não aplicável, corresponde ao número de animais em determinado estadio IRIS em que não foram encontrados registos da avaliação do RPCU. * No estadio III, com RPCU >0.5 foram classificados um animal com Displasia Renal e um com Nefropatia Familiar do *Bouvier Bernois*. # No estadio III, com RPCU entre 0.2 e 0.5 foram classificados dois cães com displasia renal. + No estadio IV, RPCU >0.5 foi classificado um cão que apresentava lesões de nefrocalcinose.

A pressão arterial sistólica (PAS) foi registada em seis cães. Utilizando o sistema IRIS, um cão no estadio II foi classificado como tendo risco baixo de lesão de órgãos-alvo. Dos cães classificados no estadio III, dois foram classificados como tendo risco mínimo, um como tendo risco baixo e um como tendo risco elevado. Um cão no estadio IV foi classificado como tendo risco baixo (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Subestadiamento IRIS - Risco de lesão de órgãos-alvo em função do valor de pressão arterial



n.a. – não aplicável, corresponde ao número de animais em determinado estadio IRIS em que não foram encontrados registos da avaliação da pressão arterial. + No estadio III, risco elevado de lesão de órgãos-alvo foi classificado um cão com Nefropatia Familiar do *Bouvier Bernois*. No estadio III, risco mínimo de lesão de órgãos-alvo foram classificados dois cães com displasia renal. No estadio IV, risco moderado de lesão de órgãos-alvo foi classificado um cão que apresentava lesões de nefrocalcinose.

A colesterolémia estava acima dos valores de referência em dois dos cinco cães avaliados.

A concentração das proteínas totais séricas foi avaliada em 10 cães, tendo-se observado valores inferiores ao intervalo de referência em dois cães. A hipoalbuminémia foi identificada em quatro dos 10 cães.

Os valores séricos de paratormona (PTH) estavam elevados em cinco dos sete cães em que se encontrou registo da medição desta hormona e estavam abaixo dos valores de referência em dois cães.

Foram avaliados os valores de cálcio e fosfato nos 13 animais em estudo e de potássio, cloro e sódio em onze. Foram detectados oito cães com hiperfosfatémia, cinco com hipercalcémia e um com hipocalcémia. No que diz respeito aos valores de potássio, um animal tinha hipocaliémia e um hipercaliémia. Todos os animais apresentaram valores de clorémia e de natrémia dentro dos valores de referência.

A densidade urinária foi avaliada, antes da administração de fluidos, em 12 dos 13 cães incluídos. Em dois cães a densidade urinária era menor ou igual a 1.012, sete cães apresentaram densidade urinária entre 1.012 e 1.029 e em três cães a densidade urinária era maior ou igual a 1.030.

Foram realizadas tiras de urina em 11 cães cujos resultados se discriminam na Tabela 11. A média do pH urinário foi de 6.09, desvio-padrão de 1.14, mínimo de 5 e máximo de 8. Em dois cães registou-se pH superior a 7 e noutros dois o pH era igual 5.

Tabela 11 - Distribuição dos resultados das tiras de urina

	n	negativo	1+	2+	3+	4+
Eritrócitos	11	5	0	2	2	2
Glicosúria	11	10	1	0	0	0
Proteinúria	11	5	1	3	2	0
Bilirrubinúria	11	8	3	0	0	0
Leucócitos	11	8	0	0	3	0

Em relação aos restantes resultados obtidos nas tiras reagentes, salienta-se que em mais de metade dos cães (6/11) se detectou a presença de eritrócitos na urina; no único cão em foi detectada glicosúria, os valores de glicémia situavam-se dentro dos valores de referência.

O sedimento urinário foi analisado em 12 dos 13 cães. Foi observada cristalúria (cristais amorfos e de estruvite) em quatro cães, piúria em três e nenhum dos cães tinha hematúria registada.

A cultura bacteriológica de urina foi realizada em três cães. Em duas culturas observou-se crescimento de *Escherichia coli* e na terceira não se observou crescimento bacteriano.

O débito de filtração glomerular foi avaliado em dois cães, tendo sido de 3.6 ml/kg/min e de 3.2 ml/kg/min respectivamente, situando-se ambos os valores dentro do intervalo de referência.

Um cão da série revista apresentava gasimetria venosa, com pH=7.4, pCO₂=32mmHg, HCO₃⁻=18.1 mmol/L, anion gap=26 mmol/L e excesso de base=-4.2mmol/L .

3.5 Ecografia

Realizou-se ecografia abdominal em 12 cães, tendo sido analisados todos os relatórios ecográficos. Verificou-se que em onze exames se relatavam três ou mais alterações ecográficas, nomeadamente aumento da ecogenicidade do córtex renal condicionando perda da diferenciação cortico-medular em oito casos (Figura 1), ectasia da cavidade piélica em onze (Figura 2). O rim evidenciava contorno bosselado em seis casos, atrofia renal em cinco casos, assimetria renal em quatro casos e identificaram-se ainda quistos renais em três casos (Figura 3).

Figura 1 - Ecografia em plano sagital do rim esquerdo do cão "Blue": hiperecogenicidade do córtex renal (seta)

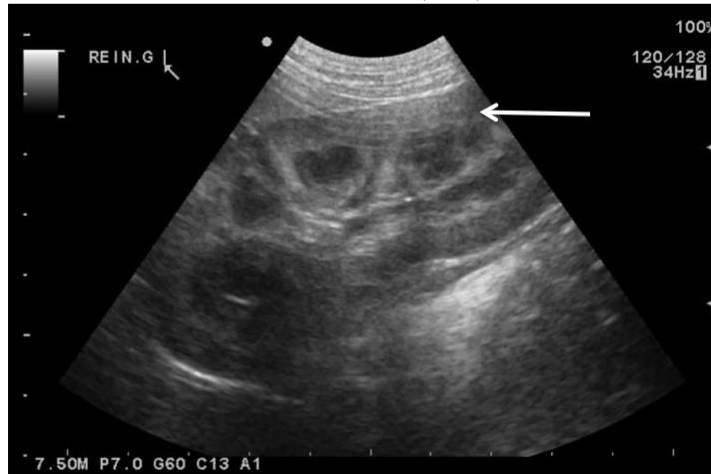


Imagem ecográfica cedida pela *Unité Clinique de Radiologie-Imagerie Médicale* da ENVL

Figura 2 - Ecografia em plano sagital do rim direito do cão "Atchoum": pielectasia (seta)

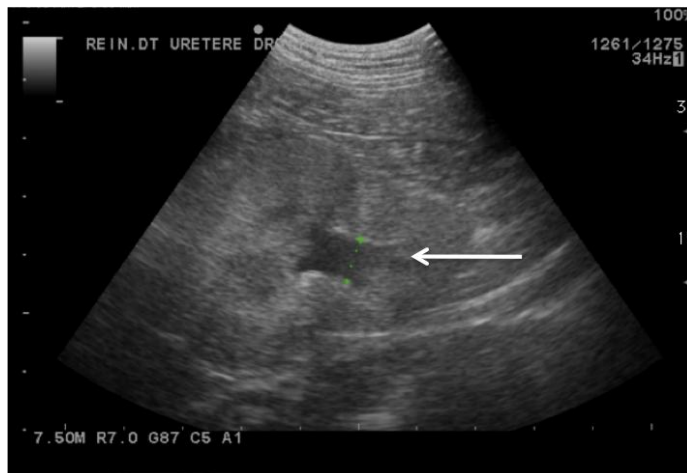


Imagem ecográfica cedida pela *Unité Clinique de Radiologie-Imagerie Médicale* da ENVL.

Figura 3 – Ecografia em plano sagital do rim direito da cadela “Bianca”: quisto renal (seta)



Imagem ecográfica cedida pela *Unité Clinique de Radiologie-Imagerie Médicale* da ENVL.

3.6 Histopatologia

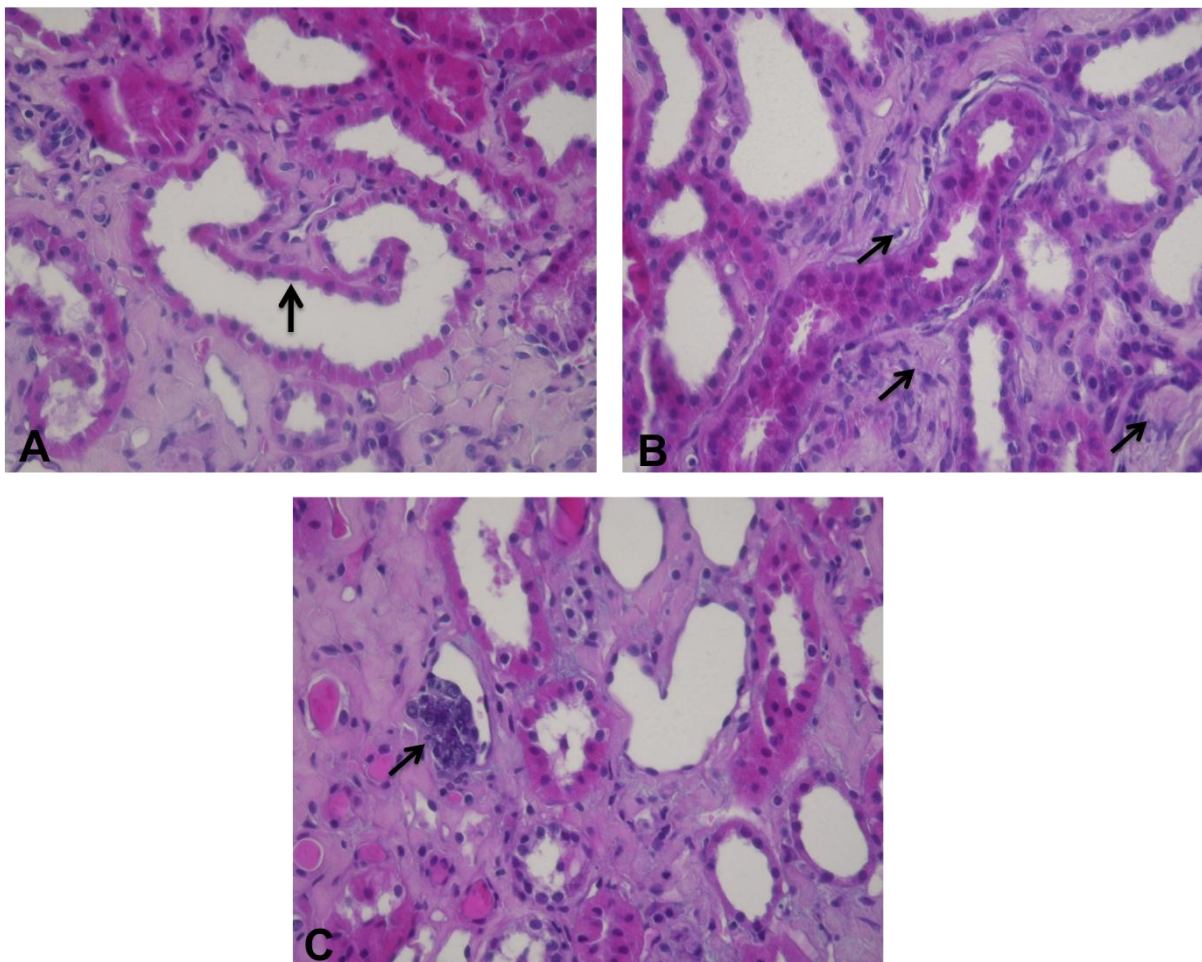
A biópsia renal foi realizada em cinco animais, três tiveram como diagnóstico histológico displasia renal, um nefrocalcinose e um nefropatia familiar do *Bouvier Bernois*.

Nos cães com diagnóstico histológico de displasia renal, as lesões encontradas foram classificadas em lesões primárias e lesões secundárias. As lesões primárias observadas incluíram a presença de túbulos e glomérulos imaturos, persistência de mesênquima no interstício renal, persistência de ductos metanéfricos e proliferação tubular epitelial atípica (Figura 4-A). Todos os animais com diagnóstico histológico de displasia renal apresentavam lesões secundárias, sendo a fibrose intersticial (Figura 4-B) observada mais frequentemente, seguindo-se lesões de hipertrofia e hiperplasia glomerulares, mineralização (Figura 4-C) e atrofia glomerular quística.

No cão com diagnóstico histológico de nefropatia familiar do *Bouvier Bernois*, observou-se hiperplasia das células mesangiais associada a espessamento difuso da membrana basal das ansas dos capilares glomerulares e do folheto parietal da cápsula de Bowman; no interstício foi identificado um infiltrado linfocitário peritubular, multifocal (nefrite intersticial).

No animal com diagnóstico histológico de nefrocalcinose, foram descritos fibrose colagénica difusa da medula renal, focos de infiltração linfocitária, mineralização e necrose do epitélio de revestimento dos túbulos renais e mineralização do folheto parietal da cápsula de Bowman e de diversas estruturas arteriais com necrose dos capilares glomerulares.

Figura 4 - Fotomicrografias de três áreas de rim de um animal com diagnóstico histopatológico de displasia renal



A - proliferação epitelial tubular atípica (setas) H&E, 400x; **B** - Fibrose intersticial (setas) H&E, 400x; **C** - mineralização (setas) H&E, 400x. Fotomicrografias cedidas pela *Unité d'Anatomie Pathologique* da ENVL

3.7 Terapêutica

A terapêutica instituída foi analisada segundo o destino do cão: em regime ambulatorio, internamento e terapêutica após o internamento.

Dos sete cães seguidos em regime ambulatorio quatro foram medicados, dois sofreram eutanásia e um não foi tratado por não apresentar sinais clínicos ou laboratoriais de doença renal. Todos os cães seguidos em regime ambulatorio foram sujeitos a alimentação apropriada para doentes renais e a medicação mais utilizada foi fluidoterapia com Lactato de Ringer, antibioterapia com amoxicilina com ácido clavulânico, IECA (benazepril), quelante da absorção intestinal de fosfato (Ipakitine® -carbonato de cálcio + chitosan) e hidróxido de alumínio e magnésio.

Estavam disponíveis os registos da terapêutica de internamento de apenas seis cães. Apesar de se verificar que a terapêutica foi ajustada a cada caso individual, identificaram-se alguns procedimentos comuns, nomeadamente: fluidoterapia (5/6), antibioterapia (3/6), terapêutica com o antiácido ranitidina (4/6) e com o anti-emético metoclopramida (3/6).

Após o internamento, os seis cães tiveram alta, com alimentação apropriada para doentes renais e de uma forma geral foi mantida a terapêutica iniciada em internamento.

3.8 Evolução clínica

Na altura da elaboração do presente estudo, sabia-se que pelo menos um dos cães, com 10 meses de idade, estava vivo. Cinco cães tinham morrido, dos quais três tinham sido submetidos a eutanásia e dois tinham morrido na sequência de descompensação da insuficiência renal. Dois cães viveram mais de um ano após o início dos sintomas e um viveu mais de dois anos. A média do tempo que decorreu entre o início dos sintomas e a morte foi de 375.75 dias, com desvio-padrão de 403.63 dias, mínimo de 11 e máximo de 895 dias.

A estimativa da média de sobrevivência calculada para os cães estudados foi de 16 meses e 18 dias (Tabela 12).

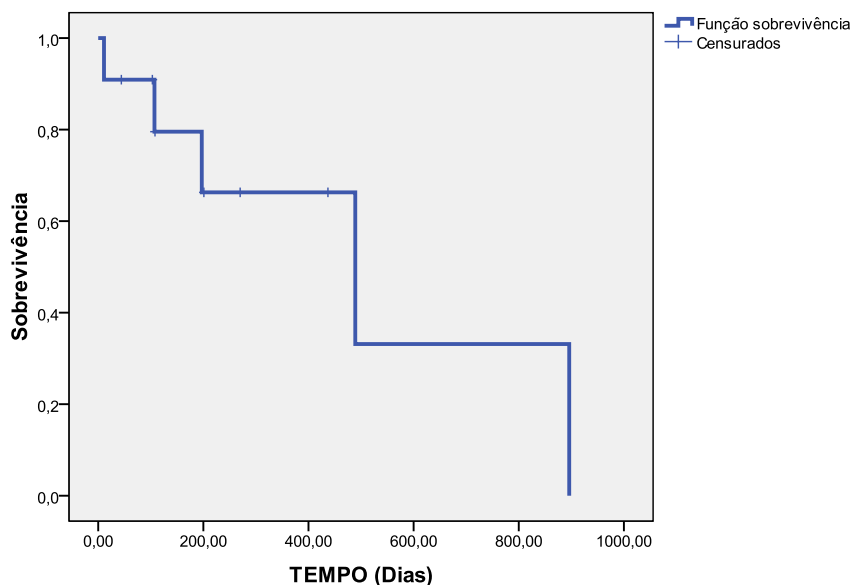
Tabela 12 - Média, erro padrão e intervalo de confiança da sobrevivência

Média a.			
Estimada	Erro Padrão	Intervalo de Confiança (95%)	
		Limite inferior	Limite superior
16,6	4.96	6.89	26.33

a. Estimativa feita ao maior período de sobrevivência conhecido nos animais censurados.

Não se conhece a história da evolução de sete cães, que após a alta não voltaram ao CHEV. Para analisar a evolução clínica da doença, no que diz respeito à probabilidade de sobrevivência elaborou-se um gráfico de tempo de Kaplan – Meier (Gráfico 4), desde a data do diagnóstico de doença renal até à morte ou perda de seguimento. Para o cálculo da probabilidade de sobrevivência foram incluídos apenas 11 cães, uma vez que, dois tiveram alta médica no próprio dia da consulta.

Gráfico 4 - Gráfico de tempo de Kaplan-Meier em dias



O Gráfico 4 representa a probabilidade de sobrevivência em função do tempo. Após terem passado 107 dias da data do diagnóstico a probabilidade de sobrevivência estimada é de 79,5%, com erro-padrão de 13,1%, a partir do dia 197 a probabilidade de sobrevivência decresce para 66,3% (erro-padrão de 16,3%), sendo que, a partir do dia 498 (aproximadamente dezasseis meses e meio após o diagnóstico) a probabilidade de sobrevivência é de 33%, com erro-padrão de 24,8% (Apêndice 4). Analisando a curva de sobrevivência dos casos estudados ao longo do tempo, verifica-se que, dos 11 cães estudados, sete estavam vivos no 107º dia, no 197º dia estavam vivos cinco cães e apenas um cão teve uma sobrevivência de 896 dias.

3.8.1 Tempo de sobrevivência e RPCU

Atendendo a que, existe uma relação conhecida entre o valor do RPCU e o tempo de sobrevivência, relaciona-se na Tabela 13, o valor de RPCU com a média da sobrevivência.

Tabela 13 - Média da sobrevivência dos cães com RPCU superior a 1 ou inferior a 1, respectivamente

	n	Média da sobrevivência
RPCU ≤ 1	4	59 dias
RPCU > 1	5	246 dias
Total	9	

4 Discussão

Com o objectivo de caracterizar os animais que se apresentaram no CHEV no período de 2004-2009 com diagnóstico de nefropatia juvenil, foi realizado um estudo analítico retrospectivo a partir de registos disponíveis na base de dados informatizada CLOVIS. Foram incluídos no estudo treze cães, que reuniam os seguintes critérios: idade igual ou inferior a cinco anos, aumento das concentrações séricas de ureia e creatinina e/ou dados ecográficos sugestivos de doença renal crónica.

Na amostra estudada estavam representados ambos os sexos, sendo que mais do dobro eram fêmeas. Embora não esteja descrita qualquer associação da doença com o sexo do animal, noutros estudos retrospectivos de nefropatia juvenil têm sido encontrados resultados semelhantes, com predomínio de animais do sexo feminino (Chandler, et al., 2007; Morais, et al., 1996). No entanto, um tipo de nefropatia juvenil, a nefrite hereditária ligada ao cromossoma X, afecta principalmente machos (Cox, Lees, Kashtan, & Murphy, 2003).

Neste estudo verificou-se uma grande variabilidade no que diz respeito à idade de apresentação da doença, facto também já referido em estudos anteriores (Chandler, et al., 2007; Hoppe, et al., 1990; Lavoué, et al., 2010; Morais, et al., 1996; O'Brien, et al., 1982; Peeters, et al., 2000; Reusch, et al., 1994; Robinson, et al., 1989). A média de idade à data da primeira consulta foi de dois anos e quatro meses, sendo que a maioria dos cães estudados tinha menos de três anos de idade. Na literatura é referido que a idade de início da sintomatologia é variável conforme o tipo de nefropatia juvenil (Lees, 2010) e até dentro do mesmo tipo de nefropatia a idade de início da sintomatologia é bastante variável com o indivíduo (Chandler, et al., 2007; Hoppe, et al., 1990; Maxie & Newman, 2007).

De entre as nove raças identificadas no presente estudo, a mais frequente foi a *Golden Retriever*, seguida da *Labrador*. Este facto pode ser devido a uma maior frequência de *Golden Retriever* na população canina que se apresentou ao CHEV. No entanto, a confirmação desta hipótese implicaria o conhecimento da distribuição por raças dos animais observados neste hospital. Na pesquisa bibliográfica realizada, não se encontraram estudos que indiquem que exista uma prevalência de nefropatia juvenil mais elevada entre os *Golden Retrievers*, do que noutras raças. Apesar do modo de transmissão desta doença continuar por esclarecer (Lees, 2010; Morais, et al., 1996), já foi demonstrado o carácter familiar da displasia renal em *Golden Retrievers*, tendo a doença já sido referida em alguns estudos clínicos e anatomopatológicos (Kerlin & Winkle, 1995; Morais, et al., 1996). No presente estudo não foi possível analisar o *pedigree* dos animais *Golden Retriever* incluídos, de modo a estabelecer uma eventual relação de parentesco e demonstrar o carácter familiar da doença.

Em outras raças foi demonstrado o carácter familiar ou hereditário de alguns tipos de nefropatia juvenil. De entre a diversidade de raças onde o carácter familiar e predisposição rática foram demonstrados, destacam-se pela sua frequência, a displasia renal em *Lhasa Apso* e *Shih-Tzu* (Hoppe, et al., 1990; Lees, 2010; O'Brien, et al., 1982), glomerulopatias primárias no *English Cocker Spaniel* (Davidson, et al., 2007) e a glomerulonefrite imuno-mediada em *Soft-Coated Wheaten Terrier* e *Bouvier Bernois* (Littman, et al., 2000; Minkus, et al., 1994).

Neste estudo foram ainda identificados registos de diagnósticos de nefropatia juvenil num Pastor Australiano e num Dogue Argentino, não se tendo encontrado na literatura consultada referência a casos da doença nestas duas raças.

O tempo de evolução da doença antes da primeira consulta variou entre os zero e os 761 dias, facto que tanto pode ser devido à rapidez na detecção da sintomatologia pelos proprietários do animal, como à variabilidade na evolução da doença. Esta variabilidade tem sido referida em alguns estudos clínicos, tanto dentro do mesmo tipo de nefropatia juvenil (Hoppe, et al., 1990; Morais, et al., 1996) como entre diferentes tipos da doença (Greco, 2001; Lees, 1996, 2010).

Os sinais clínicos registados com maior frequência nos animais estudados foram anorexia, poliúria, polidipsia, vômito, letargia, perda de peso, diarreia, os quais são compatíveis com doença renal num estadio avançado (Chandler, et al., 2007; Lees, 2010; Peeters, et al., 2000). Foram também encontrados sinais menos frequentes, como dor abdominal, polaquiúria, atraso no crescimento e intolerância ao exercício. Embora o atraso no crescimento seja um dos sinais mais frequentemente observados em jovens (Lees, 2010; Morais, et al., 1996; Vaden, 2010b), neste estudo, apenas foi observado num caso. Um cão apresentava polaquiúria que desapareceu espontaneamente, pelo que provavelmente não estaria relacionada com infecção do tracto urinário, no entanto, não foram encontrados registos da avaliação do sedimento urinário nem de urocultura, que o comprovassem.

Em relação ao exame físico, detectou-se hálito urémico em cinco cães, ulceração da mucosa oral num cão, palidez das mucosas num cão, desidratação em quatro cães e deterioração de condição corporal em seis cães. Estes achados são compatíveis com doença renal em estadio avançado (Polzin, 2010), tendo sido descritos noutros estudos de nefropatia juvenil (Casal, et al., 2004; Hoppe, et al., 1990; Kolbjørnsen, et al., 2008; Lavoué, et al., 2010; Morais, et al., 1996; Peeters, et al., 2000; Rha, et al., 2000).

Foi detectado sopro sistólico em dois dos cães, que também apresentavam anemia não regenerativa (hematócrito de 27.7% e 25.9%, respectivamente), no entanto, no processo clínico não constava referência a ecocardiografia e por esse motivo não se puderam chegar a uma conclusão sobre a presença ou ausência de alterações morfológicas e funcionais cardíacas. Como nestes animais, também não havia registo da medição da pressão arterial,

não se pôde excluir a hipótese de doença cardíaca hipertensiva. As principais causas de sopros sistólicos em cães jovens com insuficiência renal incluem doença cardíaca hipertensiva, estenose sub-aórtica, displasia da válvula mitral e anemia não regenerativa grave (Morais, et al., 1996). Alguns estudos referem associação entre doença cardíaca e alguns tipos de nefropatia juvenil como a displasia renal (Minkus, et al., 1994; Roels, et al., 2005; Roels, Schoofs, & Ducatelle, 1997).

No que diz respeito à temperatura corporal, foi detectada hipertermia em três cães, sendo que, num confirmou-se infecção do tracto urinário pela cultura bacteriana de urina, noutro os valores de temperatura rectal subsequentes foram normais, pelo que a hipertermia podia provavelmente ser devida a *stress* e no último caso não foi identificada a causa. Os pacientes com elevação da ureia e creatinina têm geralmente temperatura rectal normal ou ligeiramente diminuída, devendo-se suspeitar de pielonefrite, urosépsis ou outros tipos de infecção ou inflamação do tracto urinário quando um paciente apresenta hipertermia (Squires, 2007).

O *score* de condição corporal foi avaliado em todos os cães incluídos no estudo. Constatou-se que cinco cães apresentavam *score* 2/5 (magreza) e um 1/5 (emaciação). Estudos semelhantes de nefropatia juvenil (Casal, et al., 2004; Cook, et al., 1993; Kolbjørnsen, et al., 2008; Lavoué, et al., 2010; Peeters, et al., 2000), referiram também deterioração de condição corporal associada a atraso no crescimento, embora, neste caso o atraso no crescimento apenas se tenha verificado num animal. Na doença renal crónica é frequente que os animais tenham deterioração de condição corporal, devida a anorexia, náusea, vômito, alterações hormonais e metabólicas e a acidose metabólica (Polzin, 2010).

Em relação aos resultados laboratoriais, verificou-se que a maioria dos animais em que o hematócrito foi avaliado apresentavam anemia (7/10), sendo que, a anemia era não regenerativa em quatro dos sete animais, indicando um carácter avançado da doença na altura do diagnóstico. Dados semelhantes foram também referidos noutros estudos clínicos de animais jovens com insuficiência renal (Hoppe, et al., 1990; Kolbjørnsen, et al., 2008; Morais, et al., 1996; Peeters, et al., 2000). Os cães com insuficiência renal crónica têm geralmente anemia não regenerativa normocrómica e normocítica, sendo a gravidade da anemia geralmente proporcional à perda de função renal (Polzin, 2010).

No sentido de caracterizar a doença renal, todos os animais em estudo foram estadiados de acordo com a classificação IRIS. Os animais estavam distribuídos por todos os estadios, sendo que a maioria foi classificada nos estadios III e IV, correspondentes a azotémia renal moderada e grave, respectivamente. A distribuição por todos os estadios pode decorrer da variabilidade no tempo de progressão da doença. Alguns tipos de nefropatia como a displasia renal têm geralmente uma evolução mais rápida enquanto que outros, como a

glomerulonefrite imunomediada têm uma evolução mais insidiosa (Greco, 2001; Lees, 2010). Para além disso, animais com o mesmo tipo de nefropatia, diferem na gravidade dos sinais clínicos e patológicos, quando se apresentam pela primeira vez em consulta (C. A. Brown, et al., 1990; Lavoué, et al., 2010).

No presente estudo, o RPCU foi avaliado em nove cães. Seis animais foram classificados como pertencendo ao subestadio proteinúrico, dois animais ao subestadio proteinúrico limiar e apenas um animal ao subestadio não-proteinúrico. O animal que não tinha proteinúria apresentava apenas alterações ecográficas sugestivas de doença renal e foi uma descoberta ocasional de nefropatia juvenil. Os restantes cães com proteinúria encontravam-se distribuídos por todos os estadios de doença renal, sendo que, dois foram classificados no estadio III e um no estadio IV.

Dois cães apresentaram RPCU superior a 1 e simultaneamente, hipoalbuminémia e hipercolesterolémia. A proteinúria nestes animais, teve muito provavelmente origem renal glomerular (Lees, et al., 2005). No entanto, o diagnóstico definitivo das nefropatias com perda de proteína só pode ser feito através da avaliação histopatológica do córtex renal (Grauer, 2001). A síndrome nefrótica (hipoalbuminémia, hipercolesterolémia, proteinúria e edema) é geralmente patognomónica de doença renal glomerular, no entanto, a ocorrência de síndrome nefrótica incompleta (hipoalbuminémia, hipercolesterolémia e proteinúria) é mais frequente (Squires, 2005; Vaden, 2010c).

Jacob *et al.* (2005) demonstraram que animais com valores de RPCU superiores a 1, têm maior risco de desenvolver crise urémica, assim como, uma progressão mais rápida da insuficiência renal e consequentemente, estes animais têm menor tempo de sobrevivência. No presente estudo, comparando os animais com valores de RPCU superiores a 1, com os restantes animais, verifica-se que os últimos têm em média, um tempo de sobrevivência conhecido inferior. Este resultado está em contradição com o referido na literatura. No entanto, como alguns animais tiveram alta médica e outros sofreram eutanásia, não foi possível comprovar a eventual relação entre o tempo de sobrevivência e o RPCU, referida na literatura.

Em relação aos quatro cães com RPCU inferior a 1, é provável que a proteinúria seja de origem renal intersticial. No entanto, não é possível excluir proteinúria de origem glomerular, uma vez que, esta pode ser muito reduzida em estadios iniciais de doença (Lees, et al., 2005; Vaden, 2010c).

Dois dos cães pertencentes ao subestadio proteinúrico apresentavam também infecção do tracto urinário, não se podendo excluir nestes casos proteinúria com origem urinária pós-

renal. O método de colheita de urina foi a cistocentese em todos os animais incluídos, podendo-se excluir, deste modo proteinúria pós-renal extra-urinária (Lees, et al., 2005).

A pressão arterial sistólica foi avaliada em seis cães, tendo-se observado uma média de 148 mmHg, variando entre um mínimo de 120 mmHg e máximo de 180 mmHg. Neste grupo foi aplicada a subclassificação IRIS para a pressão arterial. Assim, os cães subclassificados em risco moderado e elevado de lesão de órgãos-alvo estavam classificados nos estádios mais avançados de doença renal (estádios III e IV). Apesar de dois cães terem sido subclassificados em risco moderado e um ter sido subclassificado em risco elevado de lesão de órgãos-alvo, nos registos clínicos não havia referência a complicações associadas à hipertensão arterial nestes animais. Num estudo retrospectivo de 37 *boxers* com nefropatia juvenil foram encontrados resultados semelhantes no que diz respeito aos valores de pressão arterial e sua distribuição pelo sistema de classificação IRIS (Chandler, et al., 2007). No entanto, não foram avaliadas as complicações resultantes da hipertensão nesse mesmo estudo. Já Morais *et al* (1996), num estudo retrospectivo de 12 *Golden Retrievers* com doença renal juvenil, encontraram como principal complicação resultante da hipertensão a doença cardíaca hipertensiva.

Foi identificada hipoalbuminémia em cinco dos dez cães avaliados. Esta alteração é frequente em animais com doença renal crónica em estadio avançado (Polzin, 2010). Quatro destes cinco cães apresentavam RPCU superior a 1 e um apresentava RPCU superior a 0,5, sendo possível que a proteinúria tenha contribuído para a existência de hipoalbuminémia nestes animais (Vaden, 2010c).

Foram encontrados registos da medição dos valores séricos de paratormona em sete cães. Cinco dos cães avaliados apresentavam hiperparatiroidismo. O hiperparatiroidismo secundário renal é um facto frequente em animais com doença renal crónica, desenvolvendo-se em estádios precoces da doença (Finco, et al., 1997; Polzin, 2010). No cão com valores séricos de PTH mais elevados, foi registado atraso no crescimento, sendo este o único dado do exame físico compatível com hiperparatiroidismo secundário renal. É pouco frequente observar sinais clínicos característicos de hiperparatiroidismo secundário renal. No entanto, estes ocorrem mais frequentemente em animais jovens do que em animais adultos (Lees, 1996; Polzin, 2010; Vaden, 2010b).

Em todos os registos avaliados constavam valores de fosfatémia e de calcémia. Oito cães apresentavam hiperfosfatémia, a qual é compatível com doença renal crónica em estadio avançado, uma vez que, em estádios iniciais da doença, existe uma diminuição compensadora da reabsorção de fosfato pelos nefrónios funcionais (Cortadellas, et al., 2010; Polzin, 2010). A hiperfosfatémia pode ser um eventual factor de prognóstico, já que Block *et al.* (1998)

demonstraram uma relação directa entre a hiperfosfatémia e o aumento da mortalidade em humanos.

Dos 13 animais estudados cinco apresentavam hipercalcémia e um hipocalcémia. Os valores de cálcio nos animais com doença renal crónica têm uma grande variabilidade (Schenck & Chew, 2003), o mesmo acontece na nefropatia juvenil (Hoppe & Karlstam, 2000; Lavoué, et al., 2010; McKay, et al., 2004; Morais, et al., 1996; O'Brien, et al., 1982; Peeters, et al., 2000). A diminuição do cálcio sérico resulta, de uma forma geral, da hiperfosfatémia e da diminuição da produção de calcitriol (Cortadellas, et al., 2010; Polzin, 2010; Schenck & Chew, 2003; Squires, 2005). A hipocalcémia pode também ser decorrente da hipoalbuminémia documentada (Schenck & Chew, 2003).

A hipercalcémia, por vezes, observada em doentes renais crónicos, pode ser devida a secreção autónoma de PTH, a um aumento do valor limiar da concentração de cálcio que leva à diminuição da produção de PTH por *feedback* negativo (hiperparatiroidismo terciário) ou a aumento do cálcio ligado a iões como o citrato e o fosfato (Polzin, 2010; Squires, 2005). Outros factores que podem contribuir para o aumento da calcémia em cães jovens com doença renal são a desidratação e o crescimento ósseo (Morais, et al., 1996).

Alguns autores (Kogita, et al., 2006; Schenck & Chew, 2003) demonstraram que o doseamento de cálcio ionizado é o método mais fiável para avaliar a calcémia e a sua relação com a progressão da doença renal, contudo, nos registos analisados só havia referência ao cálcio total.

Foram encontrados registos dos valores de potássio, cloro e sódio em 11 animais. Destes, um cão tinha um valor da concentração sérica de potássio abaixo do de referência, outro acima e os restantes apresentavam valores de potássio sérico dentro dos limites da normalidade. O cão com hipercaliémia, apresentou um registo do valor de potássio sérico de 5,7 mmol/L, que é considerado normal segundo alguns autores (Skelly & Mellanby, 2005). Este cão apresentava poliúria e polidipsia, sendo pouco provável que a hipercaliémia se devesse a doença renal terminal, que cursa habitualmente com anúria ou oligúria, por diminuição da taxa de filtração glomerular (Skelly & Mellanby, 2005).

O cão com hipocaliémia, tinha também anorexia e vómito crónico, sendo provavelmente estas as causas da diminuição do potássio sérico (Polzin, 2010; Skelly & Mellanby, 2005).

Os valores de clorémia e natrémia situavam-se dentro dos valores de referência em todos os animais estudados. Este dado é consistente com a literatura, a qual refere que as concentrações de sódio e cloro na doença renal crónica permanecem geralmente inalteradas até estadios terminais de doença (Maddison & Syme, 2010). Num estudo de Morais *et al*

(1996) sobre nefropatia juvenil em *Golden Retrievers*, foram encontrados três cães com hipoclorémia associada a alcalose metabólica.

A densidade urinária foi inferior a 1.030 em nove cães. Sete animais apresentaram densidade urinária entre 1.012 e 1.029 e em dois esta foi menor ou igual a 1.012. Foi considerado que três animais apresentavam doença renal em estadio precoce, na medida em que, apesar de apresentarem urina com densidade normal, todos apresentavam alterações ecográficas compatíveis com doença renal e dois deles proteinúria. Pensa-se que estes dois últimos animais, devido à presença de proteinúria e devido à raça (*Dobberman* e *Bull Terrier*, respectivamente), podiam ter glomerulonefropatia familiar (Chew, et al., 1983; Vaden, 2010c). Diversos factores podem influenciar a densidade urinária como a proteinúria (observada nestes dois animais), a glicosúria e o estado de hidratação (Wamsley & Alleman, 2007).

Os animais com densidade urinária inferior a 1.030 foram considerados como tendo urina inadequadamente diluída (Wamsley & Alleman, 2007; Watson & Lefebvre, 2010), uma vez que, todos eles tinham elevação dos valores séricos de ureia e creatinina. No presente estudo, foi encontrada alguma variabilidade no que diz respeito à densidade urinária, uma vez que, foram incluídos animais em todos os estadios de doença e animais com doença renal glomerular e doença renal não-glomerular.

Foram realizadas tiras de urina a 11 animais. Dois animais apresentaram pH urinário alcalino (pH=8). Um deles apresentava infecção do tracto urinário confirmada pela análise do sedimento. Os restantes dez animais apresentavam pH dentro dos valores de referência.

Seis cães revelaram resultados positivos na avaliação de sangue pela tira de urina. Os resultados obtidos não foram coincidentes com os do sedimento urinário, uma vez que, através deste último método não foi identificada hematúria. Estes resultados podem ser devidos a erros na manipulação e conservação das tiras de urina e menos provavelmente a hemoglobina livre resultante da lise de eritrócitos ou mioglobina livre resultante da lise de miócitos (Wamsley & Alleman, 2007). As últimas hipóteses parecem menos prováveis, pois não existem dados analíticos que as suportem.

Um cão apresentou glicosúria sem estar associada a hiperglicémia. Esta era provavelmente devida a doença renal intrínseca, com envolvimento tubular (Lees, 1996). A glicosúria é um dado frequente em animais com nefropatia juvenil (Lees, 1996; Vaden, 2010b), tendo sido descrita em diversos estudos clínicos (Chew, et al., 1983; Hoppe & Karlstam, 2000; Morais, et al., 1996; Peeters, et al., 2000).

A bilirrubinúria observada (3/11), foi considerada normal em todos os casos, uma vez que, cães saudáveis podem apresentar pequenas quantidades de bilirrubina na urina (DiBartola, 2010; Wamsley & Alleman, 2007).

Os resultados da proteinúria avaliada pelo método das tiras de urina foram coincidentes com a proteinúria avaliada pelo RPCU. No entanto, a literatura publicada refere que o RPCU é mais específico na quantificação da proteinúria que o método das tiras de urina (Lyon, et al., 2010). Os três animais com reacção positiva para leucócitos nas tiras de urina, apresentaram também leucocitúria, cristalúria e bacteriúria, no exame microscópico do sedimento urinário. No entanto, considera-se que a avaliação da leucocitúria é pouco sensível pelo método das tiras de urina, devendo a presença de leucócitos ser avaliada pela análise microscópica do sedimento urinário (Archer, 2005; DiBartola, 2010; Vail, Allen, & Weiser, 1986).

A análise microscópica do sedimento urinário foi realizada em 12 dos 13 cães em estudo. Foi observada cristalúria em quatro cães, associada a piúria e bacteriúria em três. Foi realizada cultura bacteriológica de urina a estes três cães, tendo-se confirmado crescimento bacteriano em dois. Alguns estudos referem que uma associação entre a infecção do tracto urinário e a displasia renal (Abraham, et al., 2003; Chew, et al., 1983; McKay, et al., 2004; Morais, et al., 1996). Com efeito, uma das hipóteses para a associação entre a nefropatia juvenil e a infecção do tracto urinário poderá ser o refluxo vesico-ureteral, muitas vezes associado a malformações renais em humanos (Dillon & Goonasekera, 1998). No entanto, em cães, esta doença tem sido raramente descrita na literatura (Kolbjørnsen, et al., 2008). É também provável que a diminuição da capacidade imunitária e a poliúria devidas a insuficiência renal crónica, contribuam para a infecção do tracto urinário (Pressler & Bartges, 2010; Senior, 2007).

A taxa de filtração glomerular foi avaliada apenas em dois cães, pelo método de depuração da creatinina exógena, e situou-se dentro dos valores de referência. Apesar dos valores da taxa de filtração glomerular estarem dentro do intervalo de referência, estes animais apresentavam elevação dos valores de ureia e creatinina, proteinúria e alterações ecográficas sugestivas de doença renal, confirmando-se a doença renal crónica. Estes dados contradizem o que se encontra referido na literatura (DiBartola, 2010; Finco, Brown, Crowell, & Barsanti, 1991; Heiene & Lefebvre, 2007; Squires, 2005) que considera que a diminuição da taxa de filtração glomerular permite uma detecção mais precoce da doença renal que a medição dos valores de ureia e creatinina séricas ou que a avaliação da densidade urinária. Um dos animais avaliados apresentava proteinúria (RPCU = 1,4). Este dado pode alterar os resultados deste teste (Sanderson, 2008), uma vez que, em pacientes com doença glomerular existe um aumento da secreção de creatinina pelos túbulos renais, o que está relacionado com a progressão da

doença. No segundo cão, a taxa de filtração glomerular normal parece estar em contradição com a elevação dos valores séricos de ureia e creatinina, tal como com a incapacidade de concentrar a urina e com as alterações ecográficas sugestivas de doença renal observadas. Sabe-se que estes testes exigem a recolha de amostras de urina em intervalos de tempo precisos (Sanderson, 2008), e a aparente contradição referida pode resultar de falhas nos tempos de colheita das amostras.

Apenas um cão da série revista apresentava registos de gasimetria venosa. Neste animal constatou-se alcalose respiratória e acidose metabólica moderadas, sem repercussão sobre o pH sanguíneo (pH = 7,4; $P_vCO_2 = 32\text{mmHg}$; $HCO_3^- = 18.1\text{ mmol/L}$; anion gap = 26mmol/L e excesso de base = -4.2mmol/L). A acidose metabólica está descrita como uma consequência frequente de doença renal crónica em estadio avançado (Flaherty & Blackwood, 2005; Polzin, 2010) e referida ocasionalmente em estudos de animais com nefropatia juvenil (Chew, et al., 1983; Cook, et al., 1993; Morais, et al., 1996; O'Brien, et al., 1982).

As alterações encontradas nos exames ecográficos, tais como o aumento da ecogenicidade do córtex renal, esbatimento do limite cortico-medular, o contorno bosselado, a atrofia e a assimetria renais, não são específicas de nefropatia juvenil, podendo ser encontradas em rins em estadio terminal (Janthur & Lüerssen, 2000; Nyland, et al., 2002; Wisner, 2009). A alteração ecográfica mais frequentemente encontrada foi a ectasia da cavidade piélica (11/12), provavelmente relacionada com o aumento da diurese ou com pielonefrite crónica (Gough, 2007; Nyland, et al., 2002). Os quistos corticais observados (3/12) são um dado frequente em nefropatias como a displasia renal (Vaden, 2010b), tendo sido descritos também em glomerulopatias juvenis (Lavoué, et al., 2010). Estes quistos podem também ocorrer secundariamente a obstrução dos tubos renais pela fibrose intersticial decorrente da doença renal crónica (Chandler, et al., 2007; Lees, 1996). As alterações do exame ecográfico documentadas no presente estudo (o aumento da ecogenicidade do córtex renal, esbatimento do limite cortico-medular, o contorno bosselado, a atrofia e assimetria renais, os quistos renais e a ectasia da cavidade piélica) têm sido consistentemente referidas em estudos publicados sobre nefropatia juvenil (Abraham, et al., 2003; Chandler, et al., 2007; Hoppe & Karlstam, 2000; Lavoué, et al., 2010; Lobetti, et al., 1996; Peeters, et al., 2000).

Foram realizadas biópsias renais a cinco dos treze cães em estudo, com confirmação de displasia renal em três cães, de nefropatia familiar do *Bouvier Bernois* num cão e num caso apenas foram descritas lesões de nefrocalcinose. Nos animais com displasia renal, as lesões foram classificadas em primárias e secundárias. As lesões primárias descritas no relatório histopatológico incluíam presença de mesênquima, túbulos e glomérulos imaturos, persistência de ductos metanéfricos e proliferação tubular atípica. As lesões encontradas são

semelhantes às descritas em diversos estudos clínico-patológicos de displasia renal (Abraham, et al., 2003; Hoppe & Karlstam, 2000; Hoppe, et al., 1990; Kerlin & Winkle, 1995; Lobetti, et al., 1996; Morais, et al., 1996; Morita, et al., 2005; Picut & Lewis, 1987b) e são o resultado de diferenciação assíncrona e aberrante do rim (Lees, 1996). Quanto às lesões secundárias de fibrose intersticial, de hipertrofia e hiperplasia glomerulares, de mineralização distrófica e de atrofia quística glomerular, são inespecíficas e frequentemente referidas em animais com esta afecção (Hoppe, et al., 1990; Lees, 2007; Picut & Lewis, 1987a). Num dos animais em que se encontrou registo de exame histopatológico, apenas foram encontradas lesões compatíveis com nefrocalcinose, não se podendo identificar a etiologia da doença, uma vez que as lesões descritas eram lesões secundárias e inespecíficas, presentes em rins em estadio terminal, independentemente da causa. O diagnóstico precoce é importante, uma vez que, permite caracterizar o tipo de nefropatia, podendo-se observar lesões primárias em estadios iniciais da doença (Lees, 1996).

Os animais com diagnóstico histológico de displasia renal eram de raça *Labrador* (dois casos) e Pastor Alemão (um caso). Na bibliografia consultada, foi apenas encontrado um estudo retrospectivo que referia esta doença nestas duas raças (Estrada, et al., 1990).

O animal com diagnóstico histológico de nefropatia familiar do *Bouvier Bernois* apresentava lesões de espessamento das ansas dos capilares glomerulares, hiperplasia das células mesangiais e espessamento do folheto parietal da cápsula de Bowman. Estas lesões são semelhantes às descritas por Reusch (1994). No entanto, o diagnóstico definitivo deste tipo de glomerulonefropatia é realizado apenas através de microscopia electrónica (Lees, 1996).

Por forma a sistematizar a terapêutica instituída nestes animais, esta foi dividida em terapêutica em regime ambulatorio, em internamento e terapêutica após a alta hospitalar. Verificou-se que existiram procedimentos terapêuticos comuns, independentemente da terapêutica ser efectuada em regime ambulatorio ou em internamento. Os objectivos da terapêutica realizada consistiram sobretudo em limitar a progressão da doença e na diminuição da gravidade dos sinais clínicos. Foram utilizados IECA (benazepril), fluidoterapia, anti-ácidos, anti-eméticos e alimentação específica para cães doentes renais. Estes procedimentos são comuns aos referidos na literatura para o tratamento da doença renal crónica (S. A. Brown, 2007; Elliott & Watson, 2008; Polzin, 2010).

A média de sobrevivência calculada foi de apenas 16 meses e 18 dias após o diagnóstico da doença. Verificou-se que a probabilidade de sobrevivência decresce rapidamente ao longo do tempo. A probabilidade de sobrevivência aos dezasseis meses e meio após o diagnóstico é de apenas 33%. Alguns destes animais apresentaram-se na consulta já em estadios terminais de doença renal crónica. Tal facto, pode ser um dos motivos da reduzida probabilidade de

sobrevivência constatada. O tempo máximo de vida após o diagnóstico foi de 895 dias (aproximadamente dois anos e dois meses). No que diz respeito ao tempo de sobrevivência média, a bibliografia consultada apenas refere que existe uma grande variabilidade individual (Lees, 2010; Vaden, 2010b). Um estudo realizado por Chandler *et al.* (2007) em 37 *Boxers*, referiu um tempo médio de sobrevivência de apenas cinco meses. Hoppe *et al.* (1990), num estudo de displasia renal em 45 cães de raça *Shih Tzu*, descrevem duas formas de doença, uma mais insidiosa que pode evoluir durante vários anos e outra com rápida progressão e prognóstico desfavorável, em que os animais apresentam um quadro agudo de depressão, polidipsia e vômito.

5. Limitações do estudo

O presente estudo apresenta limitações, na sua maioria decorrentes de se tratar de uma análise retrospectiva, estando a informação recolhida limitada aos dados disponíveis no registo informatizado hospitalar.

Devido ao carácter pouco frequente da nefropatia juvenil, o número de animais incluídos nesta série é reduzido. Por outro lado, foram incluídas diferentes raças, o que impossibilita a compreensão de um eventual padrão de transmissão da doença.

Os animais incluídos no estudo não tiveram uma abordagem diagnóstica padronizada. Nem todos os cães incluídos no estudo realizaram exame histopatológico. Foram revistos apenas os relatórios de biópsia, não tendo sido possível estabelecer critérios de diagnóstico histopatológico para a doença ou comparar a gravidade das lesões pela observação directa das lâminas. Seria importante que todos os animais apresentassem diagnóstico histológico de modo a dividi-los nos diferentes tipos de nefropatia e comparar a sintomatologia, resultados laboratoriais, tempo de evolução da doença e prognóstico.

O tempo de acompanhamento dos animais foi variável, com efeito, alguns deles foram reencaminhados para o médico veterinário assistente, o que condicionou a determinação do tempo de progressão da doença.

6 Conclusão

A doença renal crónica é uma doença que ocorre mais frequentemente em cães adultos e idosos. Com esta dissertação pretendeu-se caracterizar clinicamente a doença renal crónica primária em cães com idade inferior a cinco anos. É importante a identificação precisa do tipo de nefropatia juvenil em determinada raça, de modo a compreender-se a fisiopatologia da doença e a identificar o carácter congénito, familiar ou hereditário. A compreensão destas situações permite o afastamento de determinado animal da reprodução, o desenvolvimento de marcadores genéticos que permitam identificar indivíduos portadores da doença e o desenvolvimento de um tratamento eficaz mais precoce e específico. A identificação de indivíduos portadores da doença permitirá também, que estes sirvam como modelos para a compreensão do modo de transmissão de doenças hereditárias em animais e em humanos, como acontece com *Samoyedos* e *Cocker Spaniels* com a glomerulonefropatia hereditária ligada ao cromossoma X.

Este estudo permitiu identificar as raças mais frequentemente consultadas no CHEV, o que possibilita a eventual realização de futuros estudos prospectivos que permitam obter uma melhor compreensão da doença no que diz respeito ao modo de transmissão e às características fisiopatológicas da doença renal juvenil. Foi possível também analisar as principais características clínicas, laboratoriais, ecográficas e histológicas destes animais e compará-las com a literatura existente. O reconhecimento do tipo de nefropatia está dependente da caracterização histológica precoce destas doenças, que permite identificar as alterações primárias características da doença.

Considera-se interessante, que estudos futuros pudessem ter um desenho longitudinal e familiar e que incidissem sobre raças específicas, de modo a, determinar uma eventual predisposição racial e familiar para um determinado tipo de nefropatia.

Bibliografia

- Abraham, L. A., Beck, C., & Slocombe, R. F. (2003). Renal dysplasia and urinary tract infection in a bull mastiff puppy. *Australian Veterinary Journal*, 81(6), 336-339.
- Adin, C. A. (2008). Renal Transplantation. In J. D. Bonagura & D. C. Twedt (Eds.), *Kirk's current veterinary therapy XIV* (14th ed., pp. 901-906). St Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Archer, J. (2005). Urine analysis. In E. Villiers & L. Blackwood (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline clinical pathology* (2nd ed., pp. 149-168). Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association.
- Block, G. A., Hulbert-Shearon, T. E., Levin, N. W., & Port, F. K. (1998). Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *American Journal of Kidney Diseases*, 31(4), 607-617.
- Bowles, M. H., & Mosier, D. A. (1992). Renal amyloidosis in a family of Beagles. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 201(4), 569-574.
- Brown, C. A., Crowell, W. A., Brown, S. A., Barsanti, J. A., & Finco, D. R. (1990). Suspected familial renal disease in Chow Chows. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 196(8), 1279-1284.
- Brown, S. A. (2007). Management of chronic kidney disease. In J. Elliott & G. F. Grauer (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology* (2nd ed., pp. 223-230). Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association.
- Brown, S. A., Atkins, C., Bagley, R., Carr, A., Cowgill, L. D., Davidson, M., et al. (2007). Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats: ACVIM consensus statement. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(3), 542-558.
- Casal, M. L., Dambach, D. M., Meister, T., Jezyk, P. F., Patterson, D. F., & Henthorn, P. S. (2004). Familial Glomerulonephropathy in the bullmastiff. *Veterinary Pathology*, 41(4), 319-325.
- Chandler, M. L., Elwood, C., Murphy, K. F., Gajanayake, I., & Syme, H. M. (2007). Juvenile nephropathy in 37 boxer dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 48(12), 690-694.
- Chew, D. J., DiBartola, S. P., Boyce, J. T., Hayes, H. M., & Brace, J. J. (1983). Juvenile renal disease in doberman pinscher dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 182(5), 481-485.
- Cook, S. M., Dean, D. F., Golden, D. L., Wilkinson, J. E., & Means, T. L. (1993). Renal failure attributable to atrophic glomerulopathy in four related Rottweilers. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202(1), 107-109.

- Cork, L. C., Morris, J. M., Olson, J. L., Krakowka, S., Swift, A. J., & Winkelstein, J. A. (1990). Membranoproliferative glomerulonephritis in dogs with a genetically determined deficiency of the third component of complement. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 60(3), 455-470.
- Cortadellas, O., Palacio, M. J. F. d., Talavera, J., & Bayón, A. (2010). Calcium and phosphorus homeostasis in dogs with spontaneous chronic kidney disease at different stages of severity. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(1), 73-79.
- Cowgill, L. D., James, K. M., Levy, J. K., Browne, J. K., Miller, A., Lobingier, R. T., et al. (1998). Use of recombinant human erythropoietin for management of anemia in dogs and cats with renal failure. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212(4), 521-528.
- Cox, M. L., Lees, G. E., Kashtan, C. E., & Murphy, K. E. (2003). Genetic cause of X-linked Alport syndrome in a family of domestic dogs. *Mammalian Genome*, 14(6), 396-403.
- Davidson, A. G., Bell, R. J., Lees, G. E., Kashtan, C. E., Davidson, G. S., & Murphy, K. E. (2007). Genetic cause of autosomal recessive hereditary nephropathy in the english cocker spaniel. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(3), 394-401.
- DiBartola, S. P. (2010). Clinical approach and laboratory evaluation of renal disease. In E. F. Stephen Ettinger (Ed.), *Textbook of veterinary internal medicine* (7th ed., Vol. 2, pp. 1955-1969). St Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- DiBartola, S. P., Chew, D. J., & Boyce, J. T. (1983). Juvenile renal disease in related standard Poodles. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 183(6), 693-696.
- Dillon, M. J., & Goonasekera, C. D. A. (1998). Reflux Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 9(12), 2377-2383.
- Dyce, K. M., Sack, W. O., & Wensing, J. G. (2010). *Textbook of veterinary anatomy* (4th ed.). St Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Elliott, J. (2007). Staging chronic kidney disease. In J. Elliott & G. F. Grauer (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology* (2nd ed., pp. 159-166). Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association.
- Elliott, J., Syme, H. M., Reubens, E., & Markwell, P. J. (2003). Assessment of acid-base status of cats with naturally occurring chronic renal failure. *Journal of Small Animal Practice*, 44(2), 65-70.
- Elliott, J., & Watson, A. (2010). Overview of the IRIS staging system for CKD. *IRIS international renal interest society*, 2010, from <http://www.iris-kidney.com/education/en/education06.shtml#>
- Elliott, J., & Watson, A. D. J. (2008). Chronic kidney disease: staging and management. In J. D. Bonagura & D. C. Twedt (Eds.), *Kirk's current veterinary therapy XIV* (14th ed., pp. 883-892). St Louis, Missouri: Saunders Elsevier.

- Estrada, M., Lagadic, M., & Mialot, M. (1990). La dysplasie rénale chez le chien. *Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie*, 25(4), 413-418.
- Finco, D. R. (1995). Congenital, inherited and familial renal diseases. In C. A. Osborne & D. R. Finco (Eds.), *Canine and feline nephrology and urology* (1 ed.): Lippincott Williams & Wilkins.
- Finco, D. R. (2004). Association of systemic hypertension with renal injury in dogs with induced renal failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(3), 289-294.
- Finco, D. R., Brown, S. A., Crowell, W. A., & Barsanti, J. A. (1991). Exogenous creatinine clearance as a measure of glomerular filtration rate in dogs with reduced renal mass. *American Journal of Veterinary Research*, 52(7), 1029-1032.
- Finco, D. R., Brown, S. A., Crowell, W. A., Hoenig, M. E., Ferguson, D. C., Brown, C. A., et al. (1997). Effects of parathyroidectomy in induced renal failure in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 58(2), 188-195.
- Flaherty, D., & Blackwood, L. (2005). Blood gas analysis and acid-base disorders. In E. Villiers & L. Blackwood (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline clinical pathology* (2nd ed., pp. 135-148). Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association.
- Gleadhill, A. (1997). Juvenile nephropathies in dogs and cats. *In Practice*, 19(5), 270 - 277.
- Gough, A. (2007). *Differential diagnosis in small animal medicine* (1st ed.). Oxford, United Kingdom: Blackwell Publishing.
- Grauer, G. F. (2001). How is proteinuria detected? *IRIS international renal interest society* Retrieved 7/17/10, 2010, from <http://www.iris-kidney.com/education/en/education03.shtml#>
- Grauer, G. F. (2008). Proteinuria: Implications for management. In J. D. Bonagura & D. C. Twedt (Eds.), *Kirk's current veterinary therapy XIV* (14th ed., pp. 860-863). St Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Greco, D. S. (2001). Congenital and inherited renal disease of small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 31(2), 393-399.
- Grodecki, K. M., Gains, M. J., Baumal, R., Osmond, D. H., Cotter, B., Valli, V. E., et al. (1997). Treatment of X-linked hereditary nephritis in samoyed dogs with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor. *Journal of Comparative Pathology*, 117(3), 209-225.
- Heiene, R., & Lefebvre, H. P. (2007). Assesment of renal function. In J. Elliott & G. F. Grauer (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology* (2nd ed., pp. 117-125). Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association.

- Hood, J. C., Dowling, J., Bertram, J. F., Young, R. J., Huxtable, C., Robinson, W., et al. (2002). Correlation of histopathological features and renal impairment in autosomal dominant Alport syndrome in Bull terriers. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17(11), 1897-1908.
- Hood, J. C., Huxtable, C., Naito, I., Smith, C., Sinclair, R., & Savige, J. (2002). A novel model of autosomal dominant Alport syndrome in Dalmatian dogs. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17(12), 2094-2098.
- Hood, J. C., Robinson, W. F., Huxtable, C. R., Bradley, J. S., Sutherland, R. J., & Thomas, M. A. (1990). Hereditary nephritis in the Bull terrier: evidence for inheritance by an autosomal dominant gene. *The Veterinary Record*, 126(18), 456-459.
- Hood, J. C., Savige, J., Seymour, A. E., Dowling, J., Martinello, P., Colville, D., et al. (2000). Ultrastructural appearance of renal and other basement membranes in the Bull terrier model of autosomal dominant hereditary nephritis. *American Journal of Kidney Diseases*, 36(2), 378-391.
- Hoppe, A., & Karlstam, E. (2000). Renal dysplasia in boxers and finnish harriers. *Journal of Small Animal Practice*, 41(19), 422-426.
- Hoppe, A., Swenson, L., Jönsson, L., & Hedhammar, A. (1990). Progressive nephropathy due to renal dysplasia in shih tzu dogs in Sweden: A clinical pathological and genetic study. *Journal of Small Animal Practice*, 31(2), 83-91.
- Hoskins, J. D. (2004). *Pediatric Renal Disease*. Paper presented at the Western Veterinary Conference, Las Vegas, Nevada.
- Hoskins, J. D. (2008). *Emergency in neonatology*. Paper presented at the International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians, Rimini, Italy.
- Jacob, F., Polzin, D. J., Osborne, C. A., Neaton, J. D., Kirk, C. A., & Allen, T. A. (2005). Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 226(3), 393-400.
- Jansen, B., Thorner, P., Baumal, R., Valli, V., Maxie, M. G., & Singh, A. (1986). Samoyed hereditary glomerulopathy (SHG). Evolution of splitting of glomerular capillary basement membranes. *American Journal of Pathology*, 125(3), 536-545.
- Jansen, B., Thorner, P., Singh, A., Patterson, J. M., Lumsden, J. H., Valli, V., et al. (1984). Animal model of human disease: hereditary nephritis in samoyed dogs. *American Journal of Pathology*, 116(1), 175-178.
- Janthur, M., & Lüerssen, D. (2000). Kidneys and ureters. In C. P. Nautrup & R. Tobias (Eds.), *An atlas and textbook of diagnostic ultrasonography of the dog and cat* (1st ed., pp. 210-227). London, England: Manson Publishing.

- Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (2005). *Basic Histology* (11th ed.). New York: McGraw-Hill.
- Kerlin, R. L., & Winkle, T. J. V. (1995). Renal Dysplasia in Golden Retrievers. *Veterinary Pathology*, 32(3), 327-329.
- Koeman, J. P., Biewenga, W. J., & Gruys, E. (1994). Proteinuria associated with glomerulosclerosis and glomerular collagen formation in three Newfoundland dog littermates. *Veterinary Pathology*, 31(2), 188-193.
- Kogita, M. M., Lustoza, M. D., Notomi, M. K., Wirthl, V. A. B. F., Mirandola, R. M. S., & Hagiwara, M. K. (2006). Serum ionized calcium in dogs with chronic renal failure and metabolic acidosis. *Veterinary Clinical Pathology*, 35(4), 441-445.
- Kolbjørnsen, Ø., Heggelund, M., & Hansen, J. H. (2008). End-stage kidney disease probably due to reflux nephropathy with segmental hipoplasia (ask-upmark kidney) in young boxer dogs in Norway. A retrospective study. *Veterinary Pathology*, 45(4), 467-474.
- Krook, L. (1957). The pathology of renal cortical hypoplasia in the dog. *Nordisk Veterinær Medicin*, 9, 161-176.
- Kruger, J. M., Osborne, C. A., Lulich, J. P., Polzin, D. P., & Fitzgerald, S. D. (1995). The urinary system. In J. D. Hoskins (Ed.), *Veterinary Pediatrics* (2nd ed., pp. 399-426). Philadelphia: W.B. Saunders company.
- Langston, C. (2010). Acute Uremia. In S. Ettinger & E. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (7th ed., Vol. 2, pp. 1969-1985). St Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Langston, C., & Aronson, L. R. (2010). Renal Transplantation. In E. F. Stephen Ettinger (Ed.), *Textbook of veterinary internal medicine* (7th ed., Vol. 2, pp. 1985-1990). St Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Lavoué, R., Lugt, J. J. v. d., Day, M. J., Georges, M., Busoni, V., Merveille, A. C., et al. (2010). Progressive juvenile glomerulonephropathy in 16 related french mastiff (bordeaux) dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(2), 314-322.
- Lees, G. E. (1996). Congenital Renal Diseases. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 26(6), 1379-1399.
- Lees, G. E. (2004). Early diagnosis of renal disease and renal failure. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 34(4), 867-885.
- Lees, G. E. (2007). Juvenile and familial nephropathies. In J. Elliott & G. F. Grauer (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology* (2nd ed., pp. 79-86). Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association.

- Lees, G. E. (2010). Familial renal disease in dogs. In E. F. Stephen Ettinger (Ed.), *Textbook of veterinary internal medicine* (7th ed., Vol. 2, pp. 2058-2062). St Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Lees, G. E., Brown, S. A., Elliott, J., Grauer, G. F., & Vaden, S. L. (2005). Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM forum consensus statement (small animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *19*(3), 337-385.
- Lees, G. E., Helman, G., Kashtan, C. E., Michael, A. F., Homco, L. D., Millichamp, N. J., et al. (1999). New form of X-linked dominant hereditary nephritis in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, *60*(3), 373-383.
- Lees, G. E., Helman, R. G., Kashtan, C. E., Michael, A. F., Homco, L. D., Millichamp, N. J., et al. (1998). A model of autosomal recessive alport syndrome in english cocker spaniel dogs. *Kidney International*, *54*(3), 706-719.
- Lees, G. E., Wilson, P. D., Helman, R. G., Homco, L. D., & Frey, M. S. (1997). Glomerular ultrastructural findings similar to hereditary nephritis in 4 english cocker spaniels. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *11*(2), 80-85.
- Lefebvre, H. P., & Watson, D. (2001). Plasma creatinine in dogs: try to avoid major misinterpretations. *IRIS international renal interest society* Retrieved 7/17/10, 2010, from <http://www.iris-kidney.com/education/en/education01.shtml>
- Littman, M. P., Dambach, D. M., Vaden, S. L., & Giger, U. (2000). Familial protein-losing enteropathy and protein-losing nephropathy in soft-coated wheaten terriers: 222 cases (1983-1997). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *14*(1), 68-80.
- Lobetti, R. G., Pearson, J., & Jimenez, M. (1996). Renal dysplasia in a rhodesian ridgeback dog. *Journal of Small Animal Practice*, *36*(11), 552-555.
- Lyon, S. D., Sanderson, M. W., Vaden, S. L., Lappin, M. R., Jensen, W. A., & Grauer, G. F. (2010). Comparison of urine dipstick, sulfosalicylic acid, urine protein-to-creatinine ratio, and species-specific ELISA methods for detection of albumin in urine samples of cats and dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *236*(8), 874-879.
- Maddison, J., & Syme, H. (2010). Chronic kidney disease in dogs and cats: pathophysiology and diagnosis. *Irish Veterinary Journal*, *63*(1), 45-50.
- Mason, N. J., & Day, M. J. (1996). Renal amyloidosis in related English foxhounds. *Journal of Small Animal Practice*, *37*(6), 255-260.
- Maxie, M. G., & Newman, S. J. (2007). The urinary system. In M. G. Maxie (Ed.), *Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of domestic animals* (5th ed., Vol. 2, pp. 425-442). London, United Kingdom: Academic Press.

- McAloose, D., Casal, M. L., Patterson, D. F., & Dambach, D. M. (1998). Polycystic kidney and liver disease in two related West highland white terrier litters. *Veterinary Pathology*, *35*(1), 77-81.
- McGeady, T. A., Quinn, P. J., Fitzpatrick, E. S., & Ryan, M. T. (2006). *Veterinary Embriology* (1st ed.). Oxford: Blackwell Publishing.
- McKay, L. M., Seguin, M. A., Ritchey, J. W., & Levy, J. K. (2004). Juvenile nephropathy in two related pembroke welsh corgi puppies. *Journal of Small Animal Practice*, *45*(11), 568-571.
- McKenna, S. C., & Carpenter, J. L. (1980). Polycystic disease of the kidney and liver in the Cairn terrier. *Veterinary Pathology*, *17*(4), 436-442.
- Minkus, G., Breuer, W., Wanke, R., Reusch, C., Leuterer, G., Brem, G., et al. (1994). Familial Nephropathy in Bernese Mountain Dogs. *Veterinary Pathology*, *31*(4), 421-428.
- Moore, F. M., & Thornton, G. W. (1983). Telangiectasia of Pembroke welsh corgi dogs. *Veterinary Pathology*, *20*(2), 203-208.
- Morais, H. S. A. d., DiBartola, S. P., & Chew, D. J. (1996). Juvenile renal disease in Golden Retrievers: 12 cases (1984-1994). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *209*(4), 792-796.
- Morita, T., Michimae, Y., Sawada, M., Uemura, T., Araki, Y., Haruna, A., et al. (2005). Renal dysplasia with unilateral renal agenesis in a dog. *Journal of Comparative Pathology*, *133*(1), 64-67.
- Morton, L. D., Sanecki, R. K., Gordon, D. E., Sopiartz, R. L., Bell, J. S., & Sakas, P. S. (1990). Juvenile renal disease in Miniature schnauzer dogs. *Veterinary Pathology*, *27*(6), 455-458.
- Nash, A. S., Kelly, D. F., & Gaskell, C. J. (1984). Progressive renal disease in Soft-coated wheaten terriers: possible familial nephropathy. *Journal of Small Animal Practice*, *25*(8), 479-487.
- Noonan, C. H. B., & Kay, J. M. (1990). Prevalence and geographic distribution of Fanconi syndrome in Basenjis in the United States. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *197*(3), 345-349.
- Nyland, T. G., Matton, J. S., Herrgensell, E. J., & Wisner, E. R. (2002). Urinary tract. In T. G. Nyland & J. S. Matton (Eds.), *Small animal diagnostic ultrasound* (2nd ed., pp. 158-195). Philadelphia: Saunders Elsevier.
- O'Brien, T. D., Osborne, C. A., Yano, B. L., & Barnes, D. M. (1982). Clinicopathologic manifestations of progressive renal disease in Lhasa Apso and Shih Tzu dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *180*(6), 658-664.

- O'Leary, C. A., Mackay, B. M., Malik, R., Edmondston, J. E., Robison, W. F., & Huxtable, C. R. (1999). Polycystic kidney disease in Bull terriers: an autosomal dominant inherited disorder. *Australian Veterinary Journal*, 177(6), 361-366.
- Peeters, D., Clercx, C., Michiels, L., Desmecht, D., Snaps, F., Henroteaux, M., et al. (2000). Juvenile nephropathy in a Boxer, a Rottweiler, a Collie and a Irish Wolfhound. *Australian Veterinary Journal*, 78(3), 162-165.
- Picut, C. A., & Lewis, R. M. (1987a). Comparative pathology of canine hereditary nephroathies: an interpretive review. *Veterinary Research Communications*, 11(6), 561-581.
- Picut, C. A., & Lewis, R. M. (1987b). Microscopic features of canine renal dysplasia. *Veterinary Pathology*, 24(2), 156-163.
- Polzin, D. J. (2010). Chronic Kidney Disease. In S. Ettinger & E. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (7th ed., Vol. 2, pp. 1990-2021). St Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Polzin, D. J., Osborne, C. A., & Ross, L. A. (2008). Evidence-based management of chronic kidney disease. In J. D. Bonagura & D. C. Twedt (Eds.), *Kirk's current veterinary therapy XIV* (14th ed., pp. 872-878). St Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Polzin, D. J., Ross, S., & Osborne, C. A. (2008). Calcitriol. In J. D. Bonagura & D. C. Twedt (Eds.), *Kirk's current veterinary therapy XIV* (14th ed., pp. 892-895). St Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Pressler, B., & Bartges, J. W. (2010). Urinary tract infections. In E. F. Stephen Ettinger (Ed.), *Textbook of veterinary internal medicine* (7th ed., Vol. 2, pp. 2036-2047). St Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Reusch, C., Hoerauf, A., Lechner, J., Kirsch, M., Leuterer, G., Minkus, G., et al. (1994). A new familial glomerulonephropathy in Bernese mountain dogs. *The Veterinary Record*, 134(16), 411-415.
- Rha, J.-Y., Labato, M. A., Ross, L. A., Breitschwerdt, E., & Alroy, J. (2000). Familial glomerulonephropathy in a litter of beagles. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 216(1), 46-50.
- Rivas, A. L., Tintle, L., Meyers-Wallen, V., Scarlett, J. M., Tassell, C. P. v., & Quimby, F. W. (1993). Inheritance of renal amyloidosis in chinese Shar-pei dogs. *Journal of Heredity*, 84(6), 438-442.
- Robinson, W. F., Shaw, S. E., Stanley, B., Huxtable, C. R., Watson, A. D. J., Friend, S. E., et al. (1989). Chronic renal disease in bull terriers. *Australian Veterinary Journal*, 66(7), 193-195.
- Roels, S., Bosschere, H. D., & Vanopdenbosch, E. (2005). Juvenile nephropathy in a 2-year-old boxer with myocardial lesions. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 74, 233-237.

- Roels, S., Schoofs, S., & Ducatelle, R. (1997). Juvenile nephropathy in a Weimaraner dog. *Journal of Small Animal Practice*, 38(3), 115-118.
- Sanderson, S. L. (2008). Measuring glomerular filtration rate: practical use of clearance tests. In J. D. Bonagura & D. C. Twedt (Eds.), *Kirk's current veterinary therapy XIV* (14th ed., pp. 868-871). St Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Schenck, P. A., & Chew, D. J. (2003). Determination of calcium fractionation in dogs with chronic renal failure. *American Journal of Veterinary Research*, 64(9), 1181-1184.
- Schulze, C., Meyer, H. P., Blok, A. L., Schipper, K., & van den Ingh, T. S. (1998). Renal dysplasia in three young adult Dutch kooiker dogs. *Veterinary Quarterly*, 20(4), 146-148.
- Senior, D. F. (2007). Management of urinary tract infections. In J. Elliott & G. F. Grauer (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology* (2nd ed., pp. 282-289). Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association.
- Skelly, B., & Mellanby, R. (2005). Electrolyte imbalances. In E. Villiers & L. Blackwood (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline clinical pathology* (2nd ed., pp. 113-134). Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association.
- Squires, R. A. (2005). Laboratory evaluation of renal disorders. In E. Villiers & L. Blackwood (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline clinical pathology* (2nd ed., pp. 169-183). Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association.
- Squires, R. A. (2007). Uraemia. In J. Elliott & G. F. Grauer (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology* (2nd ed., pp. 54-68). Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association.
- Vaden, S. (2004). *Familial renal disease in dogs and cats: current classification and pathology*. Paper presented at the Congress of the European College of Veterinary Internal Medicine, Barcelona.
- Vaden, S. (2010a). *Effective management of familial renal diseases in dogs and cats (Part 1 - 2)*. Paper presented at the International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians, Rimini, Italy.
- Vaden, S. (2010b). *Familial renal diseases of dogs and cats (Part 1 - 2)*. Paper presented at the International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians, Rimini, Italy.
- Vaden, S. (2010c). Glomerular diseases. In E. F. Stephen Ettinger (Ed.), *Textbook of veterinary internal medicine* (7th ed., Vol. 2, pp. 2021-2036). St Louis, Missouri: Saunders Elsevier.

- Vaden, S., Hammerberg, B., Davenport, D. J., Orton, S. M., Trogdon, M. M., Melgarejo, L. T., et al. (2000). Food hypersensitivity reactions in Soft Coated Wheaten Terriers with protein-losing enteropathy or protein-losing nephropathy or both: gastroscopic food sensitivity testing, dietary provocation, and fecal immunoglobulin E. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(1), 60-67.
- Vail, D. M., Allen, T. A., & Weiser, G. (1986). Applicability of leukocyte test strip in detection of canine pyuria. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 189(11), 1451-1453.
- Verlander, J. W. (2002). Renal physiology. In J. G. Cunningham (Ed.), *Textbook of veterinary physiology* (3rd ed., pp. 430-466). Philadelphia, Pennsylvania: W. B. Saunders Company.
- Vilafranca, M., & Ferrer, L. (1994). Juvenile nephropathy in Alaskan malamute littermates. *Veterinary Pathology*, 31(3), 375-377.
- Vonderen, I. K. v., Kooistra, H. S., & Rijnberk, A. (1997). Intra- and interindividual variation in urine osmolality and urine specific gravity in healthy pet dogs of various ages. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11(1), 30-35.
- Wamsley, H., & Alleman, R. (2007). Complete urinalysis. In J. Elliott & G. F. Grauer (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology* (2nd ed., pp. 87-116). Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association.
- Watson, A. D. J. (2007). Dysuria and haematuria. In J. Elliott & G. F. Grauer (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology* (2nd ed., pp. 1-7). Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association.
- Watson, A. D. J., & Lefebvre, H. P. (2010). Using urine specific gravity. *IRIS international renal interest society* Retrieved 7/17/10, 2010, from <http://www.iris-kidney.com/education/en/education05.shtml>
- Watson, A. D. J., Lefebvre, H. P., Concordet, D., Laroute, V., Ferré, J.-P., Braun, J. P., et al. (2002). Plasma exogenous creatinine clearance test in dogs: comparison with other methods and proposed limited sampling strategy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16(1), 22-33.
- Wisner, E. R. (2009). *Developmental urinary and vascular disorders of the dog and cat*. Paper presented at the International congress of the italian association of companion animal veterinarians, Rimini, Italy.
- Yearley, J. H., Hancock, D. D., & Mealey, K. L. (2004). Survival time, lifespan, and quality of life in dogs with idiopathic Fanconi syndrome. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 225(1), 337-383.

Apêndices

Lista de Apêndices

Apêndice 1 - Casuística referente ao estágio no Centre Hospitalier Vétérinaire na École Nationale Vétérinaire de Lyon

Apêndice 2 - Casuística referente ao estágio no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária

Apêndice 3 – Base de Dados Nefropatia Juvenil

Apêndice 4 – Sobrevivência calculada através do *software* informático SPSS

Apêndice 1 - Casuística referente ao estágio no Centre Hospitalier Vétérinaire na École Nationale Vétérinaire de Lyon

1.1 Rotação de medicina Interna

1.1.1 Consulta de Especialidade de Medicina Interna

Espécie	Área Médica	Entidade Clínica	Nº de casos	
Cão	Gastrenterologia	Colite histiocitária	1	
		Megaesófago	2	
		Gastrenterite por indiscrição alimentar	1	
		Doença intestinal inflamatória crónica	3	
		Giardíase	2	
		Alergia alimentar	2	
		Insuficiência pancreática exócrina	1	
		Angiostrongilose	1	
		Linfangiectasia	1	
		Hepatite crónica	1	
		Neoplasia intestinal	1	
		Hérnia diafragmática	1	
		Neoplasia oral	1	
		Linfoma intestinal	1	
		Carcinoma hepático	1	
		Shunt porto-sistémico	1	
	Leiomiossarcoma gástrico	1		
	Pneumologia	Pneumonia eosinofílica do Husky Siberiano	1	
		Aspergilose	3	
		Colapso traqueal	1	
		Bronquite crónica	1	
	Nefrologia/ Urologia	Doença renal crónica	3	
		Displasia Renal	1	
		Mioglobínúria de esforço	1	
	Endocrinologia	Hipoadrenocorticismo	1	
		Hiperadrenocorticismo	2	
Reprodução e Obstetrícia	Piómtra	1		
	Cardiologia	Doença degenerativa da válvula mitral	1	
Gato	Infecçiology	Erliquiose	1	
	Pneumologia	Bronquite crónica	2	
		Neoplasia pulmonar	1	
	Nefrologia/ Urologia	Insuficiência renal aguda	1	
		Insuficiência renal crónica	2	
	Endocrinologia	Diabetes mellitus	2	
	Gastrenterologia	Pancreatite crónica	2	
		Parasitismo intestinal	1	
	Infecçiology	FeLV	1	
		PIF	1	
	Oncologia	Linfoma	1	
	Total de casos			53

1.1.2 Endoscopia

Espécie	Procedimento	Nº de casos
Cão	Endoscopia digestiva alta	2
	Endoscopia digestiva baixa	7
	Rinoscopia	2
	Lavagem bronco-alveolar	1
	Stent traqueal	1
Total de Casos		13

1.2 Rotação de Medicina de Especialidades

1.2.1 Cardiologia

Espécie	Entidade Clínica	Nº de casos
Cão	Estenose da válvula pulmonar	2
	Estenose da válvula aórtica	1
	Broncopneumonia	1
	Doença degenerativa da válvula mitral	3
	Angiostrongilose	1
	Tetralogia de Fallot	1
Gato	Cardiomiopatia hipertrófica	5
	Doença degenerativa da válvula mitral	1
Total de Casos		15

1.2.2 Comportamento

Espécie	Entidade Clínica	Nº de casos
Cão	Ansiedade de separação	1
	Agressividade intra-específica	2
	Agressividade inter-específica	4
	Hiperactividade	1
	Picacismo	1
Total de Casos		9

1.2.3 Dermatologia

Espécie	Entidade Clínica	Nº de casos
Cão	DAPP	7
	Dermatite atópica	3
	Otite	5
	Dermatite a malassezia	2
	Demodecicose	2
	Piodermite por estafilococos	1
	Pododermatite interdigital eritematosa	1
	Leishmaniose	1
	Piodermite mucocutânea	1
	Gato	Dermatofitose
	Adenocarcinoma das glândulas ceruminosas	1
	Complexo eosinofílico felino	2
Total de casos		28

1.2.4 Oftalmologia

Espécie	Entidade Clínica	Nº de casos
Cão	Esclerose do cristalino	1
	Queratite crónica	2
	Prolapso da glândula de Harden	2
	Catarata bilateral	2
Total de casos		7

1.2.5 Oncologia

Espécie	Entidade Clínica	Nº de casos
Cão	Mastocitoma	2
	Linfoma de células T	1
	Adenocarcinoma hepático	2
	Carcinoma epidermóide gengival	1
	Linfoma intestinal	2
	Carcinoma das células de transição da bexiga	1
	Gato	Neoplasia nasal
	Fibrossarcoma	3
Total de casos		13

1.2.6 Neurologia

Espécie	Entidade Clínica	Nº de Casos
Cão	Neoplasia do córtex cerebral	5
	Hidrocefalia	1
	Epilepsia essencial	4
	Encefalopatia hepática	1
	Embolia fibrocartilágnea	2
	Meningioma	2
	Esgana	1
	Meningoencefalite granulomatosa	1
	Hérnia discal	3
	Polimiosite imunomediada	2
	Discoespondilite	1
	Polirradiculoneurite	1
	Neoplasia do plexo braquial	1
	Gato	Meningioma
Hérnia discal		1
Total de casos		27

1.2.6.1 Potenciais Auditivos Evocados

Espécie	Entidade Clínica	Nº de casos
Cão	Neurinoma do nervo acústico	1
	Exame sem alterações	8
	Surdez unilateral	2
	Surdez bilateral	1
Total de casos		12

1.2.6.2 Electromiogramas

Espécie	Entidade Clínica	Nº de casos
Cão	Paralisia Laríngea	3
	Polirradiculoneuropatia	2
	Exame sem alterações	1
	Lesão do nervo femoral	1
Total de casos		7

1.2.6.3 Ressonância Magnética

Espécie	Entidade Clínica	Nº de casos
Cão	Neoplasia do córtex cerebral	4
	Hérnia discal toraco-lombar	2
	Embolia fibrocartilágnea	1
	Meningioma	1
Gato	Meningioma	1
	Hérnia discal toraco-lombar	1
Total de casos		10

1.2.7 Nutrição

Espécie	Entidade Clínica	Nº de casos
Cão	Obesidade	4
Gato	Obesidade	2
Total de casos		6

1.3 Estágio de Imagiologia

1.3.1 Radiologia Convencional

Espécie	Suspeita clínica/ dados imagiológicos	Nº de casos
Cão	Torção de estômago	2
	Displasia do cotovelo	2
	Osteocondroma sinovial	1
	Luxação da patela	2
	Megaesófago	2
	Discoespondilite	2
	Displasia da anca	2
	Fractura da bacia	1
	Neoplasia do pulmão	1
	Corpo estranho intestinal	2
	Cálculos vesicais	2
	Insuficiência cardíaca congestiva	1
	Neoplasia intestinal	1
	Neoplasia esplénica	1
Gato	Fractura femoral Salter-Harrys IV	1
	Edema pulmonar cardiogénico	1
	Derrame pleural	2
	Cardiomiopatia hipertrófica	1
	Pneumotórax	1
	Cálculos vesicais	3
Total de casos		31

1.3.2 Ecografia

Espécie	Suspeita clínica/ sinais ecográficos	Nº de Casos
Cão	Esplenomegália	2
	Neoplasia hepática	1
	Corpo estranho intestinal	1
	Piometra	1
	IRC	1
	Derrame abdominal	1
	Hepatite crónica	1
	Hiperadrenocorticismo	1
	Pancreatite aguda	1
	Carcinoma hepático	1
	Gato	Neoplasia intestinal
Linfoma		2
IRC		2
PIF		2
Pancreatite crónica		2
Total de casos		20

1.4 Estágio de Cirurgia

1.4.1 Consultas de Cirurgia

Espécie	Entidade Clínica	Nº de casos
Cão	Fractura da bacia	1
	Hérnia discal	1
	Fractura vertebral	1
	Luxação da patela	1
	Mastocitoma	1
	Displasia da anca	2
	Ruptura do ligamento cruzado cranial	2
	Ferida por mordedura	1
Total de casos		10

1.4.2 Bloco de Cirurgia

Espécie	Cirurgia	Nº de casos
Cão	Destartarização	2
	Herniorrafia perineal	1
	Exérese de tumor perineal	1
	Resolução de shunt porto-sistémico	1
	Amputação de membro torácico	1
	Osteossíntese de mandíbula	1
	Redução de luxação da patela	1
	Redução de ruptura de ligamento cruzado cranial	2
	Estabilização atlanto-axial	1
	Corpectomia	1
	Osteotomia de nivelamento do <i>plateau</i> tibial	1
	Osteotomia tripla da bacia	1
	Gato	Destartarização
Resolução de hérnia diafragmática		1
Enterectomia e biópsia intestinal		1
Total de casos		17

1.5 Rotação SIAMU (Soins Intensifs Anesthésie et Médecine d'Urgence)

Espécie	Área Clínica	Entidade Clínica	Nº de casos	
Cão	Gastroenterologia	Corpo estranho intestinal	2	
		Torção de estômago	1	
		Megaesófago	1	
		Gastroenterite de causa alimentar	1	
		Pancreatite	1	
		Corpo estranho na cavidade oral	1	
	Nefrologia/ Urologia	IRC	3	
		Pielonefrite	1	
	Pneumologia	Paralisia laríngea	2	
		Traqueobronquite	1	
	Cardiologia	Edema pulmonar cardiogénico	1	
	Endocrinologia	Diabetes cetoacidótica	2	
	Reprodução/ Obstetrícia	Piómetra	1	
	Ortopedia	Hérnia discal	2	
		Displasia da anca	1	
		Fractura cominutiva do fémur	1	
	Traumatologia	Politraumatizado	2	
		Lacerações localizadas/ generalizadas	3	
		Embolia fibrocartilágnea	1	
	Neurologia	Parvovirose	1	
	Infeciologia	Mastocitoma	1	
	Oncologia	Recuperação pós-operatória	7	
	Gato	Gastroenterologia	Complexo colangite-colangiohepatite	2
			Corpo estranho linear	1
		Nefrologia/ Urologia	FLUTD	4
			Bronquite crónica	1
		Pneumologia	Derrame pleural	1
Pneumotorax			1	
Politraumatizado			3	
Neurologia		Encefalomielite	1	
Infeciologia		Coriza	2	
		PIF	2	
Oncologia		Linfoma	1	
		Leiomiossarcoma	1	
Cardiologia		Tromboembolismo aórtico	1	
Cuidados intensivos pós cirúrgicos		Pós-operatório	2	
Porquinho-da-índia		Estomatologia	Sobrecrescimento dentário	1
Total de Casos			61	

Apêndice 2 - Casuística referente ao estágio no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária

1. Serviço de Consultas Externas

Espécie	Área Clínica	Entidade Clínica	Nº Casos	
Cão	Gastroenterologia	Alergia alimentar	2	
		Megaesófago	3	
		Pancreatite aguda	1	
		Gastroenterite por corpo estranho	2	
	Nefrologia/ Urologia	Pneumologia	Urolitíase	3
			Pneumonia	2
			Bronquite crónica	1
	Cardiologia		Colapso da traqueia	1
			Insuficiência da válvula mitral	4
			Insuficiência cardíaca congestiva	3
			Bloqueio de ramo esquerdo	1
	Endocrinologia		Estenose aórtica	1
			Hiperadrenocorticismo	5
	Reprodução/Obstetrícia		Síndrome da sela turca vazia	1
			Diagnóstico de gravidez	2
			Piometra	6
			Criptorquidia	2
	Oftalmologia		Hiperplasia benigna da próstata	2
			Uveíte	1
	Dermatologia		Prolapso da glândula de Harden	2
			Otite	4
			Dermatite atópica	4
			Demodecicose	3
			Dermatite alérgica à picada de pulga	2
			Dermatite por malassezia	3
	Neurologia		Síndrome vestibular	1
			Epilepsia essencial	1
			Polirradiculoneuropatia	1
	Oncologia		Mastocitoma	3
			Neoplasia esplénica	4
			Neoplasia mamária	3
			Epúlida osteomatosa	1
			Osteossarcoma	3
			Carcinoma tubular maligno	1
	Infecciologia		Leptospirose	1
			Vacinação	16
			Leishmaniose	7
			Piroplasmose	3
	Imunologia		Miosite dos músculos mastigadores	1
	Hematologia		Intoxicação por dicumarínicos	1
	Ortopedia		Displasia da anca	3
			Síndrome de Calvé-Legg-Perthes	1
Displasia do cotovelo			2	
Luxação patelar			1	
Ruptura do ligamento cruzado cranial			1	
Fractura do fémur			1	
Hérnia discal			7	
Luxação atlanto-axial			1	
Discoespondilite			1	

1. Serviço de Consultas Externas (continuação)

Espécie	Área Clínica	Entidade Clínica	Nº Casos
Cão	Cirurgia	Otohematoma	3
		Hérnia abdominal	1
		Ferida na região labial	1
		Consulta pré-cirúrgica	5
		Consulta pós-cirúrgica	10
Gato	Gastrenterologia	Pancreatite crónica	3
		Nefrologia/Urologia	FLUTD
		IRC	8
	Dermatologia	Dermatofitose	2
	Endocrinologia	Diabetes mellitus	3
	Oncologia	Neoplasia do tronco cerebral	1
		Fibrossarcoma	3
	Infeciologia	Vacinação	12
		FeLV	2
		FIV	4
	Cardiologia	Tromboembolismo aórtico	1
	Cirurgia	Queimadura	1
		Consulta pré-cirúrgica	2
		Consulta pós-cirúrgica	6
	Papagaio		Hipocalcémia
Coelho	Ortopedia	Fractura da tíbia	1
		Estomatologia	Má oclusão dentária
Chinchila	Estomatologia	Má oclusão dentária	1
Periquito	Ortopedia	Fractura da tíbia	1
Total de casos			208

2. Serviço de Imagiologia

2.1. Radiologia Convencional

Espécie	Suspeita clínica / dados imagiológicos	Nº de casos	
Cão	Displasia da anca	20	
	Hérnia discal	5	
	Displasia do cotovelo	3	
	Litíase vesical	4	
	Insuficiência cardíaca congestiva	4	
	Colapso traqueal	2	
	Esófago redundante	2	
	Megaesófago	2	
	Fecaloma	2	
	Corpo estranho intestinal	2	
	Invaginação intestinal	1	
	Pneumonia	3	
	Torção gástrica	1	
	Metástases pulmonares	6	
	Gato	Hérnia diafragmática	1
		Derrame pleural	3
		Fractura de costelas	4
		Litíase vesical	6
Cardiomiopatia hipertrófica		2	
Bronquite crónica		3	
Coelho	Metástases pulmonares	3	
	Sobrecrescimento dentário	2	
Total de casos		81	

2.2. Ecografia

Espécie	Suspeita clínica/ sinais ecográficos	Nº Casos	
Cão	Gastrite crónica	2	
	Gastrenterite	4	
	Esplenomegália (Leishmaniose)	3	
	Neoplasia pericárdica	1	
	Pancreatite aguda	1	
	Neoplasia hepática	3	
	Neoplasia esplénica	4	
	Hidrocefalia	1	
	Metástases de neoplasia primária em local desconhecido	3	
	Hepatite crónica	2	
	Insuficiência válvula tricúspide	1	
	Neoplasia da parede vesical	1	
	Hiperadrenocorticism	3	
	Distócia	1	
	Corpo estranho intestinal	2	
	Ascite	3	
	Doença inflamatória intestinal crónica	3	
	Hérnia abdominal	1	
	Derrame torácico	1	
	Tumor tubular maligno do rim	1	
	Piómetra	3	
	Hidronefrose	1	
	Testículo ectópico	2	
	Litíase vesical	2	
	Insuficiência da válvula mitral	2	
	Diagnóstico de gravidez	2	
	Hipoadrenocorticism	1	
	Neoplasia do ovário	1	
	Neoplasia da próstata	1	
	Gato	FLUTD	6
		Hematoma vesical	1
		Cardiomiopatia hipertrófica	1
Neoplasia intestinal		1	
IRC		7	
Linfoma		4	
Gastrite crónica		1	
Gastrenterite		1	
IRA		1	
Pancreatite crónica		3	
Litíase vesical	4		
Total de casos	86		

2.2.1 Biópsias eco-guiadas

Espécie	Suspeição clínica	Nº Casos
Cão	Neoplasia hepática	2
Total de casos		2

2.3. Tomografia axial computadorizada

Espécie	Suspeição clínica	Nº Casos
Cão	Neoplasia intracraniana	4
	Neoplasia do membro anterior direito	1
	Hérnia discal	3
Total de casos		8

3 Cirurgia

Espécie	Cirurgia	Nº de casos	
Cão	Nefrectomia	1	
	Ovariohisterectomia	7	
	Mastectomia	4	
	Resolução de otohematoma	1	
	Ressecção da cabeça do fémur	2	
	Pericardiectomia com excisão de massa pericárdica	1	
	Excisão de lipoma	2	
	Ruptura do ligamento cruzado cranial – correcção por técnica extracapsular	1	
	Sutura de ferida	1	
	Nodulectomia	4	
	Biópsia hepática	2	
	Hérnia perineal	2	
	Blefaroplastia	1	
	Lobectomia hepática	1	
	Laparotomia exploratória	1	
	Destartarização	2	
	Hemilaminectomia cervical	2	
	Gato	Ovariohisterectomia	5
		Orquiectomia	6
Biópsia de tumor nasal		1	
Colocação de tubo esofágico		3	
Cistotomia		2	
Total de casos		52	

Apêndice 3 – Base de Dados Nefropatia Juvenil

Nome	Data 1ªconsulta	Data Morte	Tempo morte - 1ªconsulta (dias)	Raça	Sexo	Idade (M)	Peso (Kg)	Início sinais
Atchoum	31-May-06	30-Sep-07	487	Labrador	MC	7	-	29-May-06
Atilia	16-Jan-09	17-Jan-09	1	Golden Retriever	F	36	-	6-Jan-09
Bianca	15-Oct-09	16-Oct-09	1	Golden Retriever	F	36	23	1-Jul-09
Blue	19-Mar-09	-	-	Pastor Australiano	F	36	25	-
Canelle	4-Jul-08	-	-	Golden Retriever	F	14	-	4-Mar-08
Demonn	24-Mar-09	-	-	Dobberman	M	15	42	1-Feb-09
Dixie	1-Oct-08	-	-	Boxer	F	5	20	1-Aug-08
Elka	27-Oct-09	-	-	Labrador	F	7	25.3	27-Jun-09
Mandrak	17-Oct-03	-	-	Dogue Argentino	M	23	-	1-Jul-03
Ubac	21-Feb-08	-	-	Golden Retriever	F	55	-	21-Jan-08
Una	10-Apr-06	24-Oct-06	197	Bouvier Bernois	F	40	34	-
Vaya	23-Oct-08	-	-	Bull Terrier	F	58	-	-
Vosko	26-Sep-06	8-Feb-07	135	Pastor Alemão	MC	33	-	26-Aug-04

Apêndice 3 – Base de Dados Nefropatia Juvenil (continuação)

Nome	Estímulo Iatrotópico	Antecedentes	Sintomas
Atchoum	vômito, anorexia	sinfiódese	vômito, anorexia, perda de peso
Atilia	Anorexia	-	Anorexia, letargia perda de peso tosse, halitose, ptialismo
Bianca	caquexia, anorexia, vômito crônico	-	Anorexia, vômito, PU/PD, Diarreia
Blue	-	Fratura olecrânio	-
Canelle	dor abdominal aguda	-	letargia, anorexia, dor abdominal, PU/PD
Demonn	rastreio de IRC	-	polaquiúria
Dixie	PU/PD Anorexia	-	PU/PD anorexia
Elka	PU/PD	-	PU/PD
Mandrak	IRC (referência)	Demodecicose	PU/PD
Ubac	Vômito, anorexia	-	vômito, anorexia, PU/PD, perda de peso, letargia, atraso no crescimento
Una	Vômito, diarreia	-	letargia, anorexia, vômito, diarreia, PU/PD
Vaya	rastreio de IRC	-	-
Vosko	ICC (diagnosticada no MV assistente)	-	intolerância ao exercício, anorexia, letargia, vômito

Apêndice 3 – Base de Dados Nefropatia Juvenil (continuação)

Nome	Condição Corporal	Hidratação	Temperatura	Alt. CV	Alt Ap digestivo	PAS	Densidade	pH	Leucócitos
Atchoum	3	n	38.5	palidez mucosas	hálito urémico	150	1.010	6	3+
Atilia	2	5%	37.3	sopro	hálito urémico	-	-	-	-
Bianca	1	5%	38	sopro	hálito urémico, úlceras gengivais	-	1.016	6	n
Blue	3	N	38	n	hálito urémico	-	1.032	8	n
Canelle	3	7%	40	n	n	160	1.020	6	n
Demonn	3	n	38.5	n	n	-	1.040	7	n
Dixie	3	n	39.1	n	n	-	1.015	5	n
Elka	3	n	39.4	n	n	120	1.015	5	n
Mandrak	2	n	38.7	n	n	120	1.023	6	3+
Ubac	2	5%	38	n	n	160	1.012	8	3+
Una	2	N	38	N	n	180	1.020	-	n
Vaya	3	N	-	n	n	-	1.036	5	-
Vosko	2	n	38.6	n	n	-	1.014	5	n

Apêndice 3 – Base de Dados Nefropatia Juvenil (continuação)

Nome	Eritrócitos	Bacteriúria	Glicosúria	Proteinúria	Bilirrubinuria	Ecogenecidade	Perda da transição cortico-medular	Pielectasia
Atchoum	n	n	n	n	1+	parênq hiperecogénico	s	s
Atilia	-	-	-	-	-	córtex hiperecogénico	s	s
Bianca	n	n	1+	2+	n	córtex hiperecogénico	s	s
Blue	n	n	n	n	1+	córtex hiperecogénico	n	s
Canelle	4+	n	n	2+	n	córtex hiperecogénico	s	s
Demonn	4+	n	n	2+	1+	córtex hiperecogénico	s	s
Dixie	2+	s	n	n	n	córtex hiperecogénico	s	s
Elka	n	n	n	n	n	córtex hiperecogénico	s	s
Mandrak	3+	n	n	3+	-	-	-	s
Ubac	2+	s	n	s	n	-	s	s
Una	3+	n	n	3+	n	-	-	-
Vaya	-	-	-	-	-	córtex hiperecogénico	n	s
Vosko	n	n	n	1+	n	córtex hiperecogénico	-	-

Apêndice 3 – Base de Dados Nefropatia Juvenil (continuação)

Nome	Assimetria	Atrofia	Alterações não especificadas	Quistos renais	Aspecto Bosselado	Data reencaminhamento MV assistente	Tempo (Alta - 1ªconsulta)	Histopatologia
Atchoum	s	s	n	s	n	-	-	Displasia Renal
Atilia	n	s	n	n	s	-	-	
Bianca	n	s	n	s	s	-	-	
Blue	s	n	s	n	s	3-Apr-09	15	
Canelle	n	n	n	s	n	15-May-09	315	
Demonn	n	n	n	n	n	29-Oct-09	219	
Dixie	n	n	n	n	s	12-Nov-08	42	
Elka	n	n	n	n	s	14-Jan-10	79	Displasia Renal
Mandrak	-	-	s	-	-	17-Oct-03	0	
Ubac	s	s	s	n	-	5-Mar-08	13	Nefrocalcinose
Una	-	-	-	-	-	-	-	Nefropatia Familiar do Bouvier Bernois
Vaya	-	-	n	n	s	23-Oct-08	0	
Vosko	S	s	s	-	-	-	-	Displasia Renal

Apêndice 4 – Sobrevivência calculada através do *software* informático SPSS

KM TEMPO /STATUS=MORTE(1) /PRINT TABLE MEAN /PLOT SURVIVAL /TEST
LOGRANK BRESLOW TARONE /COMPARE OVERALL POOLED /SAVE SURVIVAL.

Case Processing Summary

Total N	N of Events	Censored	
		N	Percent
11	5	6	54,5%

Survival Table

	Time	Status	Cumulative Proportion Surviving at the Time		N of Cumulative Events	N of Remaining Cases
			Estimate	Std. Error		
1	11,000	sim	,909	,087	1	10
2	44,000	desconhecido	.	.	1	9
3	103,000	desconhecido	.	.	1	8
4	107,000	sim	,795	,131	2	7
5	108,000	desconhecido	.	.	2	6
6	197,000	sim	,663	,163	3	5
7	201,000	desconhecido	.	.	3	4
8	270,000	desconhecido	.	.	3	3
9	437,000	desconhecido	.	.	3	2
10	489,000	sim	,331	,248	4	1
11	896,000	sim	,000	,000	5	0

Means and Medians for Survival Time

Mean ^a				Median			
Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
498,320	148,792	206,687	789,953	489,000	218,568	60,607	917,393

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Survival Function

