

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**EPIDEMIOLOGIA, PREVALÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO DAS
LESÕES EXTRARRENAIS DE UREMIA EM CÃES**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Isadora Pereira da Silveira

**Santa Maria, RS, Brasil
2015**

EPIDEMIOLOGIA, PREVALÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO DAS LESÕES EXTRARRENAIS DE UREMIA EM CÃES

Isadora Pereira da Silveira

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Área de concentração em Patologia e Patologia Clínica Veterinária, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Medicina Veterinária**

Orientadora: Profa. Glaucia Denise Kommers

**Santa Maria, RS, Brasil
2015**

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Rurais
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**EPIDEMIOLOGIA, PREVALÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO DAS LESÕES
EXTRARRENAIS DE UREMIA EM CÃES**

elaborada por
Isadora Pereira da Silveira

como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Medicina Veterinária

COMISSÃO EXAMINADORA:

Glaucia Denise Kommers, PhD, UFSM
(Presidente/Orientadora)

Rafael Almeida Fighera, Dr, UFSM

Eduardo Kenji Masuda, Dr, (Axys Análises)

Santa Maria, 28 de janeiro de 2015

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária
Universidade Federal de Santa Maria

EPIDEMIOLOGIA, PREVALÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO DAS LESÕES EXTRARRENAS DE UREMIA EM CÃES

AUTORA: Isadora Pereira da Silveira
ORIENTADORA: Glaucia Denise Kommers
Santa Maria, 28 de janeiro de 2015

Os rins exercem funções vitais para o organismo como a excreção de resíduos, manutenção das concentrações de sal e água, produção de hormônios e regulação do equilíbrio ácido-básico. Com a redução severa da função renal, ocorre a retenção de produtos nitrogenados do catabolismo das proteínas, condição denominada de azotemia. A uremia pode ser entendida como uma condição resultante de azotemia prolongada e é uma importante causa de morte em cães. Com o objetivo de determinar a epidemiologia, a prevalência e as características morfológicas, incluindo a localização anatômica, das lesões extrarrenais de uremia, bem como determinar as principais lesões do sistema urinário associadas à ocorrência de uremia, foram revisados os protocolos de necropsias de cães realizadas no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria entre janeiro de 1996 e dezembro de 2012 (17 anos). Nesse período foram necropsiados um total de 4.201 cães, sendo que 161 (3,8%) apresentaram lesões extrarrenais de uremia. Em 134 cães (83,2%) foram descritos sinais clínicos associados à uremia. As lesões extrarrenais mais frequentes, em ordem decrescente foram: a gastrite ulcerativa e hemorrágica (56,5%), mineralização de tecidos moles (55,9%), edema pulmonar (47,2%), estomatite e/ou glossite ulcerativa (30,4%), endocardite/trombose atrial e aórtica (28,6%), hiperplasia da paratireoide (9,3%), osteodistrofia fibrosa (8,1%), anemia (6,2%), laringite ulcerativa (5%), enterite ulcerativa/hemorrágica (3,7%), esofagite fibrinonecrótica (1,9%) e pericardite fibrinosa (1,9%). Na maioria dos casos, as lesões extrarrenais de uremia foram decorrentes de azotemia prolongada por lesões renais graves, sendo as mais prevalentes a nefrite intersticial e a glomerulonefrite.

Palavras-chave: Doenças de cães. Lesões extrarrenais. Uremia.

ABSTRACT

MSc Dissertation
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária
Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil

EPIDEMIOLOGY, PREVALENCE AND DISTRIBUTION OF EXTRARENAL LESIONS OF UREMIA IN DOGS

AUTHOR: Isadora Pereira da Silveira
ADVISER: Glaucia Denise Kommers
Santa Maria, January 28, 2015

The kidneys have vital functions to the organism, such as catabolites excretion, maintenance of salt and water concentrations, hormone production, and acid-basic regulation. Retention of nitrogen products of the protein catabolism occurs, with the severe loss of the renal function, a condition called azotemia. Uremia is understood as a condition resulting from prolonged azotemia and is considered an important cause of death in dogs. Aiming to determine the epidemiology, prevalence, and morphological characteristics (including the anatomic localization) of the extrarenal uremic lesions, as well as to determine the main lesions of the urinary system associated to the occurrence of uremia, the protocols of necropsies performed in dogs between January 1996 and December 2012 (17 years) at the Laboratório de Patologia Veterinária of the Universidade Federal de Santa Maria were analyzed. A total of 4,201 dogs were necropsied and 161 (3,8%) had extrarenal uremic lesions. Clinical signs associated to uremia were reported in 134 dogs (83,2%). The extrarenal lesions more often observed, in descending order of prevalence, were: ulcerative and hemorrhagic gastritis (56,5%), soft-tissue mineralization (55,9%), pulmonary edema (47,2%), ulcerative stomatitis and/or glossitis (30,4%), endocarditis/atrial and aortic thrombosis (28,6%), parathyroid hyperplasia (9,3%), fibrous osteodystrophy (8,1%), anemia (6,2%), ulcerative laryngitis (5%), ulcerative and hemorrhagic enteritis (3,7%), fibrinonecrotic esophagitis (1,9%), and fibrinous pericarditis (1,9%). In most of the cases, the extrarenal lesions of uremia were due to prolonged azotemia secondary to severe renal lesions, such as interstitial nephritis and glomerulonephritis (the most prevalent ones).

Key words: Disease of dogs. Extrarenal lesions. Uremia.

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 7 |
| 2. CAPÍTULO 1 Epidemiologia, prevalência e distribuição das lesões extrarrenais de uremia em 161 cães | 13 |
| Abstract | 14 |
| Resumo | 14 |
| Introdução | 15 |
| Material e métodos | 15 |
| Resultados | 16 |
| Discussão | 18 |
| Conclusões | 21 |
| Referências | 21 |
| 3. CONCLUSÃO | 30 |
| 4. REFERÊNCIAS | 31 |

1. INTRODUÇÃO

Os rins exercem funções vitais para o organismo como a excreção de resíduos, manutenção das concentrações de sal e água, produção de hormônios (renina, eritropoietina e prostaglandinas), incluindo o metabolismo da vitamina D na sua forma hormonal ativa 1,25 di-hidroxicolecalciferol (calcitriol) (REECE, 1996) e regulação do equilíbrio ácido-básico (HOUP, 1996). Para que isso ocorra normalmente é necessário que a perfusão sanguínea esteja adequada, o tecido renal esteja normal e que a urina seja eliminada normalmente (MAXIE; NEWMAN, 2007).

Quando aproximadamente 75% da população de néfrons está afuncional, tem-se a insuficiência renal (NEWMAN et al., 2009). A insuficiência renal aguda (IRA) é considerada reversível, desde que seja percebida precocemente. Pode ser originada de qualquer processo que afete subitamente a função renal (COWGILL; ELLIOTT, 2008). Já a insuficiência renal crônica (IRC) é caracterizada por lesões renais irreversíveis que persistiram por longos períodos. Suas principais causas, em cães, são nefrite túbulo-intersticial crônica, glomerulonefrite e, com menor frequência, amiloidose renal. A IRC pode resultar de qualquer processo que cause lesão aos glomérulos, aos túbulos, ao interstício e/ou à vascularização. Embora a IRC possa afetar principalmente cães de meia idade ou idosos, sabe-se que pode ocorrer em cães de todas as idades (POLZIN et al., 2008). Não há predisposição de raça para ocorrência da IRC (POLZIN et al., 1992).

Com o prejuízo da função renal, ocorre a retenção de produtos nitrogenados do catabolismo das proteínas, denominados ureia e creatinina, condição denominada de azotemia (POLZIN et al., 2008). A origem da azotemia pode ser pré-renal, renal ou pós-renal. A azotemia pré-renal resulta de situações que reduzam o fluxo sanguíneo para os rins, tais como hipotensão grave, hemorragia ou queimaduras. A azotemia renal resulta de insuficiência renal devido à lesão no parênquima, seja por doenças infecciosas, imunomediadas, neoplásicas, tóxicas ou degenerativas. Azotemia pós-renal resulta da obstrução do fluxo urinário. A obstrução pode ocorrer secundariamente à urolitíase ou a outras causas que reduzam a luz ureteral, vesical ou uretral, como neoplasmas primários ou metastáticos do sistema urinário ou dos tecidos adjacentes, aumento do volume

prostático ou retroflexão vesical (MAXIE; NEWMAN 2007; COWGILL; ELLIOTT, 2008; GRAUER 2010).

A uremia pode ser entendida como uma condição resultante de azotemia prolongada (pré-renal, renal ou pós-renal) (CHEVILLE 1979), que ocorre pela retenção de compostos mencionados anteriormente, os quais deveriam, em condições normais, ser metabolizados e excretados pelos rins. Esses compostos são bioquimicamente ativos e chamados de toxinas urêmicas. Essas toxinas acumulam-se não só no plasma, mas também no interior das células, onde a maior parte das atividades biológicas é exercida (VANHOLDER; SMET, 1999). Esse acúmulo tem um impacto negativo sobre diversas funções corporais e resulta em uma gradual intoxicação endógena (VANHOLDER et al. 2008). Em consequência disso, cães urêmicos apresentam sinais clínicos e lesões multissistêmicas (extrarrenais) devido à insuficiência renal (NEWMAN et al. 2009).

A ocorrência de lesões extrarrenais de uremia, identificadas clinicamente ou durante a necropsia, depende do tempo de sobrevivência do animal no estado urêmico. Desta forma, a gravidade dessas lesões é maior nos casos de insuficiência renal crônica (NEWMAN et al. 2009). Considera-se que a uremia é o estado clínico para o qual, todas as doenças renais generalizadas e progressivas, evoluem (POLZIN et al., 2008).

Os sinais clínicos mais comuns observados em cães urêmicos são: apatia, anorexia, hálito com odor amoniacal, vômito e diarreia (POLZIN et al., 2008; DANTAS; KOMMERS, 1997). Anorexia e vômitos resultam de um conjunto de fatores como estimulação da zona quimiorreceptora pelas toxinas urêmicas, gastrite que pode ser desenvolvida como resultado dos efeitos diretos das toxinas urêmicas e do aumento das concentrações de gastrina, levando a uma produção excessiva de ácido gástrico e produção de amônia a partir da ureia (GRAUER 2010). As complicações gastrintestinais estão entre os sinais clínicos mais comuns e proeminentes da uremia. Em alguns casos os cães podem apresentar hematemesa e/ou melena. (POLZIN et al., 2008).

Anemia também é um sinal clínico frequente (POLZIN et al., 2008). Anemia não regenerativa, normocítica, normocrômica foi observada em 70% de cães com IRC, havendo uma correlação direta entre o grau de anemia e o grau de IRC. As concentrações de eritropoietina estavam abaixo do normal, contribuindo assim para a natureza não regenerativa da anemia (KING et al., 1992).

As toxinas urêmicas provocam danos diretos às células endoteliais, o que causa uma disfunção endotelial. Essa disfunção é caracterizada por alterações na permeabilidade vascular, trombogenicidade, angiogênese e vasodilatação endotélio-dependente. Sob condições fisiológicas as células endoteliais produzem moléculas importantes que agem na manutenção das funções citadas, porém após lesão há comprometimento destas funções (GUNTNER et al., 2009).

De maneira geral, as causas das lesões extrarrenais de uremia incluem degeneração e necrose endotelial, que resulta em vasculite com trombose e infarto tecidual ou lesão ao epitélio da cavidade oral e estômago, pela produção de grandes quantidades de amônia através da degradação da ureia (NEWMAN et al, 2009). As principais lesões extrarrenais de uremia e seus respectivos mecanismos estão resumidos na Tabela 1. Essas lesões são mais evidentes nos sistemas gastrointestinal, cardiovascular, respiratório e esquelético (MAXIE; NEWMAN, 2007) e serão abordadas a seguir na mesma sequência da Tabela 1.

Tabela 1 - Lesões extrarrenais da uremia

| Lesão | Mecanismos |
|---|--|
| Edema pulmonar | Aumento da permeabilidade vascular |
| Pericardite fibrinosa | Aumento da permeabilidade vascular |
| Gastrite ulcerativa e hemorrágica | Secreção de amônia e necrose vascular |
| Estomatite ulcerativa e necrótica | Secreção de amônia e necrose vascular |
| Trombose atrial e aórtica | Lesão endotelial e subendotelial |
| Anemia hipoplásica | Aumento da fragilidade de eritrócitos e produção diminuída de eritropoietina |
| Mineralização dos tecidos moles | Metabolismo cálcio-fósforo alterado |
| Osteodistrofia fibrosa | Metabolismo cálcio-fósforo alterado |
| Hiperplasia das glândulas paratireoides | Metabolismo cálcio-fósforo alterado |

Fonte: NEWMAN et al., 2009

O edema pulmonar e a pericardite fibrinosa ocorrem devido ao aumento da permeabilidade vascular (NEWMAN et al., 2009). A maioria dos animais com uremia desenvolve edema pulmonar. Em casos crônicos pode haver mineralização pulmonar (MAXIE; NEWMAN, 2007). A combinação do edema pulmonar e calcificação do músculo liso vascular e da membrana alveolar é denominada pneumopatia urêmica (NEWMAN et al., 2009). Nesses casos, macroscopicamente, os pulmões não colapsam na abertura da cavidade torácica, são pálidos, mais firmes, pesados e resistentes ao corte (DANTAS; KOMMERS, 1997). A presença de um líquido rico em proteínas no pulmão de pacientes humanos urêmicos confirma o envolvimento do mecanismo na patogênese do edema pulmonar (RACKOW et al. 1978). Já a pericardite fibrinosa é uma complicação bem conhecida em pacientes humanos, mas em cães é considerada rara (CHEW; DIBARTOLA 1992). Quando ocorre, é caracterizada pela presença de depósitos de fibrina finos e granulares no pericárdio visceral (NEWMAN et al., 2009).

No sistema gastrointestinal, pode-se observar mais comumente gastrite ulcerativa e hemorrágica e estomatite necrótica e ulcerativa, envolvendo principalmente as bordas laterais da língua (NEWMAN et al., 2009; MAXIE; NEWMAN, 2007). A necrose da ponta da língua é uma lesão observada ocasionalmente (CHEW; DIBARTOLA 1992). O conteúdo gastrointestinal pode ser sanguinolento com odor amoniacal. Este odor, também exalado no hálito, possivelmente origina-se da degradação da ureia em amônia por ação da urease bacteriana (POLIZN; OSBORNE, 1995). A patogênese dessas lesões está associada à necrose vascular e à produção de amônia a partir da ureia por bactérias (MAXIE; NEWMAN 2007). A amônia exerce um efeito cáustico sobre a mucosa (BARKER et al. 2007). Focos de necrose e ulceração podem ser resultado da anóxia secundária à isquemia associada às lesões vasculares (CHEVILLE 1979).

A trombose arterial e aórtica e a endocardite mural devem ser associadas à agressão endotelial e subendotelial, como degeneração e necrose (CONFER; PANCIERA, 1998; NEWMAN et al., 2009). Ocorre uma degeneração subendotelial no endocárdio e, menos frequentemente, na superfície endotelial da aorta ou tronco pulmonar. Devido à predisposição à trombose, em cães com lesões glomerulares, trombos podem desenvolver-se nesses locais (CONFER; PANCIERA, 1998). A endocardite mural é a principal lesão encontrada no sistema cardiovascular, mais comum no átrio esquerdo (DANTAS; KOMMERS, 1997). Normalmente observa-se

uma área branco-avermelhada no endocárdio, espessa, com ou sem mineralização (NEWMAN et al., 2009).

No estado urêmico a eritropoiese é inibida, porém, os mecanismos exatos para que isso ocorra não são bem claros (MACDOUGALL 2001). Sabe-se que na insuficiência renal, a anemia está associada à produção inadequada de eritropoietina (KING et al., 1992, MACDOUGALL 2001), mas o aumento da hemólise e a perda sanguínea também podem contribuir (POLZIN et al., 2008). A redução na expectativa de vida do eritrócito, possivelmente devido ao aumento dos níveis de paratormônio (PTH) e das toxinas urêmicas, também está entre as causas de anemia em cães urêmicos (MACDOUGALL 2001).

Em estágios mais avançados de insuficiência renal, alterações no metabolismo do cálcio e fósforo são achados importantes (NEWMAN 2009). A hiperfosfatemia encontrada nesses cães deve-se a diminuição da taxa de filtração glomerular, com conseqüente hipofosfatúria. A hiperfosfatemia provoca o consumo do cálcio na sua forma ionizada, causando hipocalcemia relativa, o que leva a um aumento na atividade do PTH. Uma das funções do PTH é promover a mobilização de cálcio ósseo (reabsorção óssea) na tentativa de manter os níveis de cálcio (OSBORNE et al., 1972). Como conseqüência disso, ocorre a hiperplasia das paratireoides e a calcificação de tecidos moles. A reabsorção óssea excessiva pode levar à osteodistrofia fibrosa (NEWMAN et al., 2009).

Em estágios avançados de hiperplasia das paratireoides, além do aumento do tamanho da glândula, a anatomia das mesmas pode ser alterada (MARTINS, JORGETTI; 1995). Hiperplasia difusa e hiperplasia nodular das paratireoides podem ocorrer (FUKUDA et al., 1993).

O local mais comum para a ocorrência de mineralização em cães é o espaço intercostal, porém, essa condição também pode ser observada no trato gastrointestinal, pulmões, miocárdio, endocárdio e rins (MAXIE; NEWMAN, 2007). Macroscopicamente, a pleura parietal fica espessada, com aspecto granular branco, no sentido das fibras dos músculos intercostais. Os músculos dessa região ficam superficialmente calcificados. No estômago, a mineralização ocorre principalmente na camada média da mucosa e arteríolas (NEWMAN et al., 2009). Mineralização do cerebelo também já foi relatada (JEONG et al., 2006).

As lesões ósseas de osteodistrofia fibrosa são menos comuns quando comparadas com as lesões em outros sistemas, e quando ocorrem, são mais

comuns na mandíbula e maxila (THOMPSON 2007). Em cães jovens a lesão tende a ser mais evidente, pois os ossos estão em constante crescimento (OSBORNE et al., 1972) e essa condição têm sido denominada síndrome da mandíbula de borracha (MAXIE; NEWMAN, 2007). Esses ossos se tornam flexíveis e menos resistentes à tração (DANTAS; KOMMERS, 1997). Porém, nem sempre a desmineralização óssea é detectada clinicamente ou através de imagens radiológicas. Isso só é possível quando ocorre a perda de 30% a 50% da massa óssea (LAZARETTI et al., 2006).

A espécie canina é a mais prevalente na rotina de necropsias realizadas no Laboratório de Patologia Veterinária (LPV – UFSM). Considerando que em um período de 12 anos (1999-2010), aproximadamente 30% dos cães necropsiados apresentaram lesões no sistema urinário e um terço dessas lesões foi apontado como causa de morte espontânea ou razão para eutanásia e que a uremia foi observada em um número significativo desses casos (INKELMANN et al., 2012), os objetivos desse estudo foram estabelecer a epidemiologia, a prevalência e a localização das lesões extra-renais de uremia em cães necropsiados no LPV-UFSM em um período 17 anos (1996-2012).

Os resultados serão apresentados na forma de um artigo científico intitulado de “Epidemiologia, prevalência e distribuição das lesões extrarrenais de uremia em 161 cães”.

2. CAPÍTULO 1

Epidemiologia, prevalência e distribuição das lesões extrarrenais de uremia em 161 cães

Isadora P. Silveira, Maria Andréia Inkelmann, Camila Tochetto, Fábio Brum Rosa, Rafael A. Figuera, Luiz F. Irigoyen, Claudio S. L. Barros e Glauca D. Kommers

Artigo submetido para a revista *Pesquisa Veterinária Brasileira*.

Epidemiologia, prevalência e distribuição de lesões extrarrenais de uremia em 161 cães¹

Isadora P. Silveira², Maria Andréia Inkelmann³, Camila Tochetto², Fábio Brum Rosa², Rafael A. Fighera⁴,
Luiz F. Irigoyen⁴, Claudio S. L. Barros⁴ e Glaucia D. Kommers^{4*}

ABSTRACT.– Silveira I.P., Inkelmann M.A., Tochetto C., Rosa F.B., Fighera R.A., Irigoyen L.F., Barros C.S.L. & Kommers G.D. 2014. [**Epidemiology, prevalence and distribution of extrarenal lesions of uremia in 161 dogs.**] Epidemiologia, prevalência e distribuição de lesões extrarrenais de uremia em 161 cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 00(0):00-00. Laboratório de Patologia Veterinária, Departamento de Patologia, Universidade Federal de Santa Maria, Camobi, Santa Maria, RS 97105-900, Brasil. E-mail: glaukommers@yahoo.com

Aiming to determine the epidemiology, prevalence, and morphological characteristics (including the anatomic localization) of the extrarenal uremic lesions, as well as to determine the main lesions of the urinary system associated to the occurrence of uremia, the protocols of necropsies performed in dogs between January 1996 and December 2012 (17 years) at the Laboratório de Patologia Veterinária of the Universidade Federal de Santa Maria were analyzed. A total of 4,201 dogs were necropsied and 161 (3,8%) had extrarenal uremic lesions. In 134 dogs (83,2%) clinical signs associated to uremia were reported. The extrarenal lesions more often observed, in descending order of prevalence, were: ulcerative and hemorrhagic gastritis (56,5%), soft-tissue mineralization (55,9%), pulmonary edema (47,2%), ulcerative stomatitis and/or glossitis (30,4%), endocarditis/atrial and aortic thrombosis (28,6%), parathyroid hyperplasia (9,3%), fibrous osteodystrophy (8,1%), anemia (6,2%), ulcerative laryngitis (5%), ulcerative and hemorrhagic enteritis (3,7%), fibrinonecrotic esophagitis (1,9%), and fibrinous pericarditis (1,9%). In most of the cases, the extrarenal lesions of uremia were due to prolonged azotemia secondary to severe renal lesions, such as interstitial nephritis and glomerulonephritis (the most prevalent ones).

INDEX TERMS: azotemia, disease of dogs, extrarenal lesions, uremia.

RESUMO.– Com o objetivo de determinar a epidemiologia, a prevalência e as características morfológicas, incluindo a localização anatômica, das lesões extrarrenais de uremia, bem como determinar as principais lesões do sistema urinário associadas à ocorrência de uremia, foram revisados os protocolos de necropsias de cães realizadas no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria entre janeiro de 1996 e dezembro de 2012 (17 anos). Nesse período foram necropsiados um total de 4.201 cães, sendo que 161 (3,8%) apresentaram lesões extrarrenais de uremia. Em 134 cães (83,2%) foram descritos sinais clínicos associados à uremia. As lesões extrarrenais mais frequentes, em ordem

¹ Recebido em.....

Aceito para publicação em.....

Parte da Dissertação de Mestrado do primeiro autor.

²Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de concentração em Patologia e Patologia Clínica Veterinária, Centro de Ciência Rurais (CCR), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Av. Roraima 1000, Camobi, Santa Maria, RS 97105-900, Brasil.

³Departamento Estudos Agrários (DEAg), Curso de Medicina Veterinária, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ). Rua do Comércio, 3000, Bairro Universitário, Ijuí, RS, 98700-000, Brasil.

⁴Laboratório de Patologia Veterinária, Departamento de Patologia, Centro de Ciências da Saúde, UFSM.* Autor para correspondência: glaukommers@yahoo.com

decrecente foram: a gastrite ulcerativa e hemorrágica (56,5%), mineralização de tecidos moles (55,9%), edema pulmonar (47,2%), estomatite e/ou glossite ulcerativa (30,4%), endocardite/trombose atrial e aórtica (28,6%), hiperplasia da paratireoide (9,3%), osteodistrofia fibrosa (8,1%), anemia (6,2%), laringite ulcerativa (5%), enterite ulcerativa/hemorrágica (3,7%), esofagite fibrinonecrótica (1,9%) e pericardite fibrinosa (1,9%). Na maioria dos casos as lesões extrarrenais de uremia foram decorrentes de azotemia prolongada por lesões renais graves, sendo as mais prevalentes a nefrite intersticial e a glomerulonefrite.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: azotemia, doenças de cães, lesões extrarrenais, uremia.

INTRODUÇÃO

Os rins têm como funções básicas a excreção de metabólitos tóxicos ao organismo através da depuração sanguínea, reabsorção de fluídos e alguns processos endócrinos como a produção de eritropoietina (Confer & Panciera 1998). Quando a função renal está diminuída, com aproximadamente 75% dos néfrons sem funcionar adequadamente (Maxie & Newman 2007), ocorre o aumento intravascular de ureia e creatinina, condição denominada como azotemia (Newman et al. 2009). Entretanto, a azotemia também pode ocorrer por causas pré-renais ou pós-renais. Uma condição que reduza o fluxo sanguíneo para o rim pode resultar em azotemia pré-renal, como nos casos de hipovolemia, hipotensão e formação de trombo aórtico ou arterial renal. A azotemia pós-renal geralmente é causada por obstrução do fluxo urinário ou ruptura no trato urinário inferior (Grauer 2010).

A uremia é uma síndrome resultante de azotemia prolongada (Cheville 1979), quando ocorre a retenção de compostos que, em condições normais, seriam metabolizados e excretados pelos rins. Esses compostos são bioquimicamente ativos e são chamados de toxinas urêmicas. O acúmulo dessas toxinas tem um impacto negativo sobre diversas funções corporais e resultam em uma gradual intoxicação endógena (Vanholder et al. 2008). Consequentemente, cães urêmicos têm sinais clínicos e lesões multissistêmicas (extrarrenais) devido à insuficiência renal (Newman et al. 2009). A ocorrência de lesões extrarrenais de uremia, identificadas clinicamente ou durante a necropsia, depende do tempo de sobrevivência do animal no estado urêmico. Desta forma, a gravidade dessas lesões é maior nos casos de insuficiência renal crônica (Newman et al. 2009).

Os cães são a espécie mais prevalente nas necropsias realizadas no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (LPV - UFSM). Considerando-se que no período de 1999 a 2010, aproximadamente 33% dos cães necropsiados no LPV-UFSM apresentaram lesões no sistema urinário e que a uremia foi observada em um número expressivo de casos (Inkelmann et al. 2012), os principais objetivos deste estudo retrospectivo foram determinar a epidemiologia, a prevalência e as características morfológicas, incluindo a localização das lesões extrarrenais de uremia, bem como determinar as principais lesões do sistema urinário associadas à ocorrência de uremia.

MATERIAL E MÉTODOS

Os protocolos de necropsias de cães realizadas no LPV-UFSM entre janeiro de 1996 e dezembro de 2012 (17 anos) foram revisados. O critério utilizado para a seleção dos casos foi a ocorrência de lesões extrarrenais de uremia. Foram computados o total de cães necropsiados no período e o total de cães com lesões extrarrenais de uremia. Dos protocolos de necropsias foram obtidos dados referentes ao histórico clínico, epidemiologia (sexo, raça, idade) e tipo de lesão primária. Em relação à faixa etária, os cães foram classificados como filhotes (menos de um ano de idade), adultos (1-9 anos de idade) ou idosos (10 anos de idade ou mais), conforme previamente realizado por Figuera et al. (2008). Quanto à raça, os cães foram divididos em com raça definida (CRD) ou sem raça definida (SRD).

As lesões extrarrenais foram analisadas e agrupadas de acordo com sua localização e com suas características morfológicas (macroscópicas e microscópicas), de acordo com o proposto na literatura (Newman et al. 2009). Também foram computadas as lesões primárias do sistema urinário que resultaram em uremia.

RESULTADOS

No período de janeiro de 1996 a dezembro de 2012 foram necropsiados 4.201 cães no LPV-UFSM. Desses, 161 (3,8%) apresentaram lesões extrarrenais de uremia. Cães que tinham raça definida foram a maioria, totalizando 95 casos (59%); as raças mais frequentemente afetadas foram Dálmata (11/95; 11,6%) e Poodle (11/95; 11,6%). Dez eram filhotes (6,2%), 85 (52,8%) eram adultos e 61 (37,9%) eram cães idosos; em cinco casos (3,1%) a idade não foi informada nos protocolos. Dos 161 casos, 90 (55,9%) cães eram machos e 71 (44,1%) eram fêmeas.

Em 134 cães (83,2%) foram descritos sinais clínicos associados à uremia. O sinal clínico mais frequente foi vômito (86/134; 64,2%), seguido de anorexia (64/134; 47,8%), apatia (37/134; 27,6%) e diarreia (28/134; 20,9%). Menos frequentemente foram relatados emagrecimento, úlceras na cavidade oral e úlceras na língua. Apenas em um caso relatou-se hálito urêmico. Em 55 casos havia informações sobre ocorrência de azotemia (elevação dos índices de ureia e creatinina). O valor da ureia variou entre 80 e 738mg/dL, enquanto que o de creatinina variou de 2,8 a 35,7mg/dL. Porém, destes 55 casos, em 11 havia informação de que esses índices estavam aumentados, sem informar o valor.

Quanto à origem da azotemia prolongada que levou à uremia, a maioria dos casos foi de origem renal, perfazendo um total de 139 cães (86,3%). As causas mais comuns de lesão renal que resultaram em uremia foram, em ordem decrescente, a combinação de duas ou mais lesões renais (53/139; 38%), nefrite intersticial (25/139; 18%), glomerulonefrite (20/139; 14%), fibrose (12/139; 8,6%), necrose tubular (10/139; 7,2%), degeneração tubular (4/139; 2,9%), pielonefrite (3/139; 2,2%), glomerulosclerose (2/139; 1,4%), hidronefrose (2/139; 1,4%), infarto (2/139; 1,4%), nefrolitíase (2/139, 1,4%), amiloidose (1/139; 0,7%), carcinoma (1/139; 0,7%), necrose de crista renal (1/139; 0,7%) e piodonefrose (1/139; 0,7%). As lesões renais diagnosticadas, em 105 (75,5%) cães resultaram em insuficiência renal crônica (IRC), enquanto que em 34 (24,5%) cães, resultaram em insuficiência renal aguda. Em 22 casos (13,7%) a azotemia prolongada foi de origem pós-renal, dos quais 20 (91%) foram associados à obstrução uretral e

dois (9%) foram associados à obstrução uretral com ruptura da uretra. Casos de uremia associada à azotemia pré-renal não foram diagnosticados no período estudado.

O tipo e a frequência de aparecimento das lesões extrarrenais (macroscópicas e/ou microscópicas) de uremia nos 161 cães encontram-se no Quadro 1 e serão detalhados a seguir, em ordem decrescente de prevalência. Não foi observado um padrão para a ocorrência das lesões que, na maioria das vezes, eram multissistêmicas.

A lesão extrarrenal de uremia mais prevalente foi a gastrite ulcerativa e hemorrágica (Fig. 1), observada em 91 casos (56,5%), e caracterizada por erosões, úlceras, edema e avermelhamento da mucosa gástrica. O conteúdo gástrico era hemorrágico na grande maioria dos casos. Em 31 desses casos (34%) a mucosa do estômago exalava forte odor amoniacal. Alterações vasculares como necrose fibrinoide (Fig. 2), vasculite e trombose, foram descritas em 13 desses casos (14,3%).

A segunda lesão mais prevalente, com um número quase equivalente de cães afetados que a primeira, foi a mineralização de tecidos moles, envolvendo múltiplos órgãos/tecidos, que ocorreu em 90 cães (55,9%). A mineralização ocorreu em 13 localizações diferentes, as quais foram, em ordem decrescente de prevalência: pulmão, coração, pleura/músculos intercostais, estômago, rim, aorta, laringe, diafragma, intestino delgado, língua e traqueia.

O pulmão foi o órgão onde a mineralização foi mais frequentemente observada, totalizando 40 casos. Os pulmões encontravam-se armados, pálidos ou avermelhados, mais firmes e pesados (Fig. 3). A mineralização nesses casos estava presente principalmente nos septos interalveolares (Fig. 4), mas também foi observada na parede de arteríolas. Em 37 casos foi observada a mineralização no coração, no endocárdio (Fig. 5 e 6) e/ou miocárdio (nas cardiomiofibras e vasos). Em 36 casos foi observada mineralização da pleura parietal e músculos intercostais subjacentes, descrita como estriações brancas e elevadas, que acompanhavam o sentido das fibras musculares (Fig. 7). Em 24 casos, foi observada mineralização principalmente da porção média da mucosa do estômago; em quatro casos, somente a parede dos vasos da submucosa estava mineralizada e seis cães apresentavam mineralização, tanto da mucosa, como dos vasos da submucosa gástrica. Nos rins, os locais mais comuns de mineralização foram os túbulos renais e a cápsula de Bowman, totalizando 27 casos. A artéria aorta estava mineralizada em cinco casos; apresentava parede espessa e dura ao corte, por vezes, com áreas multifocais elevadas e brancas internamente. Também em cinco casos, foram descritas placas brancas multifocais na mucosa da laringe (Fig. 8). Mineralização de diafragma, intestino delgado, língua e traqueia, foram descritas somente uma vez cada.

Edema pulmonar ocorreu em 76 cães (47,2%). Nesses casos, os pulmões encontravam-se difusamente armados e úmidos, fluindo líquido na superfície de corte. Em vários deles, histologicamente havia também depósitos alveolares de fibrina e infiltrado inflamatório principalmente de macrófagos e menor quantidade de neutrófilos (como parte da condição também conhecida como pneumopatia urêmica).

Estomatite e/ou glossite ulcerativas estavam presentes em 49 cães (30,4%). Oito cães apresentaram as duas lesões simultaneamente, sete cães apresentaram somente estomatite e 34, somente glossite. Ambas as lesões foram identificadas pela presença de úlceras localizadas na mucosa oral (Fig. 9) e

na língua, principalmente nas bordas ventrais da língua, muitas vezes recobertas por uma película de fibrina. Dois cães tiveram infarto da ponta da língua (Fig. 10).

Endocardite (mural) e trombose atrial e aórtica foram observadas em 46 casos (28,6%). O local mais acometido (31/46; 67,4%) foi o átrio esquerdo (Fig. 5), seguido do átrio direito (6/46; 13%), ventrículo esquerdo (5/46; 10,9%) e ventrículo direito (1/46; 2,2%). Em três deles não estava especificado o local da lesão. As lesões eram áreas elevadas, irregulares e brancacentas no endocárdio, que por vezes estavam associadas a trombos. Nesses casos, além de mineralização frequente, havia necrose e infiltrado inflamatório misto. Somente um cão apresentou trombose aórtica, descrita como áreas esbranquiçadas e salientes aderidas à íntima da aorta, na base do coração.

Em 15 casos (9,3%) foi descrito aumento bilateral das paratireoides e caracterizado como hiperplasia dessas glândulas (Fig. 11). Osteodistrofia fibrosa foi descrita em 13 cães (8,1%). Nesses casos, os ossos eram maleáveis e não ofereciam resistência à pressão. As costelas, quando tracionadas, fraturavam com facilidade.

A prevalência de anemia baseou-se nas informações clínicas (hematócrito) somadas aos achados de necropsia (mucosas pálidas, sangue aquoso e hipoplasia eritroide da medula óssea), perfazendo 10 casos (6,2%). Em oito casos (5%), observou-se laringite ulcerativa. Havia placas rugosas, elevadas, branco-amareladas, na mucosa da laringe.

As lesões de enterite foram classificadas como ulcerativas e hemorrágicas e totalizaram seis casos (3,7%), sendo que um deles apresentava odor amoniacal no intestino. Nesses casos, foram observadas úlceras e erosões, bem como petéquias e hiperemia na mucosa. Por vezes, o conteúdo intestinal estava enegrecido. Em um caso foi observada trombose nos vasos da lâmina própria.

Esofagite e pericardite foram observadas apenas em três cães (1,9%) cada. As lesões de esofagite foram classificadas como fibrinonecróticas. Havia úlceras na mucosa esofágica, recobertas por fibrina e hiperemia difusa. A pericardite fibrinosa era caracterizada pela deposição de material fibrilar amarelado (fibrina) no pericárdio visceral (Fig. 12).

DISCUSSÃO

A prevalência de uremia nos cães necropsiados no LPV-UFSM foi de 3,83%. Entretanto, quando analisados os cães com lesão no sistema urinário, essa prevalência é bem mais expressiva na rotina do laboratório (Inkelmann et al. 2012). As lesões extrarrenais de uremia ocorrem especialmente em cães com insuficiência renal crônica (IRC) (Maxie & Newman, 2007), afetando principalmente cães de meia idade ou idosos (Polzin et al. 1992), o que pode ser confirmado neste estudo. Não há predisposição de raça para ocorrência de IRC (Polzin et al. 1992). Embora as raças Dálmata e Poodle tenham sido mais prevalentes entre os cães estudados, não se pode atribuir uma maior susceptibilidade a elas, pois não se conhece a constituição da população de cães na nossa região.

Os sinais clínicos frequentes de uremia relacionados ao sistema digestório, como anorexia e emagrecimento, são inespecíficos e podem anteceder outros sinais (Galvão et al. 2010). Anorexia e emagrecimento, juntamente com vômito, apatia e diarreia, foram relatados com grande frequência neste

estudo, assim como relatado por outros autores (Polzin & Osborne 1995, Dantas & Kommers 1997). Esse fato está relacionado à alta prevalência de lesões encontradas no sistema digestório dos animais urêmicos, principalmente no estômago. A estimulação da zona deflagradora dos quimiorreceptores pelas toxinas urêmicas, a menor excreção renal de gastrina, a maior secreção de ácido gástrico e a irritação gastrointestinal secundária à uremia parecem contribuir para a ocorrência de vômitos e anorexia nessa síndrome (Grauer 2010). O hálito urêmico, informado somente em um dos históricos clínicos (mas que provavelmente ocorreu em mais casos), e o odor amoniacal exalado da mucosa estomacal, presente em 31 casos, possivelmente originam-se da degradação da ureia em amônia por ação da urease bacteriana (Polzin & Osborne 1995).

Em qualquer situação que leve à azotemia prolongada (pré-renal, renal ou pós-renal), a excreção de metabólitos fica comprometida e pode haver o desenvolvimento de sinais clínicos e lesões extrarrenais de uremia (Polzin et al. 2008, Cowgill & Elliot 2008). A presença de lesões em outros órgãos é descrita como mais frequente em animais com lesões renais do que por causas pré-renais ou pós-renais (Chew & Dibartola 1992, Maxie & Newman 2007). Isso foi confirmado nos resultados deste estudo que demonstraram que na maioria das vezes, as lesões extrarrenais de uremia foram decorrentes de azotemia prolongada por lesões graves dos rins (azotemia renal), com poucos casos em que a azotemia foi decorrente da obstrução do trato urinário inferior (azotemia pós-renal). Casos de uremia associada à azotemia pré-renal não foram observados neste estudo provavelmente porque as causas desse mecanismo frequentemente levam à morte do animal antes do aparecimento de lesões extrarrenais visíveis.

A maioria das lesões que culminam em uremia são lesões renais e, dentre elas, a fibrose difusa, a glomerulonefrite e a nefrite túbulo-intersticial são as principais (Inkelmann et al. 2012). Neste estudo, essas lesões estão entre as lesões mais prevalentes que resultaram em uremia, assim como a associação de duas ou mais lesões renais.

A lesão mais prevalente neste estudo foi a gastrite ulcerativa e hemorrágica e sua patogênese parece estar associada à necrose vascular e à produção de amônia a partir da ureia por bactérias (Maxie & Newman 2007). A amônia exerce um efeito cáustico sobre a mucosa (Barker et al. 2007). Dos cães que apresentaram gastrite, 13% tinham lesões vasculares (vasculite e trombose) descritas nos protocolos de necropsias. Em um estudo com 28 cães urêmicos, 54% apresentaram lesões vasculares gástricas (Peters et al. 2005). Focos de necrose e ulceração podem ser resultado da anóxia secundária à isquemia associada às lesões vasculares. Embora essa teoria seja aceita, trombose nem sempre foi encontrada em áreas de ulceração gástrica neste estudo, assim como descrito na literatura (Cheville 1979).

A mineralização de tecidos moles, envolvendo múltiplos órgãos e tecidos, está associada a alterações do metabolismo de cálcio e fósforo (Newman et al. 2009). O desequilíbrio do metabolismo de cálcio e de fósforo ocorre como consequência da perda gradativa da capacidade funcional dos rins (Lazaretti et al. 2006). A maioria dos animais apresenta hiperfosfatemia e níveis de cálcio baixos, o que promove estímulo da paratireoide e aumento da secreção de paratormônio (PTH), na tentativa de manutenção da homeostase do cálcio (Lazaretti et al. 2006). Desta forma ocorre mobilização de cálcio a partir do tecido ósseo (Newman et al. 2009). Com o tempo, esses eventos levam à hiperplasia das

paratireoides, osteodistrofia fibrosa (substituição de tecido ósseo por tecido conjuntivo fibroso) e calcificação de tecidos moles (Newman et al. 2009).

Segundo a literatura, a deposição de cálcio no trato gastrointestinal, pleura, pulmões, miocárdio, endocárdio e rins é frequente em cães urêmicos, predominando a mineralização subpleural nos espaços intercostais (Maxie & Newman 2007). No entanto, neste estudo, o local em que mais se observou mineralização foi no pulmão, totalizando 40 casos. Já as outras lesões associadas ao desequilíbrio do metabolismo do cálcio e do fósforo, a hiperplasia de paratireoides e a osteodistrofia fibrosa, citadas anteriormente, foram pouco frequentes. Sabe-se que as lesões ósseas são menos comuns quando comparadas às lesões em outros sistemas (Thompson 2007). Vale salientar que os ossos muitas vezes não são histologicamente examinados durante os procedimentos de rotina, o que dificulta o diagnóstico da osteodistrofia fibrosa de origem renal em fases iniciais de desenvolvimento.

O aumento da permeabilidade vascular é responsável por duas lesões extrarrenais de uremia: o edema pulmonar e a pericardite fibrinosa (Newman et al. 2009). Neste estudo, 76 cães apresentaram edema pulmonar. A formação de um líquido rico em proteínas no pulmão de pacientes urêmicos comprova o envolvimento deste mecanismo na patogênese do edema pulmonar (Rackow et al. 1978). A pericardite fibrinosa estava presente em somente três dos casos estudados. Em um estudo prévio realizado no LPV-UFSM, avaliando 72 cães com uremia no período de 1986 a 1995 (anterior ao período aqui estudado), nenhum cão apresentou essa lesão no coração (Dantas & Kommers 1997). A pericardite fibrinosa é uma complicação bem conhecida em pacientes humanos urêmicos, já em cães essa lesão é considerada rara (Chew & Dibartola 1992).

Os mecanismos envolvidos na estomatite, glossite, enterite e esofagite ulcerativas, observadas em um menor número de casos neste estudo, são os mesmos citados anteriormente para as lesões gástricas (Newman et al. 2009). Lesões orais estão entre as complicações gastrointestinais mais importantes da uremia em cães. A necrose da ponta da língua, que é uma lesão observada ocasionalmente (Chew & Dibartola 1992), possivelmente causada por trombose de vasos de maior calibre da língua com consequente isquemia, foi observada em dois cães deste estudo. As lesões intestinais assemelham-se às do estômago, mas são descritas como menos frequentes em cães, menos severas e sem mineralização (Newman et al. 2009). Porém, neste estudo observou-se a ocorrência de um caso de mineralização leve no intestino delgado.

A endocardite mural e a trombose atrial e aórtica podem ser atribuídas à degeneração ou necrose endotelial (Confer & Panciera 1998). Essas lesões foram descritas em 46 cães deste estudo. A forma mais comum de endocardite mural em cães é a que ocorre na insuficiência renal (Robinson & Maxie 2007). No animal urêmico, pode ocorrer degeneração focal subendotelial no endocárdio e, menos frequentemente, na superfície endotelial da aorta e tronco pulmonar. Devido à predisposição à trombose por perda de anti-trombina III na urina, em cães com lesões glomerulares grandes trombos podem desenvolver-se nesses locais (Confer & Panciera 1998). Neste estudo, somente um cão apresentou trombose aórtica.

A anemia associada à insuficiência renal é, em grande parte, devida à inadequada produção de eritropoietina (MacDougall 2001), mas o aumento da hemólise e a perda sanguínea também podem contribuir (Polzin et al. 1992). Além disso, em humanos, sabe-se que a vida das hemácias em pacientes urêmicos fica reduzida a aproximadamente metade do observado em indivíduos saudáveis (Chew & Dibartola

1992). Sugere-se também que outras substâncias possam desempenhar um papel na inibição da eritropoiese, incluindo as poliaminas, paratormônio (PTH) e algumas citocinas inflamatórias (MacDougal 2001). Neste estudo somente em 10 cães relatou-se a ocorrência de anemia. Porém, este número pode estar subestimado, pois a análise da medula óssea nem sempre é realizada na rotina.

CONCLUSÕES

Neste estudo abordando a epidemiologia, prevalência e distribuição das lesões extrarrenais de uremia em um período de 17 anos, pode-se concluir que:

- a) cães de meia idade e idosos foram mais propensos a desenvolver IRC e, conseqüentemente, uremia;
- b) os sinais clínicos mais diagnosticados em cães com uremia, em ordem decrescente de prevalência foram: vômito, anorexia, apatia, diarreia, úlceras na cavidade oral e língua e hálito urêmico;
- c) em 86,3% dos casos as lesões extrarrenais de uremia foram decorrentes de azotemia prolongada por lesões graves dos rins, sendo as mais comuns a nefrite intersticial e a glomerulonefrite;
- d) as lesões extrarrenais de uremia mais frequentes, em ordem decrescente foram: gastrite ulcerativa e hemorrágica, mineralização de tecidos moles, edema pulmonar, estomatite e glossite ulcerativas, endocardite/trombose atrial e aórtica, hiperplasia de paratireoide, osteodistrofia fibrosa, anemia, laringite, enterite ulcerativa/hemorrágica, esofagite fibrinocrótica e pericardite fibrinosa;

REFERÊNCIAS

- Barker I.K., Van Dreumel A. A., Palmer, N. 2007. The alimentary system, p.1-318. In: Maxie M.G. (Org.), Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals. Vol.2, 5th ed. Saunders Elsevier, St. Louis.
- Chew D.J. & Dibartola S.P. 1992. Diagnóstico e fisiopatologia da moléstia renal, p.1975-2046. In: Ettinger S.J. Tratado de Medicina Interna Veterinária. Vol.4, 3ª ed. Manole, São Paulo.
- Cheville N. F. 1979. Uremic gastropathy in the dog. Vet Pathol. 16:292-309.
- Confer, A.W. & Panciera, R.J. 1998. Sistema urinário, p.228-265. In: Carlton, W.W. & McGavin, M.D. (Ed.). Patologia veterinária especial de Thomson. 2ªed. Artmed, São Paulo.
- Cowgill L.D. & Elliott D.A. 2008. Insuficiência renal aguda, p.1701-1721. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (Eds), Tratado de Medicina Interna Veterinária: doenças do cão e do gato. Vol.2. 5ªed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- Dantas A.F.M. & Kommers G.D. 1997. Lesões extra-renais de uremia em 72 cães. Ciênc. Rural. 27(2):301-306.
- Figuera R.A., Souza T.M., Silva M.C., Brum J.S., Graça D.L., Kommers G.D., Irigoyen L.F. & Barros C.S.L. 2008. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1965- 2004). Pesq. Vet. Bras. 28(4):223-230.
- Galvão A.L.B., Borges J.C., Vieira M.C., Ferreira G., Lega E., Pinto M. 2010. Alterações clínicas e laboratoriais de cães e gatos com doença renal crônica: revisão de literatura. Nucleus Animalium. 2(1):23-40.
- Grauer G. F. 2010. Distúrbios do trato urinário, p.609-696. In: Nelson, R. W. & Couto, C. G. Medicina Interna de Pequenos Animais. 4ªed. Elsevier, Rio de Janeiro.

- Inkelmann M.A., Kommers G.D., Trost M.E., Barros C.S.L, Figuera R.A., Irigoyen L.F., Silveira I.P. 2012. Lesões do sistema urinário em 1.063 cães. *Pesq. Vet. Bras.* 32(8):761-771.
- Lazaretti P., Kogika M.M., Hagiwara M.K., Lustoza M.D. 2006 Concentração sérica de paratormônio intacto em cães com insuficiência renal crônica *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 58(4):489-494.
- MacDougall R.C. 2001. Role of uremic toxins in exacerbating anemia in renal failure. *Kidney Int.* 59(78):S67-S72.
- Maxie M.G. & Newman S.J. 2007. The urinary system, p.425-522. In: Maxie M.G. (Org.), Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals. Vol.2, 5th ed. Saunders Elsevier, St. Louis.
- Maxie M.G. & Robinson W.S.F. 2007. Cardiovascular system, p.1-105. In. Maxie M.G. (Org.), Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals. Vol.3, 5th ed. Saunders Elsevier, St. Louis.
- Newman S.J.; Confer A.W. & Panciera R.J. 2009. Sistema urinário, p.613-691. In: McGavin M.D.; Zachary J.F. (Eds), *Bases de Patologia em Veterinária*. 4ªed. Elsevier, Rio de Janeiro.
- Peters R.M., Goldstein R.E., Erb H.N., Njaa B.L. 2005. Histopathologic features of canine uremic gastropathy: A retrospective study. *J Vet Intern Med.* 19:315-320.
- Polzin D.J. & Osborne C.A. 1995. Pathophysiology of renal failure and uremia. p. 335-367 In: Osborne C.A. & Finco D.R. *Canine and feline nephrology and urology*. Williams & Wilkins, Baltimore.
- Polzin D.J., Osborne C.A., Jacob F. & Ross S. 2008. Insuficiência renal crônica, p.1721-1751. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (Eds), *Tratado de Medicina Interna Veterinária: doenças do cão e do gato*. Vol.2. 5ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- Polzin D., Osborne C. & O'brient T. 1992. Moléstia dos rins e ureteres, p.2047-2138 In: Ettinger S.J. *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. Vol.4, 3ª ed. Manole, São Paulo.
- Rackow E.C., Fein I.A., Sprung C., Grodman R.S. 1978. Uremic pulmonary edema. *Am J Med.* 64(6):1084-1088.
- Thompson K. 2007. Bones and joints, p. 1-184. In: Maxie M.G. (Org.), Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals. Vol.1, 5th ed. Saunders Elsevier, St. Louis.
- Vanholder R., Van Laecke S. & Glorieux G. 2008. What is new in uremic toxicity? *Pediatr. Nephrol.* 23:1211-1221.

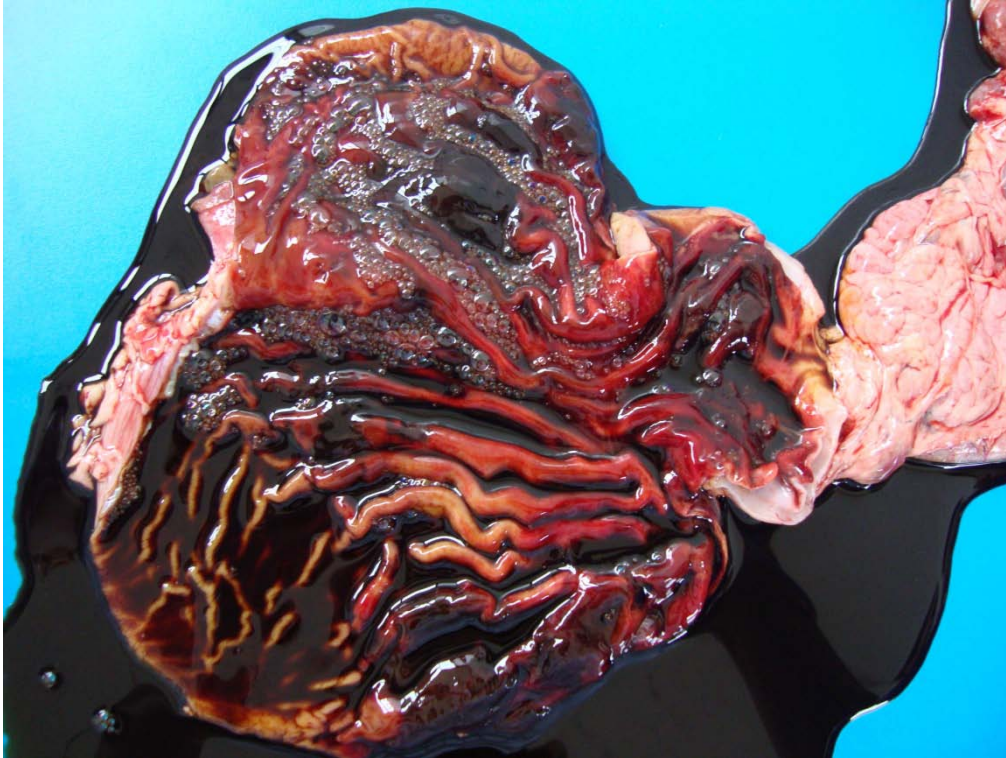


Fig.1. Cão. Uremia, estômago. A mucosa do estômago está avermelhada, com conteúdo sanguinolento.

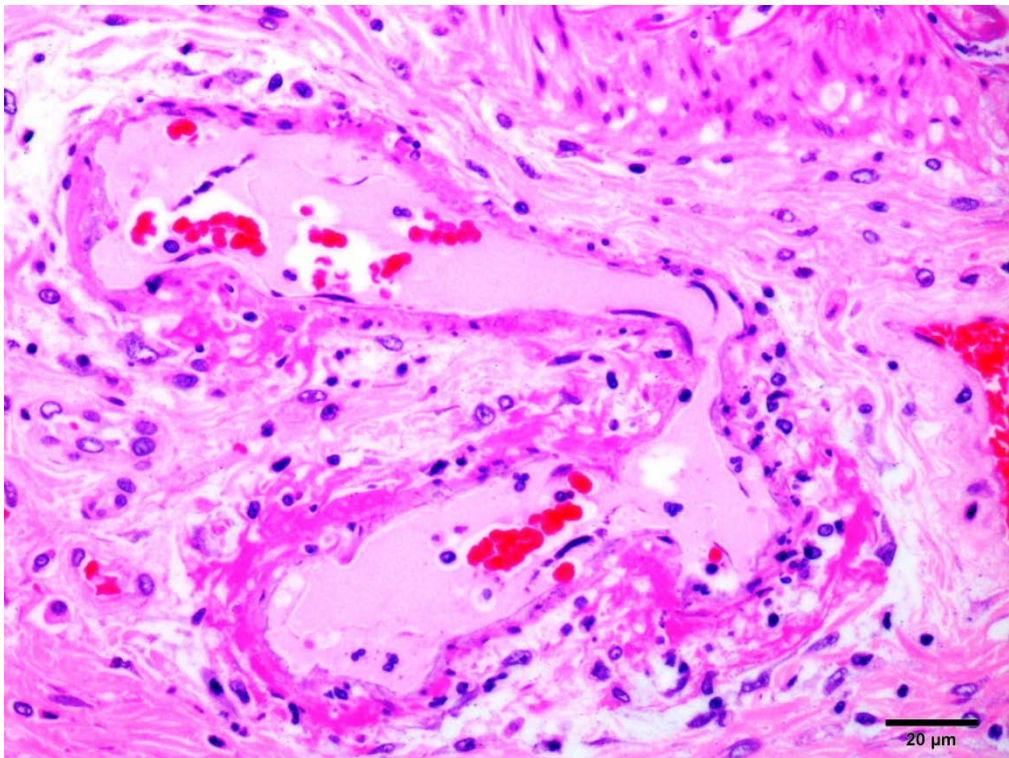


Fig.2. Cão. Uremia, estômago. Há necrose fibrinoide na parede da arteríola da submucosa.



Fig.3. Cão. Uremia, pulmão com mineralização. Os pulmões estão armados e avermelhados.

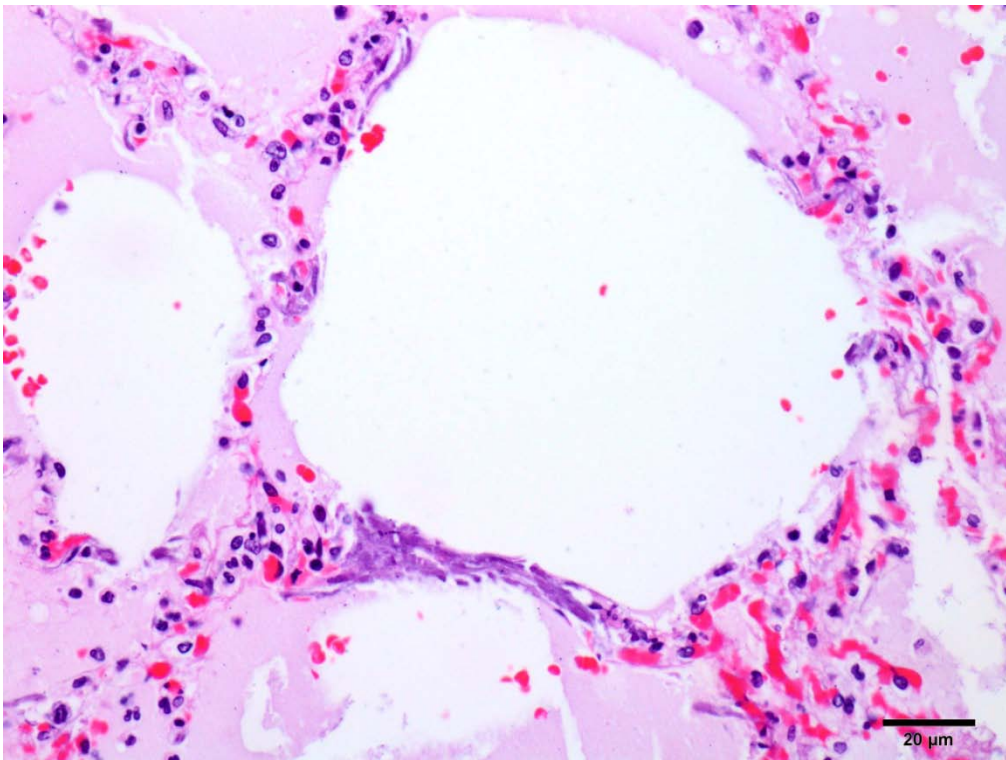


Fig.4. Cão. Uremia, pulmão. Há deposição de material basofílico granular nos septos interalveolares (mineralização). Alguns alvéolos estão repletos de material eosinofílico amorfo (edema). Coloração de H&E.



Fig.5. Cão. Uremia, coração. Observam-se áreas elevadas, irregulares e brancacentas no endocárdio (endocardite associada à mineralização) do átrio esquerdo.

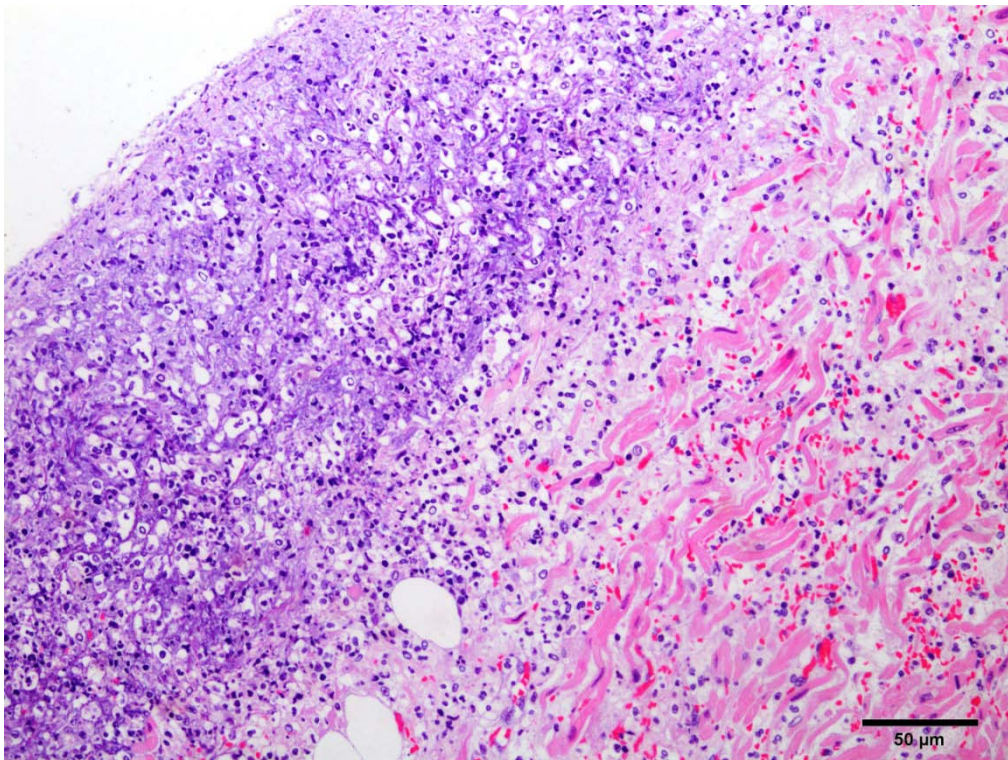


Fig.6. Cão. Uremia, coração. Infiltrado inflamatório composto por grande quantidade de neutrófilos com deposição de fibrina e material basofílico granular (mineralização) no endocárdio atrial. Coloração de H&E.



Fig.7. Cão. Uremia, músculos intercostais. Mineralização da pleura parietal e músculos intercostais subjacentes, com estriações brancas e elevadas, que acompanham o sentido das fibras musculares.

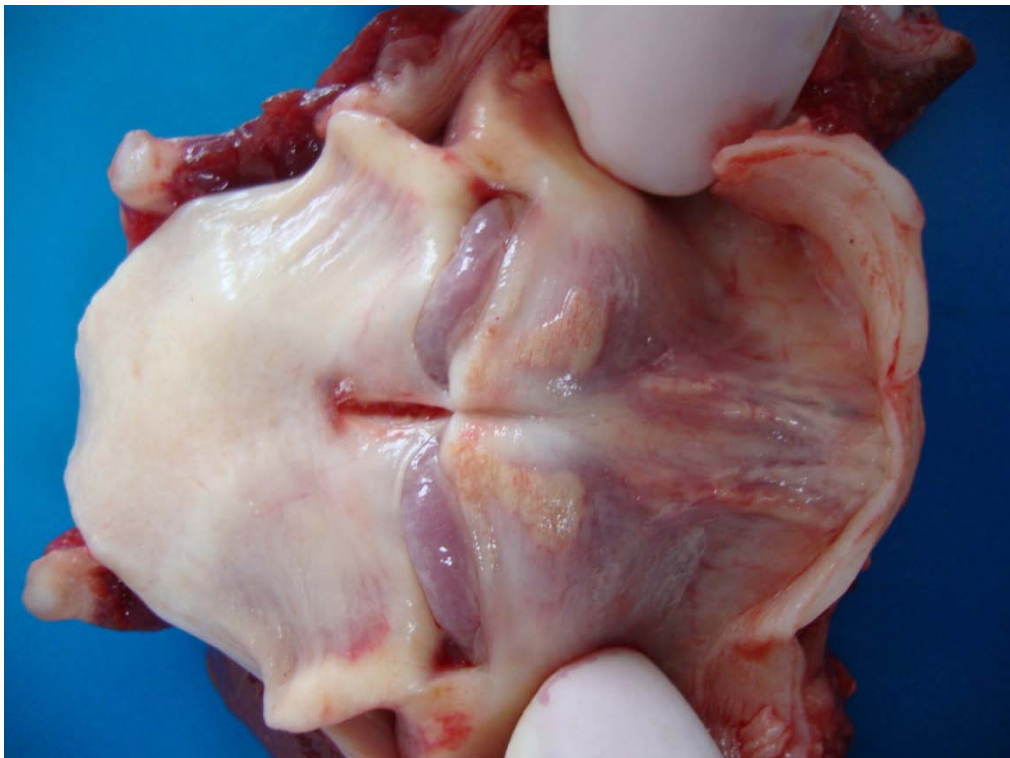


Fig.8. Cão. Uremia, laringe. Mineralização da laringe caracterizada pela presença de placas brancas multifocais na mucosa.



Fig.9. Cão. Uremia, cavidade oral. Ulceração focal. A icterícia observada na mucosa está relacionada com a causa primária da lesão renal (leptospirose).



Fig.10. Cão. Uremia, língua. Área extensa de necrose da ponta da língua.



Fig.11. Cão. Uremia, paratireoides. As paratireoides estão aumentadas de tamanho (hiperplasia).



Fig.12. Cão. Uremia, coração. Presença de fibrina aderida ao pericárdio visceral (pericardite fibrinosa).

Quadro 1 - Tipo e frequência de aparecimento de lesões extra-renais de uremia em 161 cães

| Lesão | Número de ocorrências/cães | % sobre o total de cães* |
|--|----------------------------|--------------------------|
| Gastrite ulcerativa e hemorrágica | 135/91 | 56,50 |
| com ulceração e hemorragia | 91 | - |
| com odor amoniacal | 31 | - |
| com vasculite e trombose | 13 | - |
| Mineralização de tecidos moles | 189/90 | 55,90 |
| pulmão | 40 | - |
| coração | 37 | - |
| pleura e músculos intercostais | 36 | - |
| estômago | 34 | - |
| rim | 27 | - |
| aorta | 5 | - |
| laringe | 5 | - |
| diafragma | 1 | - |
| intestino delgado | 1 | - |
| língua | 1 | - |
| traqueia | 1 | - |
| Edema pulmonar | 76/76 | 47,20 |
| Estomatite e/ou glossite ulcerativa | 52/49 | 30,40 |
| com úlceras multifocais | 49 | - |
| com trombose | 3 | - |
| Endocardite/trombose atrial e aórtica | 46/46 | 28,60 |
| Hiperplasia da paratireoide | 15/15 | 9,30 |
| Osteodistrofia fibrosa | 13/13 | 8,10 |
| Anemia | 10/10 | 6,20 |
| Laringite ulcerativa | 8/8 | 5,00 |
| Enterite ulcerativa/hemorragica | 7/6 | 3,70 |
| com ulceração e hemorragia | 6 | - |
| com trombose | 1 | - |
| Esofagite fibrinonecrótica | 3/3 | 1,90 |
| Pericardite fibrinosa | 3/3 | 1,90 |

*Considerando a ocorrência simultânea de várias lesões extrarrenais de uremia num mesmo cão.

3. CONCLUSÃO

Com base nos dados obtidos sobre a epidemiologia, prevalência e distribuição das lesões extrarrenais de uremia em cães, pode-se concluir que cães de meia idade e idosos são mais propensos a desenvolver IRC e, conseqüentemente, uremia. Os sinais clínicos mais frequentes observados nesses cães são vômito, anorexia, apatia, diarreia, úlceras na cavidade oral e língua e hálito urêmico. As lesões extrarrenais de uremia mais frequentes são gastrite ulcerativa e hemorrágica, mineralização de tecidos moles, edema pulmonar, estomatite e glossite ulcerativas, endocardite/trombose atrial e aórtica, hiperplasia de paratireoide, osteodistrofia fibrosa, anemia, laringite, enterite ulcerativa/hemorrágica, esofagite fibrinonecrótica e pericardite fibrinosa. Na maior parte dos casos, essas lesões são decorrentes de azotemia prolongada por lesões graves dos rins.

4. REFERÊNCIAS

FUKUDA, N. et al., Decreased 1,25 dihydroxyvitamin d3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. **Journal of Clinical Investigation** v. 3, n. 92, p. 1436-1443, Set., 1993.

GUNTHNER, T. et al. Endothelium and vascular smooth muscle cells in the context of uremia. **Seminars in Dialysis**, Berlin, v.22, n.4, p.428-432, Jul/Aug. 2009.

HOUPT, T. R. Equilíbrio ácido-básico, In: REECE, W. O.; SWENSON, M. J. **Dukes/Fisiologia dos animais domésticos**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, vol 2, 11ª Ed., 1996. p.549-559.

JEONG, W. I. et al., 2006 Canine renal failure syndrome in three dogs. **Journal of Veterinary Science**, v.3, n.7, p.299-301, Set., 2006.

KING, L.G. et al. Anemia of chronic renal failure in dogs, **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.5, n.6, p.326-332, Set/Out, 1992.

MARTINS, G.T.B; JORGETTI, V. Hiperparatireoidismo secundário e insuficiência renal crônica: impacto na resposta imune. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 17, n. 2, Abr/Mai/Jun, 1995.

REECE, W. O. Equilíbrio hídrico e excreção. In: REECE, W. O.; SWENSON, M. J. **Dukes/Fisiologia dos animais domésticos**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, Vol. 2., 11ª Ed., 1996, p. 521-548.

VANHOLDER, R.; SMET, R., Pathophysiologic effects of uremic retention solutes. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.10, p1815-1823, Fev. 1999.