

MAYARA PEREIRA LOTÉRIO

DOPPLERFLUXOMETRIA NA AVALIAÇÃO DA DOENÇA RENAL EM CÃES

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2018

**Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Câmpus Viçosa**

T

L882d
2018 Lotério, Mayara Pereira, 1988-
Dopplerfluxometria na avaliação da doença renal em cães /
Mayara Pereira Lotério. – Viçosa, MG, 2018.
x, 68f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexos.

Orientador: Emily Correna Carlo Reis.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Referências bibliográficas: f. 52-64.

1. Ultrassonografia veterinária. 2. Cães - Doenças.
3. Doppler, Ultrassonografia. 4. Diagnóstico por ultrassom.
5. Rins - Doenças. 6. Coração - Doenças. I. Universidade
Federal de Viçosa. Departamento de Veterinária. Programa de
Pós-Graduação em Medicina Veterinária. II. Título.

CDD 22. ed. 636.089607543

MAYARA PEREIRA LOTÉRIO

DOPPLERFLUXOMETRIA NA AVALIAÇÃO DA DOENÇA RENAL EM CÃES

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 14 de junho de 2018.



Evandro Silva Favarato
(Coorientador)



Fabrício Luciani Valente
(Coorientador)



Flávia Diniz Valadares



Emily Correna Carlo Reis
(Orientadora)

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Departamento de Veterinária da Universidade Federal de Viçosa, pela oportunidade de um novo aprendizado.

À Funarbe pelo financiamento do projeto e a CAPES pela bolsa de mestrado.

À Professora Emily pela orientação e, principalmente, por ampliar meu horizonte, me possibilitando aprender e crescer muito além das minhas expectativas.

Aos Professores Evandro e Fabrício pela Co-orientação e ajuda nos detalhes do delineamento desse projeto.

À Cibely pelos conhecimentos transmitidos.

À Samara pelas portas abertas e ensinamentos

Aos residentes da clínica de pequenos e grande animais, particularmente, Jonas e Jader pela ajuda e incentivo para a realização desse trabalho.

À todos os funcionários do departamento pela ajuda. Obrigada Rosi!!!!

Aos proprietários e seus animais, que aceitaram a participação nas avaliações.

E, acima de tudo, a minha mãe não mediu esforços para possibilitar meu desenvolvimento pessoal e profissional.

À minha família pelo amor e apoio, sem vocês eu não chegaria até aqui.

Ao meu namorado, Gustavo pela paciência, carinho e por trazer o Neni.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	iv
LISTA DE TABELAS	v
RESUMO	vii
ABSTRACT	ix
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	3
2.1. Doença renal.....	3
2.2. Piometra.....	7
2.3. Cardiopatia em cães.....	9
2.4. Exame ultrassonográfico dos rins.....	13
2.5. Ultrassonografia Doppler Renal.....	16
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	20
4. RESULTADOS.....	28
4.1 Grupo Controle.....	28
4.2. Grupo Piometra.....	29
4.3. Grupo Cardiopatas.....	33
5. DISCUSSÃO.....	40
6. CONCLUSÃO.....	51
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
8. ANEXOS.....	65
8.1 Anexo I – Registro do projeto na CEUA.....	65
8.2 Anexo II - Termo de consentimento livre e esclarecido para o HVT-UFV...67	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Desenho esquemático da anatomia vascular do rim em cão e gato. Onde nota-se a artéria renal, artéria interlobar, artéria arqueada e artéria interlobular.....	14
Figura 2- Imagem ultrassonográfica de um rim normal de cão em plano dorsal, sagital e transversal. Região medular é hipocogênica em relação a região cortical e é dividida pelos vasos e divertículo da pelve que são hiperecogênicos. A pelve renal está discretamente dilatada, sendo melhor visualizada no plano transversa e no dorsal.....	15
Figura 3 – Imagem de exame ultrassonográfico em modo B evidenciando o corte coronal do rim esquerdo de um cão para medida do comprimento renal.....	23
Figura 4 – Imagem de exame ultrassonográfico em modo B para comparação da ecogenicidade da cortical renal com o parênquima esplênico.....	24
Figura 5 - Avaliação da artéria intra-renal com o uso tríplex Doppler, notar no espectro a VPS e VDF utilizados para o cálculo dos índices.....	25
Quadro 1 - Estadiamento da DRC baseado na concentração sanguínea de creatinina em pacientes estáveis.....	6
Quadro 2 - Intervalo de referência para hematologia e bioquímica sérica de cão.....	22
Quadro 3 - Classificação da doença cardíaca e insuficiência cardíaca de acordo com American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM).....	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Comparação entre os valores de médias dos índices resistivos e índices de pulsatilidade da artéria renal esquerda, artéria renal direita, artéria interlobar esquerda e artéria interlobar direita.....	29
Tabela 2 – Comparação dos valores de índice de resistividade da artéria interlobar esquerda, artéria interlobar direita, artéria renal esquerda e artéria renal direita em M0 e em M1 com os valores do grupo Controle.....	31
Tabela 3 - Comparação dos valores de índice de pulsatilidade da artéria interlobar esquerda, artéria interlobar direita, artéria renal esquerda e artéria renal direita em M0 e M1 com os valores do grupo Controle.....	32
Tabela 4 – Comparação dos valores de índice de resistividade e de índice de pulsatilidade da artéria interlobar esquerda, artéria interlobar direita, artéria renal esquerda e artéria renal direita entre M0 e M1.....	32
Tabela 5 – Valores de média e desvio padrão para os índice de resistividade e índice de pulsatilidade da artéria interlobar esquerda, artéria interlobar direita, artéria renal esquerda e artéria renal direita em M0 e M1 comparados aos valores do grupo Controle.....	35
Tabela 6 – Comparação dos valores de índice de resistividade e índice de pulsatilidade da artéria interlobar esquerda, artéria renal esquerda e artéria renal direita, em M0 e M1 com o valor de normalidade sugerido pela literatura de 0,7 para IR e 1,52 para IP.....	36
Tabela 7 – Correlação entre os valores do índice de resistividade e do índice de pulsatilidade em M0 e M1 com a presença ou ausência do tratamento com furosemida.....	37

Tabela 8 – Coeficientes de correlação entre os índices de resistividade e pulsatilidade da artéria interlobar esquerda, artéria interlobar direita, artéria renal esquerda e artéria renal direita e a creatinina em M0 e M1.....38

Tabela 9 - Correlação entre os índices de resistividade e pulsatilidade da artéria interlobar esquerda, artéria interlobar direita, artéria renal esquerda e artéria renal direita e o Enalapril em M0 e M1.....39

RESUMO

LOTÉRIO, Mayara Pereira, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, junho de 2018. **Dopplerfluxometria na avaliação da doença renal em cães.** Orientadora: Emily Correna Carlo Reis. Coorientadores: Evandro Silva Favarato, Fabrício Luciani Valente e Andrea Pacheco Borges Batista.

A doença renal apresenta alta morbidade e seu curso pode ser crônico ou agudo. Para o reconhecimento da doença renal a creatinina é o analito mais frequentemente medido embora possa ser uma ferramenta pouco sensível, principalmente para a injúria renal aguda. A avaliação ultrassonográfica em modo B pode ter seus dados morfológicos acrescidos de informações sobre o fluxo sanguíneo e a resistência vascular dos rins através do uso do Doppler, sendo os índices derivados do Doppler potenciais marcadores de alterações no fluxo sanguíneo e na resistência vascular renal. Assim, utilizando índice resistivo (IR) e índice de pulsatilidade (IP), além de técnicas ultrassonográficas de modo B, Doppler colorido objetivou-se analisar o potencial do ultrassom para detectar a lesão renal em pacientes caninos que apresentavam doenças naturalmente ocorridas. Na avaliação Doppler do grupo Controle, a média do IR das artérias renais foi de $0,64 \pm 0,09$ e para as artérias interlobares obteve-se média de $0,64 \pm 0,07$. E para os IP os valores médios das artérias renais foram de $1,15 \pm 0,33$ e para as artérias interlobares $1,10 \pm 0,25$. Nota-se que os IR do grupo Piometra em M0 foram maiores do que no grupo Controle e mesmo foi verificado para M1. Observa-se também diferença significativa ($p < 0,05$) ao comparar os valores de IP do grupo Controle aos valores de IP do grupo Piometra em M0 e M1, de forma que os IP do grupo Piometra são maiores que os do grupo Controle. Quanto aos valores séricos de creatinina, somente em uma cadela (4%) do M0 apresentaram valor sérico de creatinina acima dos valores de referência e os valores de creatinina não apresentaram diferença significativa ($p > 0,05$) entre M0 e M1. Para o grupo Cardiopata a comparação dos valores de IR e IP com os respectivos índices do grupo Controle mostraram que as medidas dos índices IR e IP referentes ao grupo

Cardiopatas são maiores do que às verificadas no grupo Controle, assim como para os valores valor considerados padrão de normalidade pela literatura. Correlação foi investigada entre os dois índices e valores de creatinina sérica e, apenas para o grupo Cardiopatas, com o grau de doença cardíaca, idade, dose de enalapril e diurético associado ao enalapril. Apenas um animal no grupo piometra apresentou creatinina sérica acima do valor de referência. No grupo Cardiopatas, o número de animais que apresentaram valores de creatinina acima da referência aumentou ao longo do tempo e uma correlação positiva fraca foi encontrada para ambos os índices. No presente estudo, observou-se que em ambos os grupos Piometra e Cardiopata, os valores de IR e IP foram significativamente maiores do que aqueles do grupo Controle em todos os momentos de avaliação. Concluímos que o IR e o IP são melhores instrumentos para detectar a lesão renal do que a creatinina sérica.

ABSTRACT

LOTÉRIO, Mayara Pereira, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, June, 2018. **Dopplerfluxometry in the evaluation of renal disease in dogs.** Adviser: Emily Correna Carlo Reis. Co-Advisers: Evandro Silva Favarato, Fabrício Luciani Valente and Andrea Pacheco Borges Batista.

Renal disease presents high morbidity and its course can be chronic or acute. For the recognition of renal disease creatinine is the most frequently measured analyte although it may be a poorly sensitive tool, especially for acute renal injury. Ultrasound evaluation in B mode may have its morphological data plus information on blood flow and vascular resistance of the kidneys through the use of Doppler, Doppler-derived indices being potential markers of changes in blood flow and renal vascular resistance. Thus, using a resistive index (RI) and pulsatility index (PI), in addition to ultrasound techniques of B mode, color Doppler was aimed at analyzing the potential of ultrasound to detect renal injury in canine patients who had naturally occurring diseases. In the Doppler evaluation of the Control group, the mean of the RI of the renal arteries was 0.64 ± 0.09 and for the interlobar arteries was obtained a mean of 0.64 ± 0.07 . For PIs, the mean values of the renal arteries were 1.15 ± 0.33 and for the interlobar arteries 1.10 ± 0.25 . It is noted that the RIs of the Piometra group in M0 were higher than in the Control group and even verified for M1. It is also observed a significant difference ($p < 0.05$) when comparing the PI values of the Control group to the PI values of the Piometra group in M0 and M1, so that the PIs of the Piometra group are larger than those in the Control group. Regarding serum creatinine values, only one dog (4%) of the M0 presented a serum creatinine value above the reference values and the creatinine values did not present a significant difference ($p > 0.05$) between M0 and M1. For the Cardiopata group, the comparison of RI and PI values with the respective Control group indices showed that the measures of the RI and PI indices for the Cardiopatas group were higher than those observed in the Control group, as well as for the values considered standard of normality in the literature. Correlation was investigated between the two indices and values of serum creatinine and, only for the Cardiopatas group, with the degree of heart disease,

age, dose of enalapril and diuretic associated with enalapril. Only one animal in the pyometra group had serum creatinine above the reference value. In the Cardiopatas group, the number of animals that presented creatinine values above the reference increased over time and a weak positive correlation was found for both indices. In the present study, it was observed that in both Piometra and Cardiopata groups, RI and PI values were significantly higher than those in the Control group at all moments of evaluation. We conclude that RI and PI are better tools for detecting renal injury than serum creatinine.

1 INTRODUÇÃO

A doença renal pode ser definida como uma anormalidade estrutural ou funcional em um ou ambos os rins (POLZIN, 2010). Em geral, apresenta alta morbidade em animais idosos e sua ocorrência vem se elevando junto com a expectativa de vida dos animais domésticos (NEWL *et al.*, 1999). Diversos fatores, a própria idade avançada ou doenças inflamatórias, infecciosas e imunomediadas, uso de medicamentos com potencial nefrotóxico e desequilíbrio hidroeletrólítico podem levar ao dano renal (LUNN, 2011).

A doença renal pode ser aguda ou crônica, dependendo do histórico do paciente e do tempo de instalação da injúria renal (LUNN, 2011). Se a anormalidade estrutural ou funcional está presente por três meses ou mais, a doença renal é definida como crônica (POLZIN, 2011). A sua etiologia pode envolver um amplo espectro de doenças, entretanto, independentemente da causa do dano ao néfron, esse é irreversível e progressivo podendo levar a insuficiência renal ou até a falência do órgão (FORRESTER *et al.*, 1998; POLZIN, 2011). Já em se tratando de pacientes em estado crítico, a lesão renal aguda é a complicação mais frequente (RONCO *et al.*, 2013). É caracterizada pela perda súbita da função dos rins, tornando-se um fator de risco para o desenvolvimento da doença renal crônica ou para a morte, independentemente de sua causa (LUNN, 2011; RONCO *et al.*, 2013).

Para o reconhecimento da doença renal devem-se considerar testes de função renal, concentrações séricas de eletrólitos e estado ácido-base, análise de urina e estudos de imagem renal (POLZIN, 2011). Dentre os testes de função renal, a creatinina é o analito mais frequentemente medido em laboratórios clínicos humanos e veterinários e é usado como medida indireta da taxa de filtração glomerular (TFG). Logo, seu valor sérico pode aumentar na doença renal devido à diminuição na TFG (BRAUN *et al.*, 2003). Entretanto a dosagem de creatinina sérica pode ser uma ferramenta pouco sensível, já que as doenças renais em estágios iniciais podem ser assintomáticas e não demonstrarem aumento sérico de creatinina, o que qualifica a avaliação de outros parâmetros (CARVALHO, 2009; LUNN, 2011). Em contrapartida, as alterações vasculares podem ser os primeiros sinais de modificação funcional

do rim e é dessa forma que o exame ultrassonográfico se torna notável para auxiliar o diagnóstico precoce das doenças renais na tentativa de evitar o agravamento dos processos agudos (CARVALHO, 2009) por propiciar informações para o desenvolvimento de terapias para antes que a doença renal crônica tenha se instalado.

Atualmente a avaliação ultrassonográfica do trato urinário se tornou de fácil acesso à medicina veterinária, se tratando de um método não invasivo, indolor, não ionizante e que possibilita a obtenção de informações de topografia, forma, arquitetura e tamanho dos órgãos (VAC, 2014). Adicionalmente, a ultrassonografia Doppler fornece informações importantes sobre o fluxo sanguíneo e a resistência vascular dos rins (HARZMMAN e WECKERMANN, 1990; PLATT *et al.*, 1992).

Em pacientes humanos, a obtenção do valor do fluxo sanguíneo intrarenal com o duplex Doppler tem sido usada para diagnóstico de doenças renais, monitoramento da resposta terapêutica e definição de prognóstico (HARZMMAN e WECKERMANN, 1990; PLATT *et al.*, 1992). Os índices derivados do Doppler podem ainda, ser usados como marcadores de alterações agudas no fluxo sanguíneo e na resistência vascular do rim (JENSEN, 1994), tornando-os uma estratégia em potencial para avaliação de doenças que alteram o fluxo sanguíneo (INSANA *et al.*, 1989).

Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar os índices de resistividade e pulsatilidade como parâmetros de avaliação renal e detecção precoce de má perfusão sinalizando o desenvolvimento da lesão aos rins em cães, assim como relacioná-los os valores séricos de creatinina.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Doença renal

Os termos doença renal ou dano renal são usados para denotar insultos crônicos ou agudos aos rins (GRAUER, 2005). Os rins são os órgãos mais suscetíveis a lesões por isquemia e por agentes tóxicos, o fato do fluxo sanguíneo renal representar cerca de 20% do débito cardíaco, o predispõe a uma maior exposição a substâncias tóxicas que estejam na corrente sanguínea, sendo a córtex renal a região mais vulnerável, por receber 90% do aporte sanguíneo direcionado ao órgão. Já as células dos túbulos contorcidos proximais e alça de Henle são mais frequentemente afetadas por lesões isquêmicas (GRAUER, 1996).

A combinação de fatores isquêmicos e nefrotóxicos podem levar a insuficiência renal aguda (IRA). A IRA se caracteriza pela perda abrupta das funções hemodinâmicas, de filtração e de excreção exercidas pelos rins, culminando no acúmulo de toxinas metabólicas e na falha da regulação do equilíbrio ácido-base, hídrico e eletrolítico (GRAUER, 1996; COWGILL e ELLIOT, 2008). A insuficiência excretora é a responsável pelo rápido e progressivo aumento sérico de ureia, creatinina e fosfatos, a azotemia (COWGILL e ELLIOT, 2008; CREW *et al.*, 2011). Em função disto, a terapêutica para insultos renais agudos deve ter o propósito de preservar ou restaurar a hemodinâmica renal, aumentar a excreção de soluto, minimizar a disfunção intratubular e remover ou reduzir os agentes nefrotóxicos (GRAUER, 1996). O retardo do início ou o fracasso da terapia pode resultar em lesão renal irreversível e óbito (COWGILL e ELLIOT, 2008).

Em humanos, a IRA geralmente está relacionada à necrose tubular aguda (HOU *et al.*, 1983). Na medicina veterinária, existem poucos estudos que documentem a frequência das causas de IRA em cães e gatos (LUNN, 2011). Segundo Grauer (2005) as lesões renais agudas nesses animais também são resultado de isquemias ou insultos tóxicos e tendem a afetar a porção tubular do néfron. Estas podem ter causas pré-renais, renais ou pós-

renais como: hipovolemias, sepse, obstruções uretrais, fatores nefrotóxicos e processos infecciosos, inflamatórios ou neoplásicos (LUNN, 2011).

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada pela presença de anormalidades estruturais ou funcionais em um ou ambos os rins por um período igual ou superior a três meses. A etiologia da DRC é vasta (POLZIN, 2011) e fatores como alterações congênitas, senilidade, obesidade, doença periodontal, desordens cardiovasculares, alimentação inadequada, administração de fármacos de potencial nefrotóxicos, intoxicações e doenças infecciosas estão associados a lesões no néfron e ao suprimento sanguíneo do parênquima renal (GRAUER, 2005; MELO *et al.*, 2006; POLZIN, 2011; O'NEILL *et al.*, 2013). Embora, a maioria dos doentes renais apresentem alterações funcionais e estruturais do órgão, o grau de comprometimento estrutural nem sempre reflete a perda de função (POLZIN *et al.*, 2004; POLZIN, 2011, BARTGES, 2012). Em todos os casos, o resultado final da DRC em cães é a redução da TFG e as consequências disto na homeostase (WARE, 2006). Sua progressão leva a síndrome da insuficiência renal crônica (IRC), reconhecida pela perda da capacidade dos mecanismos compensatórios em manter as funções excretora, regulatória, catabólica e endócrina dos rins (CREW *et al.*, 2011). Devido a seu caráter irreversível e progressivo, a maioria dos cães com DRC vem a óbito ou a eutanásia é realizada (POLZIN, 2011).

Em ambos os casos, o reconhecimento da doença renal requer atenção a evidências de múltiplas fontes como achados no exame físico ou história médica de alterações no volume de urina ou na dipsia, achados em bioquímica sérica e urinálise (POLZIN, 2011). A dosagem sérica de ureia e creatinina são amplamente utilizadas para pesquisa de alterações na função renal, entretanto, atenção deve ser dada ao fato da ureia não ser um indicador inteiramente específico para função renal podendo ter seus valores séricos aumentados por fatores pré-renais (FORTERRE *et al.*, 2004). Já a creatinina presente no plasma é originária da degradação de creatina e fosfato de creatina é de origem muscular ou alimentar e é eliminada pela filtração glomerular apresentando secreção renal e metabolismo extra-renal insignificantes, o que a torna uma boa estimativa da TFG (BRAUN *et al.*, 2003). Embora a dosagem sérica de creatinina seja um teste prontamente disponível

(LUNN, 2011), o revés está no fato da azotemia só ser detectável a partir da perda de função de cerca de 75% dos néfrons, ou seja, trata-se de um marcador específico, mas de baixa sensibilidade para a injúria renal (CREW *et al.*, 2011).

Após o diagnóstico da DRC, a concentração sérica de creatinina em jejum e após correção dos déficits volêmicos é utilizada para o estadiamento do paciente. Esse estadiamento tem como propósito facilitar o tratamento e o monitoramento dos pacientes com DRC, proposto pela International Renal Interest Society (IRIS, 2015) (Quadro 1). Além disso, propõe um subestadiamento que pode ser feito considerando o estado proteinúrico ou não do animal, assim como a presença ou não de hipertensão arterial sistêmica.

Estágio	Creatina Plasmática mg/dl		Comentários
	Cão	Gato	
Em risco	<1,4	<1,6	Não azotêmico. Histórico sugerindo que o animal está em risco aumentado de desenvolvimento de DRC, devido a fatores como exposição a fármacos nefrotóxicos, alta prevalência de doenças infecciosas no local habitado pelo paciente ou idade avançada.
I	<1,4	<1,6	Não azotêmico. Presença de anormalidades renais como incapacidade de concentração de urina sem causa não-renal, anormalidade na palpação renal ou nos achados de imagem, anormalidade nos resultados de biopsia renal, aumento da concentração plasmática de creatinina em exames seriados.
II	1,4 - 2,0	1,6 - 2,8	Discreta azotemia renal. Limite inferior está dentro do intervalo de referência de muitos laboratórios, mas a insensibilidade da concentração de creatinina como teste de rastreamento significa que animais com valores de creatinina próximo ao limite superior de referência podem ter insuficiência excretora. Sinais clínicos discretos ou ausentes.
III	2,1 – 5,0	2,9 – 5,0	Azotemia renal moderada. Muitos sinais clínicos extra-renais podem estar presentes.
IV	>5,0	>5,0	Aumento dos sinais clínicos e crise urêmica.

Quadro 1 - Estadiamento da doença renal crônica baseado na concentração sanguínea de creatinina em pacientes estáveis.

Fonte: Adaptado de IRIS (2015)

A experiência clínica indica que a doença renal crônica, frequentemente é progressiva em cães caso tenha ocorrido a perda de determinado número de néfrons (CREW *et al.*, 2011). Entretanto, a gravidade dos sinais clínicos pode ser reduzida com o tratamento apropriado. Para isso, é necessário descontinuar os fármacos potencialmente nefrotóxicos, tratar anormalidades pré ou pós renais, identificar e tratar condições como pielonefrites e urolitíases, avaliar a pressão arterial sistêmica e tratar hipertensões, iniciar redução alimentar de proteínas e fósforo, assim como administração de quelantes de fósforo, repor de forma exogêna a eritropoietina em casos necessários, além do tratamento dos demais sinais clínicos como êmeses, por exemplo. Apesar do esforço terapêutico, não se deve esperar total recuperação da função renal dos pacientes com DRC, uma vez que, as alterações adaptativas e compensatórias necessárias para manter a função do órgão já ocorreram (POLZIN *et al.*, 2004; WARE, 2006).

2.2. Piometra

Piometra é um acúmulo de exsudato purulento na região intraluminal do útero, acompanhado de um processo inflamatório no endométrio e miométrio. Ela pode ou não ser precedida pela hiperplasia endometrial cística (CRANE, 2014). E trata-se de um distúrbio reprodutivo de ocorrência frequente em cadelas com idade superior a 8 anos (FIENI *et al.*, 2014). A etiologia exata é desconhecida, mas acredita-se que a resposta repetida e prolongada do trato reprodutor ao estrogênio seguida de longos intervalos de dominância da progesterona na cadela intacta, leva a mudanças endometriais mediadas hormonalmente, predispondo a colonização bacteriana (SMITH, 2006).

A piometra pode ser aberta, onde a cérvix encontra-se aberta permitindo a saída do conteúdo uterino na forma de descarga vulvar. Ou, em outros casos, a cérvix permanece fechada levando a uma maior distensão do útero e cornos uterinos pelo conteúdo purulento, já que não há eliminação da secreção pela vulva (FIENE *et al.*, 2014). Em ambas as situações, a piometra é uma emergência médica que requer rápida identificação e intervenção para

evitar a sepse. E caso o tratamento não ocorra, pode progredir para o óbito (PRETZER, 2008; FIENE *et al.*, 2014).

O diagnóstico pode ser feito com base na ocorrência de sinais clínicos como polidipsia, poliúria, anorexia e êmese em fêmeas durante ou logo após o diestro (FALDYNA *et al.*, 2001; JOHNSON, 2006; CRANE, 2014). O hemograma dessas cadelas pode apresentar como alterações como a anemia normocítica e normocrômica, a neutrofilia com desvio à esquerda, a monocitose e evidente toxicidade de leucócitos e as anormalidades bioquímicas incluem hiperproteinemia, hiperglobulinemia e azotemia (JOHNSON, 2006).

O exame ultrassonográfico é um recurso diagnóstico auxiliar em animais com história clínica compatível com piometra, mas também, possibilita a identificação da patologia antes do aparecimento dos sinais clínicos. Os achados ultrassonográficos incluem a distensão do útero e cornos uterinos por conteúdo luminal que varia de anecogênico homogêneo a heterogêneo com pontos ecogênicos em suspensão (NYLAND *et al.*, 2015). Nesses casos a mucometra e a hemometra são outras suspeitas uma vez que também cursam com evidências ultrassonográfica de conteúdo luminal uterino, entretanto, as alterações hematológicas e clínicas são discretas ou inexistentes, em oposição a piometra (PRETZER, 2008)

A terapia tradicional e mais indicada para piometra é a ovariosalpingohisterectomia (OSH) para remoção do útero infectado e supressão da liberação de endotoxinas. O tratamento clínico ainda não está bem estabelecido, e implica em grandes porcentagens de recorrência, havendo uma série de protocolos terapêuticos sugeridos nos últimos 10 anos (HAGMAN, 2012; FIENI *et al.*, 2014).

Frequentemente, a piometra está relacionada a doença renal de natureza aguda ou subaguda e comumente transitória quando tratada (MADDENS *et al.*, 2010). A fisiopatologia da insuficiência renal em cadelas com piometra e o desfecho clínico a longo prazo ainda são mal definidos (HEIENE *et al.*, 2007). Alguns autores atribuem a lesão renal à deposição de imunocomplexos nos glomérulos e a liberação de mediadores inflamatórios

levando à uma glomeruloesclerose (JACOB *et al.*, 2005; CREW *et al.*, 2011). Outros sugerem que a piometra afeta todos os segmentos do néfron (MADDENS *et al.*, 2010).

2.3 Cardiopatia em cães

Estima-se que cerca de 10% dos cães atendidos em centros veterinários apresentem doença cardíaca, e que a doença cardíaca valvar crônica (DCVC) seja a de maior incidência (ATKINS *et al.*, 2009). Também conhecida como endocardiose e degeneração valvar mixomatosa, a DCVC leva a deformação progressiva da válvula atrioventricular e prejudica a efetiva coaptação da mesma, culminando em regurgitação do sangue ventricular para o átrio e em remodelação e disfunção ventricular. Essas lesões cardíacas crônicas podem ser a base do desenvolvimento de congestão circulatória e, secundariamente, levar à disfunção miocárdica sistólica, diastólica ou ambas (ATKINS *et al.*, 2009; CLELAND *et al.*, 2012).

Uma das possíveis consequências da DCVC é a insuficiência cardíaca (IC) definida pela incapacidade do coração de fornecer sangue para as demandas metabólicas do organismo (WARE, 2015). Trata-se de um termo que descreve uma síndrome clínica caracterizada por alterações cardíacas, hemodinâmicas, renais e neuro-hormonais (ATKINS *et al.*, 2009). Em pacientes humanos com IC a disfunção renal moderada geralmente está presente (CLELAND *et al.*, 2012). Assim como em cães, onde a IC também é frequentemente mencionada dentre as etiologias de disfunção renal (NICOLLE *et al.*, 2007).

Na tentativa de explicar a correlação de cardiopatia e lesão renal Seymour *et al.* (1994) avaliaram as alterações hemodinâmicas cardíacas e renais, além da TFG durante e após uma estimulação ventricular rápida, um modelo de IC em cães. Os resultados demonstraram que aumentos graduais da resistência vascular sistêmica e renal e consequentes reduções na TFG atingiram significância durante a terceira semana de taquicardia ventricular. Isso ocorreu porque, nessas situações, os eventos neurohormonais

compensatórios tentam preservar o débito cardíaco e a pressão sanguínea (CARELOCK e CLARK, 2001; WARE, 2015). Esses mecanismos compensatórios são caracterizados pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), por um aumento do tônus nervoso simpático, atenuação dos tônus vagais e liberação de vasopressina (WARE, 2015).

O SRAA desempenha papel fundamental na manutenção da homeostase hidroeletrolítica e no controle da pressão arterial (BOIM *et al.*, 2000). A renina é liberada na circulação sanguínea em resposta à queda na pressão da arteríola glomerular aferente ou quando há diminuição na pressão arterial (SKIDGEL *et al.*, 1984). Além do estímulo devido a diminuição da perfusão efetiva dos rins, a redução da reabsorção de sódio pelos túbulos renais e a estimulação adrenérgica também levam a liberação de renina (SISSON, 2017). A renina tem ação sob o angiotensinogênio transformando-o em angiotensina I (AI) que é clivada em angiotensina II (AII) que por sua vez causa vasoconstrição arterial. Essa ação é seletiva e intensa nos rins, principalmente a arteríola eferente, baço e pele e, em menor grau, no sistema nervoso central, no músculo estriado esquelético e no miocárdio. Além de seu papel como potente vasoconstritor, AII promove a retenção de sódio e água através de efeitos nos túbulos renais e, indiretamente, estimulando produção de aldosterona, ambas desempenham papéis essenciais no balanço de sódio e água e manutenção da pressão vascular. O efeito resultante do aumento da fração de filtração altera o equilíbrio peritubular das forças hidrostática e oncótica, de forma a tornar, ainda maior, a reabsorção de sódio nos túbulos proximais (WARE, 2006; SISSON, 2017).

A estimulação crônica dos mecanismos compensatórios levam a deterioração progressiva da função do miocárdio (CARELOCK e CLARK, 2001; WARE, 2015). No caso das DCVC, a sobrecarga de volume e o baixo débito cardíaco levam ao aumento da atividade adrenérgica. A norepinefrina (NE) aumenta a atividade do SRAA e estimula a síntese e liberação de vasopressina. As ações fisiológicas da AII parecem ser mediadas por receptores localizado nos vasos sanguíneos, nos rins, fígado, coração, hipófise e adrenais (SISSON, 2017). Os níveis altos AII e aldosterona aumentam a

pressão arterial, a pós-carga e desencadeiam alterações nos miócitos, um processo chamado de remodelamento (CARELOCK e CLARK, 2001). Espécies reativas de oxigênio geradas como consequência do aumento da All e aldosterona são peças importantes para o desenvolvimento da remodelação cardíaca observada em IC crônica (SISSON, 2017). O remodelamento, envolve essencialmente hipertrofia dos miócitos, produzindo células grandes e geneticamente anormais que não contraem de maneira eficiente, e que eventualmente leva ao aumento massa muscular ventricular, alterando a forma do ventrículo, apesar de seu tamanho maior, o ventrículo se torna uma bomba menos eficaz causando aumento do estresse da parede da câmara e necessidade de mais oxigênio. A função miocárdica prejudicada pode também ser causada por uma diminuição no número ou força dos miócitos secundária a apoptose causada por neuro-hormônios como a All e catecolaminas (CARELOCK e CLARK, 2001).

A síntese de citocinas é um componente adicional importante na remodelação. Muitos dos avanços no tratamento insuficiência cardíaca e hipertensão arterial sistêmica na última década resultaram do uso de compostos que previnem a formação de All através da inibição da ECA, que bloqueiam a interação da All com seus receptores ou que antagonizam as ações da aldosterona (SISSON, 2017). Dentro do grupo dos iECA, o enalapril e o benazepril são os mais utilizados em medicina veterinária (TÁRRAGA, 1999).

O enalapril é um éster etílico do enalaprilato disponível comercialmente sob a forma de sal de maleato (TOCCO *et al.*, 1982). É indicado, principalmente, como vasodilatador no tratamento da IC ou hipertensão (PLUMB, 2008). Seu mecanismo de ação ocorre após a transformação no fígado no composto ativo, o enalaprilato. O enalaprilato compete com a AI nos receptores da ECA, impedindo a transformação da AI em All. Uma vez que as concentrações de All são diminuídas a resistência vascular sistêmica cai cerca de 25% a 30% (MAIA *et al.*, 2003).

Embora possa beneficiar pacientes com IRC (PLUMB, 2008), o risco de toxicidade renal relacionado com inibidores da ECA constituía uma das preocupações mais comuns quando esses compostos eram introduzidos como agentes terapêuticos para a hipertensão e a IC em humanos. O mecanismo de

ação é associado a diminuição do fluxo sanguíneo aferente da artéria renal, levando a uma redução temporária na filtração glomerular e aumentando a produção local de Ang II. Em resposta, ocorre constrição da arteríola eferente, que pode restabelecer a pressão hidrostática no leito capilar glomerular mais proximal ou levar a diminuição da TFG e azotemia (NICOLLE *et al.*, 2007; GONZAGA *et al.*, 2009).

Segundo o estudo realizado por Nicolle *et al.* (2007), a prevalência de azotemia é alta em cães com doenças cardiovasculares e aumenta com a gravidade da IC, indicando que a azotemia pode desenvolver-se concomitantemente a IC. Há pelo menos três possíveis explicações para o estado azotêmico: efeito de drogas utilizadas para o tratamento médico de doenças cardiovasculares, como o enalapril, o efeito do envelhecimento e efeito da própria cardiopatia sobre a função renal. O estudo constatou também que a terapia com enalapril e furosemida, quando comparado com a monoterapia com o enalapril, levou ao aumento do nível sérico de ureia nos pacientes. De acordo com Sisson (2017) nota-se que a ativação do SRAA é marca em cães e gatos com doença cardíaca adquirida, quando a furosemida é usada para aliviar sinais congestivos.

A furosemida é o diurético de primeira escolha no tratamento de IC. Possui ação na alça de Henle e promovendo o aumento na excreção de íons sódio e cloreto no túbulo distal renal, causando rápida diurese e diminuição do volume plasmático circulante (ORTIZ, 2011). Contudo, vários estudos utilizando a administração de diuréticos de alça por via intravenosa apontam que a hipotensão desenvolvida durante o tratamento é mantida por vários dias e pode ser prejudicial à hemodinâmica renal e filtração glomerular (BRIDOUX *et al.*, 1992; MANDAL *et al.*, 1994). A tradicional terapia combinada utilizando altas dosagens de diuréticos de alça e iECA pode levar a consequências nocivas para a função da filtração glomerular (CLELAND *et al.*, 1988; DE VECCHIS *et al.*, 2010).

A explicação para isso pode ser, primeiro, devido à queda acentuada no acionamento tônico vasoconstritor da arteríola glomerular eferente, causada pelo iECA em doses altas, que pode agravar as consequências hemodinâmicas

da hipoperfusão renal relacionada ao diurético, causando ou agravando uma queda da TFG (ESHAGHIAN *et al.*, 2006; PEACOCK *et al.*, 2009).

Embora os efeitos dos tratamentos para a cardiopatia façam parte da etiologia de disfunção renal em pacientes com IC, presume-se que esta seja mais complexa e represente a ação adicional de fatores como doenças da artéria renal, congestão renal, hipoperfusão e ativação de citocinas (CLELAND *et al.*, 2012).

2.4 Exame ultrassonográfico dos rins

Os rins estão localizados no espaço retroperitoneal, são circundados por tecido adiposo e apresentam formato oval nos cães (SEILER, 2015). O rim esquerdo está relacionado anatomicamente à margem medial do baço, sua porção cranial está em contato com o lobo pancreático esquerdo, a borda medial está próxima à artéria aorta e a borda mediocranial próxima a adrenal esquerda. O rim direito tem sua porção cranial acomodada sob a fossa renal do lobo hepático caudato e medialmente se relaciona à veia cava caudal, mediocranialmente encontra-se a adrenal direita e ventralmente o duodeno em sua porção descendente, além do lobo pancreático direito (VAC, 2014).

Quanto ao suprimento vascular arterial dos rins, este se faz por meio das artérias renais direita e esquerda, ramos da aorta abdominal. As artérias renais se ramificam em diversas artérias intra-renais interlobares, que atravessam a região medular e seguem em direção a cortical renal. Na transição entre as regiões cortical e medular, esses vasos curvam-se formando as artérias arqueadas, que emitem pequenos ramos denominados artérias interlobulares (Figura 1). O trajeto venoso renal se faz paralelamente e ventralmente às artérias correspondentes e recebem a mesma denominação, no entanto, o sangue é drenado no sentido oposto ao das artérias (DYCE *et al.*, 1997).

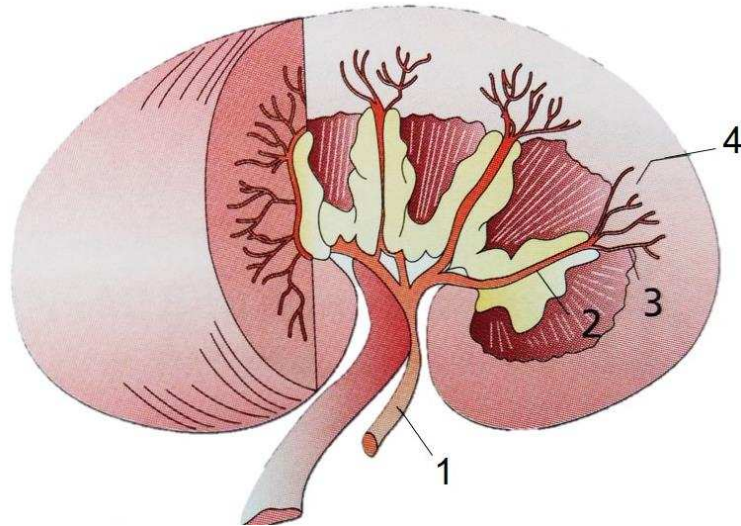


Figura 1- Desenho esquemático da anatomia vascular do rim em cão e gato. Onde nota-se a artéria renal (1), artéria interlobar (2), artéria arqueada (3) e artéria interlobular (4).

Fonte: Adaptado Carvalho, 2009. p.72

A ultrassonografia é uma importante ferramenta para avaliação desse órgão por ser rápida e não invasiva (RIVERS *et al.*, 1996; GRAHAM, 2011). As imagens ultrassonográficas em modo B podem ser obtidas em várias secções e orientações espaciais o que possibilita a detecção de movimentos, análises biométricas e avaliação de alterações que comprometem a integridade morfológica do órgão (KING, 2006).

A ultrassonografia renal pode ser realizada com o paciente em decúbito dorsal ou lateral (BARR, 1990). Em geral, o rim direito pode ser localizado a partir da vértebra torácica número 12 (T12) à lombar número um (L1), enquanto do esquerdo se encontra na região de L1 à lombar número três (L3) (BURK e FEENEY, 2003). O transdutor é movido cranial e caudalmente ao longo do órgão, a fim de obter uma série de imagens transversais e sagitais, dorsal e ventralmente (BURK e FEENEY, 2003; GRAHAM, 2011).

No exame ultrassonográfico em modo B do rim (Figura 2), é possível distinguir a cápsula, o córtex, a medular, a crista renal, o seio e a pelve renal (BANKS, 1992). No sonograma sagital do rim diferencia-se três regiões: o complexo ecogênico central, correspondente ao seio renal e a gordura pélvica; a região medular é descrita como uma região hipoecóica em relação a cortical e circunda a pelve; a região cortical tem localização periférica (WALTER *et al.*,

1987; BURK e FEENEY, 2003). A região cortical é mais ecogênica que a medular por ser constituída, predominantemente, por glomérulos, ao passo que a medular é composta pela maioria dos túbulos do sistema coletor (CARVALHO, 2009). Para o fim de comparação, o córtex renal canino apresenta intensidade de eco igual ou ligeiramente menor do que a do fígado e marcadamente menor do que a do baço (BURK e FEENEY, 2003).

Na avaliação renal, o ultrassom em modo B é usado para fornecer um estudo sobre a morfologia renal como dimensão, forma, contorno e arquitetura interna (GRANATA *et al.*, 2014; VAC, 2014). Nos cães, alterações como o aumento difuso da ecogenicidade renal com perda da definição dos limites cortico-medulares podem indicar doença renal. Assim como, rins com alterações difusas na ecogenicidade, tipicamente pequenos, irregulares e com má definição da arquitetura interna podem indicar doença renal terminal (NYLAND *et al.*, 2015). Embora os achados ultrassonográficos possam ajudar na avaliação da cronicidade da doença, os resultados do estudo em modo B, muitas vezes, não favorecem o diagnóstico diferencial ou o manejo da doença renal, pois as alterações morfológicas não são diretamente relacionadas à função renal nem são patognômicas (TUBLIN *et al.*, 2003; VAC, 2014).

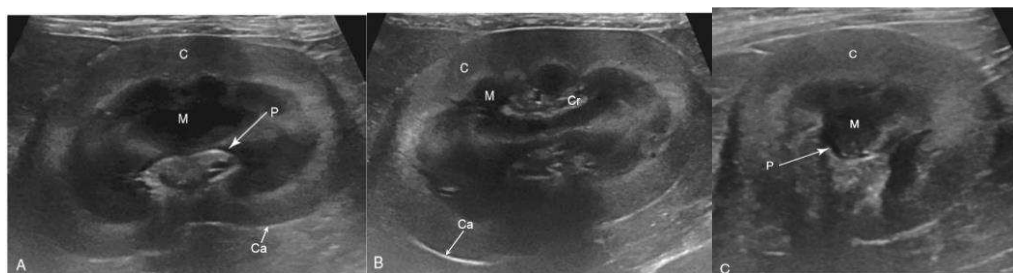


Figura 2 - Imagens ultrassonográficas de um rim normal de cão em plano dorsal (A), sagital (B), e transversal (C). Nota-se a cápsula renal envolvendo o órgão (Ca), a região medular (M) é hipoecogênica em relação a região cortical (C) e é dividida pelos vasos e divertículo da pelve que são hiperecogênicos. A crista renal (Cr) pode ser visualizada no plano sagital e nos planos dorsal e transverso, o seio e pelve renal (P) pode ser identificada.

Fonte: Adaptado Thrall, 2014, p. 709.

2.5 Ultrassonografia Doppler Renal

Embora a ultrassonografia em modo B possa fornecer dados anatômicos importantes, essa técnica não prove informações funcionais ou vasculares (MORROW *et al.*, 1996; PLATT, 1997). Outra lacuna é o fato de que algumas vezes os achados em modo B estão dentro da normalidade, mas há a presença de disfunção renal grave (TUBLIN *et al.*, 2003). Essa limitação poderia ser reduzida com o uso da ultrassonografia Doppler por fornecer medidas do fluxo sanguíneo renal úteis para ampliar a interpretação das imagens em escala de cinza (MORROW *et al.*, 1996; PLATT, 1997).

O Doppler é uma tecnologia, agregada à ultrassonografia convencional, que permite identificar e analisar estruturas que se movem, possibilitando, por exemplo a detecção e análise do fluxo sanguíneo nas fases sistólica e diastólica do ciclo circulatório e a mensuração, de forma indireta, da resistência vascular periférica (BURK e FEENEY, 2003; NOVELLAS *et al.*, 2007; BRITO, 2015). Os transdutores para análise espectral de Doppler utilizavam um feixe contínuo de ultrassom, que fornecia uma variação de velocidade de todos os elementos móveis atravessados pelo feixe, logo, não era possível distinguir onde se localizava o fluxo (CARVALHO *et al.*, 2009). Para contornar essa dificuldade, desenvolveu-se o Doppler Pulsado, que possibilita mensurar as velocidades do fluxo sanguíneo em um determinado ponto no espaço (CARVALHO *et al.*, 2009; BRITO, 2015).

O Doppler pulsado pode ser combinado com outras técnicas ultrassonográficas para compor a imagem (BRITO, 2015). Uma dessas combinações é a ultrassonografia duplex Doppler que oferece, em tempo real, informações sobre a anatomia e a dinâmica vascular, pois utiliza transdutores capazes de apresentar a imagem em modo bidimensional e o traçado do mapeamento Doppler (KODAIRA, 2002; NOVELLAS *et al.*, 2007). Em conjunto com o modo B e o Doppler pulsado, o Doppler colorido completa o tríplex outra tecnologia muito utilizada para a avaliação do fluxo nos vasos, fornecendo, simultaneamente, imagens em modo B, gráficos de velocidade do Doppler pulsado e o mapeamento colorido (KODAIRA, 2002; BRITO, 2015).

Devido a sua capacidade de identificação de fluxo sanguíneo, a técnica Doppler vem sendo aplicada de forma efetiva para avaliação de doenças renais em cães e gatos. Essa efetividade está ligada ao fato dos rins possuírem uma grande vascularização, que pode sofrer alterações hemodinâmicas de acordo com algumas afecções. Essa mudança pode ser detectada pela variação na conformação da onda espectral Doppler e através das relações numéricas entre as velocidades de fluxo sanguíneo renal em sístole e diástole (DALEY *et al.*, 1994; BURK e FEENEY, 2003; KAYA, 2012).

O espectro Doppler apresenta as velocidades de fluxo no eixo vertical e o tempo no eixo horizontal (BRITO, 2015). E pode ser avaliado de forma qualitativa pela observação empírica da altura da onda diastólica. De forma que, se há mais fluxo durante a diástole, a resistência vascular é baixa e no espectro o ponto mais baixo da diástole se encontrará alto. Se o fluxo oferece grande resistência, o ponto mais baixo da diástole é muito baixo ou nulo, porque há relativamente menos fluxo durante a diástole (HOTTA *et al.*, 2015). Já a análise espectral quantitativa, é feita através do cálculo dos índices hemodinâmicos, como a relação sístole-diástole (S/D), índice de resistividade (IR) e índice de pulsatilidade (IP) (CARVALHO *et al.*, 2009).

Dos índices citados, o mais utilizado é o IR que fornece um valor adimensional que estima a resistência dos leitos vasculares regionais (RIVERS *et al.*, 1997; KAYA, 2012). Foi primeiramente descrito por Pourcelot (1974) e relaciona os valores de velocidade sistólica e diastólica de acordo com a fórmula $IR = ([\text{velocidade do pico sistólico} - \text{final diastólica velocidade}] / \text{velocidade do pico sistólico})$.

Outro índice frequentemente usado é o IP, descrito por Gosling e King (MICHEL e ZERNIKOW, 1998) e é definido como a diferença de velocidade entre o pico sistólico e a do fluxo diastólico, sobre a velocidade média ($P = (S - D) / m$) (GOSLING e KING, 1974).

Esses índices permitem a medida indireta da resistência do fluxo sanguíneo dentro de uma artéria (NOVELLAS *et al.*, 2007). É importante ressaltar que esses índices não sofrem interferência do ângulo de insonação, já que esse parâmetro é anulado nas fórmulas utilizadas para o seu cálculo, o

que é de bastante valia na avaliação de artérias de pequeno calibre (HOTTA *et al.*, 2015).

Como as alterações na perfusão podem ser os primeiros sinais de alteração da função renal em desordens glomerulares, a mensuração dos índices é indicada para pacientes com suspeita de lesão renal e para acompanhamento daquele cuja doença renal já é conhecida (PLATT, 1997; MELO *et al.*, 2006). A artéria renal nutre os rins e mantém um suprimento constante de metabólitos e oxigênio, por isso apresenta menor tônus no seu leito distal o que cria um ambiente de baixa resistência ao fluxo sanguíneo. Em condições patológicas, onde há a ativação do SRAA, a pressão arterial é alterada podendo levar a remodelamento da parede das artérias e aumento de sua rigidez. Logo, o leito distal se torna mais resistente à passagem de fluxo e a velocidade diastólica se torna baixa modificando o espectro da onda e os valores de IR e IP (DODD *et al.*, 1991; ESPADA *et al.*, 2006; CARVALHO, 2009; KAYA, 2012; HOTTA *et al.*, 2015). Portanto, o IR e IP são usados para discriminar entre uma resistência de fluxo normal e patológica em pacientes humanos (ZUBAREV, 2001). De forma geral, quanto maiores esses índices, maior a resistência periférica, por outro lado, quanto menores esses índices, menor a resistência vascular ao fluxo sanguíneo (HOTTA *et al.*, 2015). Assim, um IR normal pode ser um achado que indica bom prognóstico em alguns pacientes com IRA (BURK e FEENEY, 2003). E o IP já demonstrou ser um excelente preditor do declínio da função renal em humanos com DRC (CICOIRA *et al.*, 2012).

Para demonstrar que esses índices parecem estar intimamente relacionados aos parâmetros da hemodinâmica renal e à depuração da creatinina, Petersen *et al.* (1995) avaliaram o IP e IR das artérias renais em 10 humanos saudáveis e em 25 pacientes com hipertensão e IRC. Eles demonstraram que os valores de IP e IR foram significativamente maiores no grupo de pacientes que no grupo controle, favorecendo sua hipótese. Posteriormente, Rivers *et al.* (1997), ao avaliar o IR de cães e gatos com doença renal não obstrutiva, além de gatos com doença obstrutiva concluíram que avaliação duplex Doppler do IR intra-renal é útil como auxiliar no

diagnóstico de doença renal em cães e gatos azotemicos, embora a técnica seja limitada para o diagnóstico de doenças renais obstrutivas em gatos.

Na literatura veterinária, os valores de normalidade de IR intra-renal para cães apresentam um grande intervalo e variações entre estudos (MORROW *et al.*, 1996). Nylland *et al.* (1993) descreveram como média dos valores de IR intra-renal pra 18 cães normais os valores de $0,62 \pm 0,05$ (média \pm desvio padrão) para o rim direito e $0,63 \pm 0,05$ (média \pm desvio padrão) para o rim esquerdo. Na tentativa de avaliar a aplicabilidade desse índice em cães, Morrow *et al.* (1996) analisaram os resultados de IR intra-renais em 14 cães saudáveis e obtiveram valores que variaram de 0,49 a 0,78, sendo a média de $0,61 \pm 0,06$ (média \pm desvio padrão). A justificativa para essa grande variação pode estar nos efeitos de outros processos de doenças ou em fatores inerentes que afetam o fluxo sangüíneo renal (MORROW *et al.*, 1996). No mesmo estudo, ao comparar o IR dos animais normais com o IR obtido em cães que apresentavam diversas doenças renais, Morrow *et al.* (1996) concluiu que quando o IR superior a 0,70 foi considerado anormal, a sensibilidade e especificidade desse índice na determinação dos rins normais *versus* anormais foram de 38% e 96%, respectivamente. E que a combinação de um exame ultrassonográfico em modo B sem alterações e um IR > 0,70 é sugestivo de doença renal ativa dos compartimentos tubulointersticiais e vasculares e justifica a investigação adicional, como por exemplo, por biópsia renal. Para o IP, Novellas *et al.* (2007) sugerem um valor superior a 1,52 para cães não sedados. Assim como Santos *et al.* 2013) que indica que valores de IP entre 1,30 e 1,52 podem ser considerados como pacientes de risco para o desenvolvimento de lesão renal aguda.

Acredita-se que o IP seja um parâmetro de melhor uso em áreas vasculares de alta resistência, explicando porque a maioria dos autores refere-se somente ao IR para avaliação dos rins que são órgãos que possuem fluxo de baixa resistividade (SCHNELL e DARMON, 2012; BRITO, 2015).

3 MATERIAL E MÉTODO

O presente projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Uso de Animais (CEUA) da UFV pelo protocolo de número 74/2017 (Anexo I). Os proprietários dos animais assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido permitindo a utilização dos dados obtidos (Anexo II).

A seleção dos animais participantes do estudo foi realizada no período de novembro de 2016 a novembro de 2017, todos trazidos por seus tutores para atendimento no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Viçosa (DVT/UFV). De acordo com características detalhadas abaixo, os animais foram selecionados para cinco grupos: Controle, Piometra, Cardiopatas. O grupo controle foi formado por cães atendidos para castrações eletivas, considerados hígidos pela avaliação clínica, hematológica e bioquímica sérica. Aqueles que possuíam alterações hematológicas ou bioquímicas com valores fora dos limites de normalidade de acordo com Thrall *et al.*, (2012) foram excluídos. De forma semelhante, animais com tamanho renal, ecogenicidade e delimitação cortico-medular fora do padrão de normalidade (MATTOON *et al.*, 2015) também foram excluídos.

Para o grupo Piometra foram selecionados os animais que passaram por atendimento clínico com diagnóstico final de piometra. Para tal foram utilizados os dados de anamnese e sinais clínicos obtidos ao exame clínico de rotina, exames laboratoriais (hematologia e bioquímica sérica), ultrassonografia abdominal e observação do conteúdo purulento intra-uterino após a cirurgia. Para o grupo Piometra a primeira avaliação foi realizada no dia do diagnóstico, momento zero (M0) e a segunda avaliação, 10 dias após a OSH terapêutica (M1).

Para o grupo Cardiopatas, os animais foram selecionados utilizando o banco de dados do HVT-UFV de acordo com a presença de sopro cardíaco, que se apresentava em tratamento com maleato de enalapril ou não, e a concomitância ou não do uso de diurético. Para tal, a triagem foi realizada primeiramente pela ausculta cardíaca, seguida de obtenção de dados de anamnese, exame clínico, avaliação hematológica e bioquímica sérica, ultrassonografia abdominal e ecocardiograma. O experimento teve duração de

1 ano, sendo a primeira avaliação considerada como momento zero (M0). O grupo Cardiopatas foi avaliado 3 meses após M0 e 6 meses após M0, correspondendo, respectivamente, aos momentos 1 e 2 (M1 e M2).

A avaliação de todos os selecionados constituiu de exame físico, hemograma, leucograma, concentrações séricas de uréia, creatinina e eletrólitos (potássio, cálcio e fósforo), quando possível, urinálise e dosagem de proteína, creatinina e eletrólitos (potássio, cálcio e fósforo) urinários. Ecocardiograma e ultrassonografia abdominal em modo B e em modo Doppler das artérias renais e intra-renais também constaram na avaliação.

As amostras de sangue foram obtidas por punção da veia jugular externa. Para o hemograma foram colhidos 2 mL de sangue em tubo contendo anticoagulante EDTA que foram processados no Laboratório Clínico do Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Viçosa em analisador hematológico HumancountPlus®, refratrometria para quantificação da proteína total e esfregaço sanguíneo (Panótico®) para obtenção do diferencial de leucócitos. Para a bioquímica sérica foram coletados 2 mL em tubo sem anticoagulante e as amostras processadas em espectrofotômetro.

Para interpretação dos resultados foram utilizados como referência os valores citados por Thrall et al., (2012) (Quadro 2).

Hematologia	Intervalo de referência	Bioquímica sérica	Intervalo de referência
Hematócrito (%)	37-55	ALT (UI/L)	10-120
Hemoglobina (g/dL)	12-18	AST (UI/L)	16-40
Hemácias ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	5,5-8,5	FA (UI/L)	35-280
VCM (fL)	60-72	Ureia (mg/dL)	7-28
CHCM (g/dL)	34-38	Creatinina (mg/dL)	0,9-1,5
Leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	6-17	Proteína total (g/dL)	5,4-7,4
Segmentados ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	3-11,5	Albumina (g/dL)	2,7-4,5
Bastonetes ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0-0,3	Globulina (g/dL)	1,9-3,4
Metamielocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0	Sódio (mEq/L)	145-158
Monocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,1-0,3	Potássio (mEq/L)	4,1-5,5
Linfócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1-4,8	Cálcio (mg/dL)	9,0-11,2
Eosinófilos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,1-1,2	Fósforo (mg/dL)	2,8-6,1
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	200-500	Glicose (mg/dL)	75-130

Quadro 2- Intervalo de referência para hematologia e bioquímica sérica de cão.

Fonte: Thrall, et al., 2012.

O exame ultrassonográfico foi realizado nos cães sem sedação. Foi utilizado o equipamento Mylab 30, Esaote® e transdutor microconvexo multifrequencial de 5,0 a 8,0MHz, sendo a frequência ajustada de acordo com o tamanho do animal. Esses foram submetidos a jejum de sólidos de 8 horas no intuito de diminuir a quantidade de gás e conteúdo nas alças intestinais. Foi realizada a tricotomia ampla dos flancos direito e esquerdo, sendo mais cranial e dorsal no flanco direito, permitindo a movimentação do transdutor para realização das imagens renais (BARR, 1990; CARVALHO, 2009; VAC, 2014). O exame foi realizado em decúbito dorsal ou lateral, de acordo com o conforto

do animal, com o transdutor posicionado na lateral esquerda e direita do abdome, caudal ao gradil costal (CARVALHO, 2009).

Inicialmente, a avaliação renal foi feita em modo bidimensional (B), com os rins examinados nos planos de cortes longitudinal, transverso e coronal. Foram avaliados o comprimento do rim em corte coronal incluindo a imagem da pelve renal (Figura 3) e espessura da região cortical (considerada normal quando se mantiver a proporção 1:1 em relação à região medular) (CARVALHO, 2009). As regiões corticais e medulares foram avaliadas quanto a ecogenicidade e capacidade de distinção de sua zona de transição de forma qualitativa (Figura 4) (MATTOON *et al.*, 2015).



Figura 3 – Imagem de exame ultrassonográfico em modo B evidenciando o corte coronal do rim esquerdo de um cão (seta) para medida do comprimento renal.

Fonte: Arquivo pessoal.

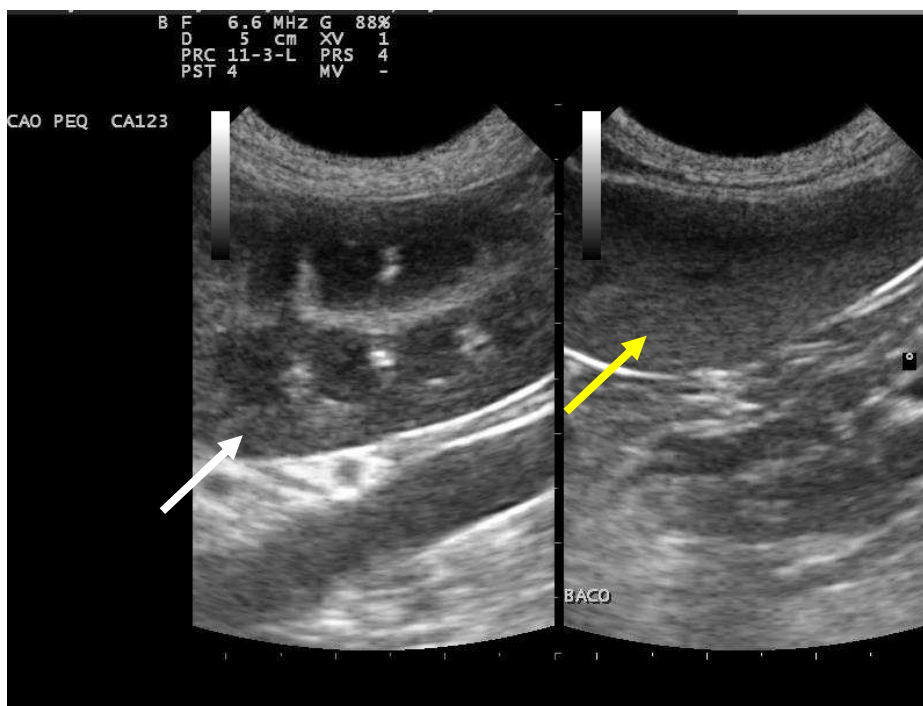


Figura 4 – Imagem de exame ultrassonográfico em modo B para comparação da ecogenicidade da cortical renal em corte longitudinal (seta branca) com o parênquima esplênico (seta amarela).

Fonte: Arquivo pessoal.

A medida da ecogenicidade do parênquima renal foi avaliada através de histograma. Para isso, foram selecionadas três áreas de 10mm de diâmetro do parênquima renal e do parênquima esplênico utilizando o software Adobe Photoshop CS2. A média do número de pixels foi utilizado para comparação.

A avaliação vascular renal foi realizada com a identificação da artéria renal, modo B, seguindo da utilização do modo Doppler colorido para estudo da arquitetura vascular e identificação das artérias renais, interlobares e arqueadas (CARVALHO, 2009). O Doppler pulsado foi posicionado no centro do vaso de interesse, o volume de amostra ajustado para o tamanho do vaso de modo a ocupar 2/3 do diâmetro do mesmo, evitando interferência das estruturas adjacentes. O ângulo de insonação manteve-se entre 0° e 60°, o ganho e escala de velocidades do Doppler pulsado foi ajustado de acordo com o necessário para a obtenção de um traçado conspícuo com pelo menos três ondas subsequentes. As medidas de velocidade do pico sistólico (VPS) e velocidade diastólica final (VDF) avaliados nas três ondas permitiram a obtenção de três valores IR e IP calculados pelo aparelho, sendo o IR caracterizado por relacionar os valores de velocidade sistólica e diastólica de

acordo com a fórmula $IR = ([VPS - VDF] / VPS)$ (POURCELOT, 1974) e o $IP = (VPS - VDF) / \text{velocidade média}$ (GOSLING *et al.*, 1974) (Figura 5). A média e mediana desses valores foram obtidas para cada artéria avaliada. Em alguns pacientes onde apenas um ou dois pulsos individuais foram medidos, a medida ou a média de dois foi utilizada como IR ou IP.

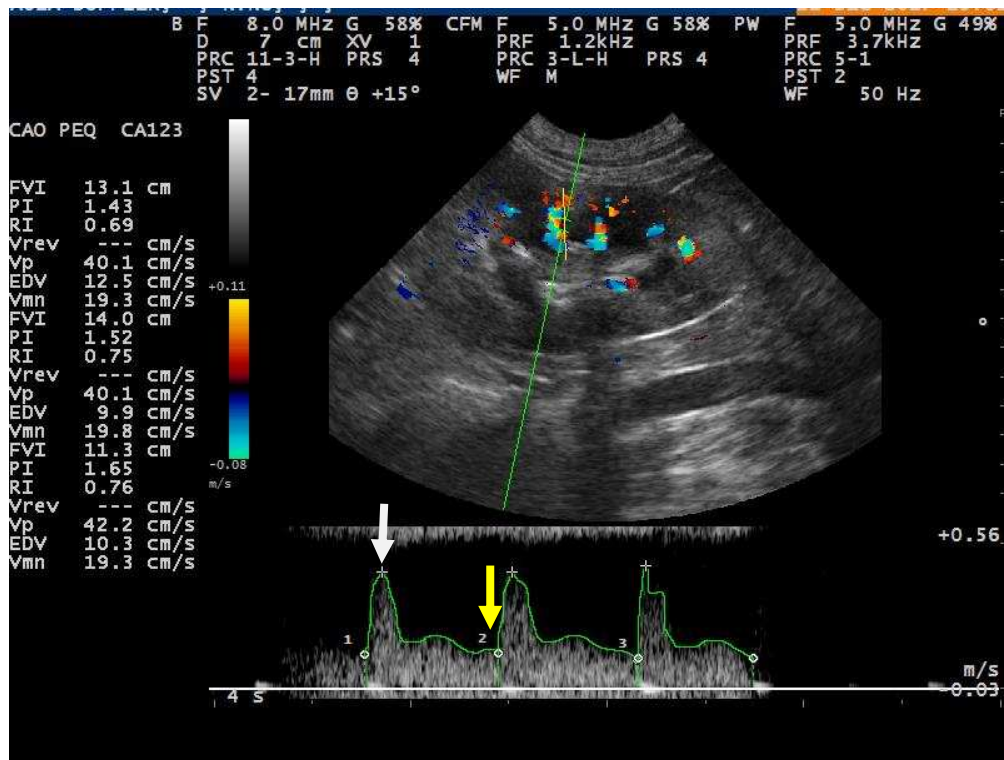


Figura 5 - Avaliação da artéria intra-renal com o uso tríplex Doppler, notar no espectro a velocidade de pico sistólico (seta branca) e a velocidade diastólica final (seta amarela) utilizadas para o cálculo dos índices.

Fonte: Arquivo pessoal.

Inicialmente, as médias dos valores de IR, morfologia renal e creatinina de cada grupo foram comparados com valores tidos como normais pela literatura, quando existentes.

Em seguida, estes mesmos valores foram utilizados para comparação entre os grupos controle, piometra, cardiopatas.

Adicionalmente, os dados dos animais do grupo cardiopatia foram divididos de acordo com os parâmetros abaixo, para comparação separadamente entre as categorias, assim como cada categoria e os valores dos animais do grupo controle. As categorias são:

- Grau de doença cardíaca de acordo com Consensus Statements of the American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) de 2009, uma adaptação da classificação do American College of Cardiology / American Heart Association de 2001 para diagnóstico e tratamento da DCVC em cães com quatro estádios (Quadro 3);

- Valva cardíaca acometida, com duas categorias: se tricúspide ou biventricular;

- De acordo com a dose em mg/kg de maleato de enalapril administrada, com duas categorias: se dose abaixo de 1 mg/kg/dia ou acima de 1 mg/kg/dia;

- Se há ou não a associação de maleato de enalapril com diuréticos.

A análise estatística dos resultados foi realizada por meio dos *softwares* Minitab 17 e o BioEstat 5.0. Foram obtidas as médias, medianas e desvio padrão para cada um dos valores e dos índices estabelecidos.

Para o grupo Controle foi utilizado teste t-pareado para verificar se havia diferença significativa entre as médias dos IR e dos IP obtidos entre o rim direito e esquerdo, assim como para as artérias renais e interlobares.

Inicialmente, para a análise estatística do grupo foram comparados os IR e IP das artérias renais e interlobares esquerda e direita do grupo Piometra em cada um dos momentos com os respectivos índices do grupo Controle. Sendo assim, no intuito de verificar se houve diferença significativa entre os índices, foi realizado o teste de Wilcoxon pareado. Esse mesmo teste foi utilizado para análise pareada dos IR e IP de cada uma das artérias em M0 e M1. Para avaliar se o nível de creatinina influenciou os valores de IR e IP em M0 e M1, foram calculados os coeficientes de correlação de Spearman.

Para o grupo Cardiopatas o Teste de Wilcoxon pareado foi realizado para verificar se houve diferença estatística entre os IP e IR de cada uma das artérias do grupo Cardiopatas e Grupo Controle e para análise pareada dos índices no M0 e M1. A correlação de Spearman foi aplicada na verificação da influência dos valores de creatina sobre os valores de IR e IP, sobre a influência dos níveis de Enalapril sobre os IR e IP, assim como para a variável idade. Variável presença ou ausência de furosemida e sua influência sobre os valores de IP e IR foi testada através do Teste de Wilcoxon-Mann-Whitney. E o

teste de Kruskal-Wallis verificou se o estágio de cardiopatia influenciou os valores de IR e IP.

CLASSIFICAÇÃO	GRAU DE GRAVIDADE
Estagio A	Inclui pacientes com alto risco de desenvolvimento de doença cardíaca, mas sem identificação atual de alteração estrutural do coração.
Estagio B	Identifica pacientes com doença cardíaca estrutural (ex. sopro cardíaco presente), mas que nunca desenvolveram sinais clínicos causados pela insuficiência cardíaca. B1: Refere-se a pacientes assintomáticos e que não apresentam evidências radiográficas ou ecocardiográficas de remodelamento cardíaco. B2: Pacientes assintomáticos que apresentam regurgitação valvar significativa, com evidencia radiográfica ou ecocardiográfica de aumento atrial esquerdo.
Estagio C	Indica pacientes com histórico passado ou atual de sinais clínicos de insuficiência cardíaca associados a alteração estrutural cardíaca
Estagio D	Refere-se a pacientes com doença cardíaca em estágio final. Com sinais clínicos de insuficiência cardíaca causada por DCVC e refratária a “terapia padrão”

Quadro 3 - Classificação da doença cardíaca e insuficiência cardíaca de acordo com American College of Veterinary Internal Medicine.

Fonte: Atkins *et al.*, 2009.

4 RESULTADOS

A população estudada foi constituída de 75 animais. Dos animais avaliados, nem sempre foi possível a obtenção do espectro Doppler de ambos os rins, direito e esquerdo, exequível somente a avaliação de apenas um dos rins ou de apenas uma das artérias em estudo, assim os resultados foram trabalhados em unidade renal e não por animal. A população estudada foi constituída de 12 raças diferentes, das quais as principais foram as sem raça definida representando 40% (30 animais) dos cães, seguidos da raça Poodle que perfizeram 31% (23 animais).

4.1 Grupo Controle

Treze animais constituíram o grupo controle, possibilitando a avaliação de 26 unidades renais.

Na avaliação ultrassonográfica em modo B, todos os animais do grupo Controle apresentavam rins com limites corticomedulares bem definidos, espessura e ecogenicidade da cortical renal, assim como comprimento do rim em corte coronal considerados normais pelos padrões de referência. De acordo com Burk e Feeney (2003) no cão médio, 12 a 20 kg, o rim mede cerca de seis a nove centímetros de comprimento, quatro a cinco centímetros de largura e três a cinco cm de espessura.

Na avaliação Doppler, a média do IR das ILE foi de $0,6400 \pm 0,0733$, de $0,6308 \pm 0,0671$ para ILD, $0,6208 \pm 0,0692$ ARE e $0,6608 \pm 0,0973$ para as ARD. Não foi observada diferença significativa ($p < 0,05$) entre as médias de IR das artérias renais e artérias interlobares entre si e entre os rins direito e esquerdo para cada uma delas (tabela 1). Apenas 15% dos animais (três unidades renais) do grupo controle apresentaram valor de IR das artérias renais maiores que 0,7 e em 8% (três unidades renais) o IR da artéria interlobar estava acima de 0,7.

Para os IP os valores médios foram de 1,1323±0,2757 para ILE, 1,0792±0,2097 para ILD, 1,1370±0,3650 para ARE e para ARD 1,1920±0,3630. Apenas 12% dos animais (três unidades renais) do grupo controle apresentaram valor de IP das artérias renais maiores que 1,52 e em 8% (duas unidades renais) o IP da artéria interlobar estava acima de 1,52. Não houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre as médias de IP das artérias renais e interlobares, assim como para os rins direito e esquerdo (tabela 1).

Tabela 1- Comparação entre os valores de médias dos índices resistivos (IR) e índices de pulsatilidade (IP) da artéria renal esquerda (ARE), artéria renal direita (ARD), artéria interlobar esquerda (ILE) e artéria interlobar direita (ILD).

	IR	IP
ILE	0,6400±0,0733 ^a	1,1323±0,2757 ^a
ILD	0,6308±0,0671 ^a	1,0792±0,2097 ^a
ARE	0,6208±0,0692 ^a	1,1370±0,3650 ^a
ARD	0,6608±0,0973 ^a	1,1920±0,3630 ^a

Médias seguidas pela mesma letra minúscula na coluna não diferem estatisticamente entre si pelo Teste t ($p > 0,05$)

4.2 Grupo Piometra

Para o grupo piometra foram avaliadas 23 cadelas de oito raças diferentes, dentre elas as sem raça definidas representavam 39% (nove animais) do total, a média das idades em anos foi de 8 anos ± 4, com intervalo de idade entre um e 17 anos. Estas somaram 46 unidades renais avaliadas no M0 (dia do diagnóstico e cirurgia de OSH). No M1 (10 dias após o M0), 22 animais foram avaliados, e perfizeram o total de 44 unidades renais. A diferença observada no número de animais entre os dois momentos ocorreu devido ao óbito de uma das cadelas um dia após o diagnóstico da piometra.

Ao exame ultrassonográfico modo B do grupo piometra obtiveram-se valores de comprimento renal com média e desvio padrão de 5,29±1,29 para o rim esquerdo e 5,57±1,38 para o rim direito, todas as cadelas avaliadas

apresentavam comprimento renal dentro dos limites considerados de normalidade, assim como a espessura da cortical sem diferença significativa do tamanho renal entre rim direito e esquerdo. Em M0, 60% (28 unidades renais) apresentavam a cortical renal com ecogenicidade aumentada quando comparadas ao baço. Em M1, 91% (40 unidades renais) dos animais apresentaram cortical renal hiperecogênica em relação ao baço. Os limites corticomedulares encontravam-se pouco definidos em 26% dos animais (12 unidades renais).

Em M0 a avaliação da artéria interlobar esquerda foi realizada em 22 unidades renais, já a artéria interlobar direita em 19 unidades renais, as artérias renais principais esquerda e direita foram avaliadas em somente 15 unidades renais. Em M1 o número de unidades renais foi, respectivamente, de 22, 17, 17 e 13.

Os valores de IR e IP são apresentados na tabela 2. O IR e IP da artéria renal e das artérias interlobares foram comparados entre si dentro de cada momento e não foi observada diferença significativa ($p > 0,05$), assim como na comparação das artérias interlobares e artéria renal entre os momentos. Em M0, 58% das cadelas (19 unidades renais) apresentaram IR da artéria renal maior do que 0,70 (valor considerado padrão de normalidade), assim como em 61% das cadelas (20 unidades renais) para as artérias interlobares. Em M1, as porcentagens foram de 45% (14 unidades renais) e 47% (16 unidades renais) para as artérias renais e interlobares, respectivamente.

Os IR do grupo Piometra no M0 (dia do diagnóstico e cirurgia de OSH) apresentam diferença significativa ($p < 0,05$) dos índices IR do grupo Controle (tabela 2), de modo que os IR no grupo Piometra em M0 foram maiores do que no grupo Controle. O mesmo foi verificado para M1, de modo que os índices no grupo Piometra são maiores do que no grupo Controle.

Tabela 2 - Comparação dos valores de índice de resistividade (IR) da artéria interlobar esquerda (ILE), artéria interlobar direita (ILD), artéria renal esquerda (ARE) e artéria renal direita (ARD) em M0 (dia do diagnóstico e cirurgia de OSH) e em M1 (10 dias após M0) com os valores de grupo Controle.

Índices	Grupo Controle	Grupo Piometra (Momento 0)	p-valor	Grupo Piometra (Momento 1)	p-valor
	Média	Média		Média	
IR ILE	0,6400±0,0733 ^a	0,7424±0,0799 ^a	0,0014*	0,6923±0,0654 ^a	0,0373*
IR ILD	0,6308±0,0671 ^b	0,6971±0,0755 ^b	0,0226*	0,6953±0,0753 ^b	0,0191*
IR ARE	0,6208±0,0692 ^c	0,7507±0,0679 ^c	0,0002*	0,7306±0,0904 ^c	0,0002*
IR ARD	0,6608±0,0973 ^d	0,7336±0,0914 ^d	0,0256*	0,7031±0,5000 ^d	0,0402*

Nota: Letras iguais demonstram valores significativamente diferentes comparados entre si pelo teste de Wilcoxon. p-valores acompanhados de “ * ” são significativos (menores que 0,05).

No M0, em 47% das cadelas (12 unidades renais) o IP da artéria renal apresentou-se maior que 1,52, assim como em 26% das cadelas (13 unidades renais) o IP das artérias interlobares estavam alterados em relação a esse valor. No M1, as porcentagens foram de 37% para as cadelas (nove unidades renais) com IP das artérias renais maiores que 1,52 e 23% para as cadelas (oito unidades renais) com o IP das artérias interlobares acima de 1,52.

Observou-se diferença significativa ($p < 0,05$) ao comparar os valores de IP do grupo Controle aos valores de IP do grupo Piometra em M0 e M1, de forma que os IP do grupo Piometra foram maiores que os do grupo Controle (Tabela 3).

Tabela 3 - Comparação dos valores de índice de pulsatilidade (IP) da artéria interlobar esquerda (ILE), artéria interlobar direita (ILD), artéria renal esquerda (ARE) e artéria renal direita (ARD) em M0 (dia do diagnóstico e cirurgia de OSH) e em M1 (10 dias após M0) com os valores do grupo Controle

Índices	Grupo		p-valor	Grupo	
	Grupo Controle	Piometra		Piometra	p-valor
	Média	(Momento 0) Média		(Momento 1) Média	
IP ILE	1,1323±0,2757 ^a	1,5324±0,3961 ^a	0,0031*	1,3559±0,2968 ^a	0,0194*
IP ILD	1,0792±0,2097 ^b	1,4220±0,4170 ^b	0,0050*	1,31530,3064 ^b	0,0364*
IP ARE	1,1370±0,3650 ^c	1,6273±0,3278 ^c	0,0007*	1,5320±0,5180 ^c	0,0024*
IP ARD	1,1920±0,3630 ^d	1,5290±0,4650 ^d	0,0108*	1,4400±0,3670 ^d	0,0129*

Nota: Letras iguais demonstram valores significativamente diferentes comparados entre si pelo teste de Wilcoxon. p-valores acompanhados de “ * ” são significativos (menores que 0,05).

Nas análises pareadas dos IR e IP entre M0 e M1, houve diferença significativa (p<0,05) apenas para o índice IR ILE, quando o IR ILE do M1 foi menor. O mesmo ocorreu para o IP onde o valor de IP em M1 foi menor (tabela 4).

Tabela 4 - Comparação dos valores de índice de resistividade (IR) e de índice de pulsatilidade (IP) da artéria interlobar esquerda (ILE), artéria interlobar direita (ILD), artéria renal esquerda (ARE) e artéria renal direita (ARD) entre M0 (dia do diagnóstico e cirurgia de OSH) e M1 (10 dias após M0)

	Médias		p-valor
	Momento 0	Momento 1	
IR ILE	0,7424±0,0799 ^a	0,6957±0,0654 ^a	0,0025*
IR ILD	0,7031±0,755	0,6892±0,0753	0,7794
IR ARE	0,7600±0,0679	0,7375±0,0940	0,1536
IR ARD	0,7409±0,0914	0,7109±0,0823	0,4772
IP ILE	1,5324±0,3961 ^a	1,3633±0,2968 ^a	0,0191*
IP ILD	1,4846±0,4171	1,3854±0,3064	0,2340
IP ARE	1,6333±0,3278	1,4667±0,5184	0,2076
IP ARD	1,5918±0,4649	1,4745±0,3670	0,8658

Nota: Letras iguais demonstram valores significativamente diferentes comparados entre si pelo teste de Wilcoxon. p-valores acompanhados de “ * ” são significativos (menores que 0,05).

Quanto aos valores séricos de creatinina, somente em uma cadela (4%) do M0 apresentaram valor sérico de creatinina acima dos valores de referência. Em M1 todas as cadelas apresentaram valor sérico de creatinina dentro dos valores de referência. Os valores de creatinina não apresentaram diferença significativa ($p>0,05$) entre M0 e M1.

4.3 Grupo Cardiopatas

Para o grupo cardiopata, foram avaliados 39 animais (78 unidades renais) com intervalo de idade de cinco a 18 anos (12 ± 3). Os animais desse grupo se enquadravam em seis raças diferentes, sendo que 41% (16 animais) dos cães eram Poodles, além dos animais sem raças definidas.

Quanto ao estágio de cardiopatia, nenhum dos cães se enquadrava ao estadiamento A, 5% (dois animais) foram classificados como estágio B1, 44% (17 animais) como B2, 41% (16 animais) como estágio C e 10% (quatro animais) como estágio D. No grupo Cardiopatas, 67% dos cães (23 animais) apresentavam acometimento das valvas mitral e tricúspide concomitantemente e 33% (13 animais) apresentavam disfunção somente de valva mitral, nenhum animal incluído no experimento portava disfunção de valva tricúspide de forma isolada.

Em 74% (29 animais) dos cães o tratamento estava sendo feito com enalapril, sendo que 24% (sete animais) recebiam menos de 1mg de enalapril ao dia, 69% (20 animais) recebiam 1mg de enalapril ao dia e 7% (dois animais) recebiam mais de 1mg dia de enalapril. Quanto ao tempo de tratamento, 65% (19 animais) recebiam o tratamento há menos de 6 meses, 17% (cinco animais) entre seis meses e dois anos e 14% (quatro animais) possuíam mais de dois anos de tratamento. Desses animais tratados, em 55% (16 animais) deles a medicação estava associada à furosemida.

Ao exame ultrassonográfico em modo B todos os animais avaliados apresentavam a espessura da cortical renal dentro dos parâmetros de normalidade. Em 87% dos animais (68 unidades renais) a cortical renal

apresentava-se hiperecogênica em relação ao baço, e os limites corticomedulares pouco definidos foram identificados em 36% dos cães (28 unidades renais). Em relação ao comprimento renal, a média e o desvio padrão foram de $3,87 \pm 0,81$ para o rim esquerdo e $3,96 \pm 0,94$ para o rim direito, sem diferença significativa entre eles, sendo que todos os animais apresentavam comprimento renal dentro do valor de referência.

Em M0 a avaliação ultrassonográfica modo Doppler e a mensuração dos índices hemodinâmicos foi possível na artéria interlobar esquerda de 37 unidades renais, na artéria interlobar direita de 30 unidades renais, já as artérias renais esquerda e direita foram avaliadas em 19 e 13 unidades renais, respectivamente. No M1, foram reavaliados 15 animais, uma vez que 1 veio a óbito antes da segunda avaliação e outros 24 animais não retornaram ao hospital veterinário. Sendo possível avaliar em M1 a artéria interlobar esquerda de 14 unidades renais, a artéria interlobar direita de 12 unidades renais e as artérias renais esquerda e direita em 7 e 4 unidades renais, respectivamente.

A comparação dos valores de IR e IP do grupo Cardiopatas com os respectivos índices do grupo Controle mostraram que em todos os casos foram verificadas diferenças significativas ($p < 0,05$), de modo que as medidas dos índices IR e IP referentes ao grupo Cardiopatas foram maiores do que às verificadas no grupo Controle (tabela 5).

Tabela 5 - Valores de média e desvio padrão para os índices de resistividade (IR) e índice de pulsatilidade (IP) da artéria interlobar esquerda (ILE), artéria interlobar direita (ILD), artéria renal esquerda (ARE) e artéria renal direita (ARD) em M0 (dia da primeira avaliação renal) e M1 (3 meses após M0) comparados aos valores do grupo Controle.

	Grupo Controle		Grupo Cardiopata		
	Média	Momento 0		Momento 1	
		Média	Média	p-valor	Média
IR ILE	0,6400±0,0733 ^a	0,7300±0,0776 ^a	0,0014*	0,7414±0,0586 ^a	0,0009*
IR ILD	0,6308±0,0671 ^b	0,7273±0,0943 ^b	0,0016*	0,7325±0,0437 ^b	0,0008*
IR ARE	0,6208±0,0692 ^c	0,7553±0,1022 ^c	0,0003*	0,7843±0,0804 ^c	0,0015*
IR ARD	0,6608±0,0973 ^d	0,7985±0,1038 ^d	0,0019*	0,8200±0,1192 ^d	0,0149*
IP ILE	1,1323±0,2757 ^e	1,5438±0,3956 ^e	0,0004*	1,7040±0,4740 ^e	0,0014*
IP ILD	1,0792±0,2097 ^f	1,5537±0,4773 ^f	0,0006*	1,6000±0,2599 ^f	0,0001*
IP ARE	1,1370±0,3650 ^g	1,7900±0,6670 ^g	0,0003*	2,1630±0,8290 ^g	0,0015*
IP ARD	1,1920±0,3630 ^h	1,9160±0,5710 ^h	0,0018*	2,3500±0,3930 ^h	0,0055*

Nota: Letras iguais demonstram valores significativamente diferentes comparados entre si pelo teste de Wilcoxon. p-valores acompanhados de “ * ” são significativos (menores que 0,05).

Os valores de IR apresentaram-se acima do valor considerado padrão de normalidade nas artérias renais de 100% dos cães (10 unidades renais) e nas artérias interlobares em 67% (16 unidades renais) dos animais. Os valores de IP que ultrapassaram o valor considerado padrão de normalidade de 1,52 foi observado em 100% (11 unidades renais) e 60% (16 unidades renais) para as artérias renais e interlobares, respectivamente.

Os valores de IR do grupo Cardiopatas foram significativamente diferentes ($p < 0,05$) em todas as artérias estudadas no M0 em comparação com padrão de normalidade máximo de 0,7, em M1 a diferença não foi encontrada na ARD. Para IP a diferença significativa ($p < 0,05$) só foi encontrada nas ARD nos pacientes em M1, em comparação com padrão de normalidade máximo de 1,52 (tabela 6).

Tabela 6 - Comparação dos valores de índice de resistividade (IR) e índice de pulsatilidade (IP) da artéria interlobar esquerda (ILE), artéria renal esquerda (ARE) e artéria renal direita (ARD), em M0 (dia da primeira avaliação renal) e M1 (3 meses após M0) com o valor de normalidade sugerido pela literatura de 0,7 para IR e 1,52 para IP.

Grupo Cardiopatas				
	Momento 0		Momento 1	
	Média	p-valor	Média	p-valor
IR ILE	0,7300±0,776	0,0176*	0,7414±0,0586	0,0208*
IR ILD	0,7273±0,0943	0,1414	0,7325±0,0437	0,0164*
IR ARE	0,7553±0,1022	0,0311*	0,7843±0,0804	0,0180*
IR ARD	0,7985±0,1038	0,0071*	0,8200±0,1192	0,1088
IP ILE	1,5438±0,3956	0,8327	1,7040±0,4740	0,2489
IP ILD	1,5537±0,4773	0,9672	1,6000±0,2599	0,2489
IP ARE	1,7900±0,6670	0,1712	2,1630±0,8290	0,0280*
IP ARD	1,9160±0,5710	0,0342*	2,3500±0,3930	0,0679

Nota: Teste de Wilcoxon comparando os valores de IP e IR de cada momento com 0,7 para IR e 1,52 para IP. p-valores acompanhados de “*” são significativos (menores que 0,05).

No M2, o IR das artérias renais e interlobares estavam acima do considerado padrão de normalidade em todos os animais, assim como para o IP. Devido ao pequeno número de cães (3 animais), não foi possível realizar análise estatística comparativa, como em M1.

Nesse estudo as variáveis idade, estágio de cardiopatia não influenciaram os valores de IP e IR em M0 e M1, assim como os índices não apresentaram diferença entre os momentos ($p > 0,05$). Já a presença de furosemida mostrou diferença ($p > 0,05$) nos valores de IP em M1 (tabela 7).

Tabela 7 - Correlação entre os valores do índice de resistividade (IR) e do índice de pulsatilidade (IP) em M0 (dia da primeira avaliação renal) e M1 (3 meses após M0) com a presença ou ausência do tratamento com furosemida.

Furosemida	Momento 0				Momento 1			
	Mediana IR	<i>p</i> - valor	Mediana IP	<i>p</i> - valor	Mediana IR	<i>p</i> - valor	Mediana IP	<i>p</i> -valor
Ausência	0,75	0,6749	1,61	0,3360	0,71	0,1503	1,53	0,0270*
Presença	0,73		1,42		0,76		1,89	

Nota: Teste de Wilcoxon-Mann-Whitney para verificação da influência da furosemida sobre IR e IP. Os *p*-valores acompanhados de “ * ” são significativos (menores que 0,05).

Os valores de creatinina foram mensurados nos três momentos sendo que M0, em 13% (cinco animais) dos cães o valor sérico de creatinina apresentava-se acima dos valores de referência. No M1, 20% (três animais) dos 15 animais reavaliados a creatinina acima dos valores de referência e no momento 2 somente um cão dos três reavaliados tinham essa alteração. Não houve diferença significativa ($p > 0,05$) para os valores de creatinina entre os M0 e M1.

Já pela análise da correlação entre valor de creatinina e o IR e IP houveram três correlações significativas no momento 0, que foram para os índices IR ILE, IP ILE e IP ILD. Tais correlações foram positivas, indicando que à medida que se aumenta o nível de creatinina, os valores dos índices IR ILE, IP ILE e IP ILD também aumentam. Para o M1 essa correlação não foi significativa ($p > 0,05$) (tabela 8).

Tabela 8 - Coeficientes de correlação entre os índices de resistividade (IR) e pulsatilidade (IP) da artéria interlobar esquerda (ILE), artéria interlobar direita (ILD), artéria renal esquerda (ARE) e artéria renal direita (ARD) e a creatinina em M0 (dia da primeira avaliação renal) e M1 (3 meses após M0).

	Correlação Momento 0	Correlação Momento 1
IR ILE	0,283*	0,176
IR ILD	-0,012	-0,095
IR ARE	-0,039	0,100
IR ARD	0,174	-0,500
IP ILE	0,315*	0,100
IP ILD	0,376*	0,103
IP ARE	0,127	0,500
IP ARD	0,216	-0,500

Nota: Correlação de Spearman para verificação de influência dos valores de creatinina sobre o IR e IP. Os p -valores acompanhados de “*” são significativos (menores que 0,05)

No intuito de verificar se a dose de enalapril influenciou a medida dos índices referentes ao grupo Cardiopatas, foram calculados os coeficientes de correlação de Spearman, resultados apresentados na tabela 9. Pode-se verificar que houveram cinco correlações significativas, que foram para os índices IR ILE, IR ILD, IR ARE, IP ILE e IP ILD. Observe que tais correlações foram positivas, indicando que à medida que se aumenta o nível de enalapril, os valores dos índices IR ILE, IR ILD, IR ARE, IP ILE e IP ILD também aumentam. Já no M1 não foram verificadas correlações significativas.

Tabela 9 - Correlação entre os índices de resistividade (IR) e pulsatilidade (IP) da artéria interlobar esquerda (ILE), artéria interlobar direita (ILD), artéria renal esquerda (ARE) e artéria renal direita (ARD) e o Enalapril em M0 (primeira avaliação renal) e M1 (3 meses após M0).

	Correlação Momento 0	Correlação Momento 1
IR ILE	0,467*	0,087
IR ILD	0,526*	0,413
IR ARE	0,557*	-0,344
IR ARD	0,064	-0,258
IP ILE	0,455*	0,467
IP ILD	0,454*	0,172
IP ARE	0,407	0,577
IP ARD	0,156	0,258

Nota: Correlação de Sperman para verificação de influência dos valores de enalapril sobre IR e IP. Os p-valores acompanhados de “ * ” são significativos (menores que 0,05).

5 DISCUSSÃO

Na medicina veterinária, as dificuldades que envolvem a técnica de exames em animais limitam a utilização da ultrassonografia Doppler (CARVALHO, 2009). Nesse estudo, a avaliação ultrassonográfica dos animais foi realizada sem o uso de anestesia ou sedativos, como recomendado por Lamb (2005). Isso porque os agentes anestésicos podem alterar a hemodinâmica sistêmica e renal (RIVERS *et al.*, 1996) e conseqüentemente os indicadores de resistência vascular (RIVERS *et al.*, 1997). Dependendo da medicação utilizada, os valores de IR e IP podem aumentar (NOVELLAS *et al.*, 2007) ou diminuir, dificultando a interpretação dos resultados (LAMB, 2005). Além do discutido, é preciso ponderar o uso do sedativo, já que alguns pacientes teriam maiores riscos ao serem submetidos à sedação devido às suas condições clínicas (CARVALHO, 2009).

A não sedação dos animais levou ao aumento no tempo de duração dos exames nos pacientes mais indóceis, alguns exames ultrassonográficos tiveram a duração de até 60 minutos e em quatro pacientes o exame não foi possível, porque o movimento excessivo do animal ou a respiração prejudicaram a obtenção de espectros Doppler tecnicamente adequados para avaliação de ambos os rins. Essa dificuldade também é relatada em medicina humana, na qual cerca de 20% a 30% dos exames Doppler das artérias renais não podem ser avaliados completamente devido a fatores como a obesidade, dispnéia e ou presença excessiva de gases no trato gastrointestinal (BRITO *et al.*, 2015).

Outra dificuldade encontrada foi na manutenção da uniformidade do número de animais ou de unidades renais avaliadas em cada um dos momentos do experimento. Contratemplos como desistência do proprietário durante a realização do experimento culminou em baixo “número amostral” em alguns momentos e número insuficiente de algumas variáveis para avaliação estatística.

Na espécie canina, alguns valores foram descritos para os índices de resistividade e pulsatilidade em animais clinicamente saudáveis, como padrões de normalidade. Nyland *et al.* (1993) obteve um grupo controle (n=18) que apresentou média de $0,63 \pm 0,05$ para o IR do rim esquerdo e $0,62 \pm 0,05$ para

o rim direito. Os valores encontrados em um estudo com 10 cães hípidos da raça Beagle com idade entre 15 a 25 meses, a média do IR foi de $0,63 \pm 0,014$ (LEE *et al.*, 2014). No presente estudo as médias se aproximam aos citados, $0,64 \pm 0,09$ para as artérias renais e $0,64 \pm 0,07$ para as artérias interlobares. Com valor máximo de 0,82 para as artérias renais e 0,81 para as interlobares e valor mínimo de 0,54 e 0,51, respectivamente. O intervalo de IR grande notado no presente estudo também é relatado por Morrow *et al.* (1996), este explica que o intervalo para o IR normal é grande também em estudos em humanos e que isso pode ser devido aos efeitos de outros processos de doenças ou a muitos fatores inerentes que afetam o fluxo sanguíneo renal como o débito cardíaco, o nível do rim em relação ao coração durante o exame, a respiração comprometida devido ao decúbito dorsal utilizado para o exame, o nível de estresse e medicamentos. Embora a utilização somente dos valores médios de IR dos cães do grupo Controle pudessem ser usados como parâmetro de normalidade, a população estudada foi pequena permitindo a avaliação somente de uma tendência, dessa maneira, a referência de normalidade da literatura também foi considerada.

Em medicina humana, a maioria dos ultrassonografistas considera que o limiar superior para IR intrarrenal normal em adultos é de 0,70 (PLATT, 1992). Para avaliar a associação dos valores de IR elevados com a doença clínica em cães, Morrow *et al.* (1996) comparou o IR médio de rins normais com o IR médio de rins anormais e o IR de cada rim com seus respectivos resultados histopatológicos. E concluiu que a combinação de um exame ultrassonográfico de modo B normal, mas com $IR > 0,70$ é sugestivo de doença renal ativa dos compartimentos tubulointersticiais e vasculares. Além disso, ao considerar o IR maior que 0,70 para rins anormais, a sensibilidade e especificidade do IR na diferenciação entre os rins normais e anormais foram de 38 e 96%, respectivamente (MORROW *et al.*, 1996). Em vista disso foi utilizado o valor superior de normalidade para o IR renal de cães adultos como 0,7 (NYLAND *et al.*, 1993; KOCH *et al.*, 1997). Já os valores de IP na literatura veterinária são escassos. Novellas *et al.* (2007) comparam os valores de IP das artérias interlobares ou arquedas de 15 cães hípidos e obteve valores de $1,14 \pm 0,13$, enquanto Lee *et al.* (2014) obteve IP de $1,075 \pm 0,06$.

No grupo Controle, apenas um animal apresentou IR maior do que o valor de referência proposto por Morrow *et al.* (1996), assim como IP aumentado em relação ao índice de referência proposto por Novellas *et al.* (2007). O mesmo animal que tinha idade de aproximadamente 8 anos, em comparação com os demais que apresentavam média de 4 anos de idade. Sabe-se que em humanos o processo de envelhecimento biológico está associado a modificações estruturais nas paredes dos vasos que resultam em um enrijecimento das artérias e diminuição da complacência (KOTSIS *et al.*, 2011). Assim, acredita-se que a diminuição da complacência em artérias aumenta a pressão arterial e a diferença entre a velocidade de fluxo sanguíneo na sístole e na diástole acresce os valores de IR, como discutido por Terry *et al.* (1992). No grupo controle todos os animais apresentavam imagens renais em modo B dentro dos parâmetros considerados de normalidade, que, adicionada a informações sobre o exame físico e laboratorial, indicam a possível patência renal durante o experimento.

Na comparação entre as médias de IR das artérias renais e interlobares, não foi observada diferença significativa ($p > 0,05$), assim como relatado por Melo *et al.* (2006). Já Knapp *et al.* (1995) encontrou resultados discrepantes, onde os valores de IR e IP diminuíram do hilo renal em direção ao córtex. Sugerindo que embora possam ser obtidas formas de onda Doppler das artérias renal, interlobar e arqueada, as alterações mais severas na resistência ocorrem nos ramos arteriais distais (arqueados ou interlobar), o que torna o IR dessas artérias mais significativos (PLATT, 1992). Provavelmente, o resultado encontrado no grupo Controle pode ter sofrido influência da pequena população estudada nesse experimento ou pelo menor número de artérias renais avaliadas em relação as artérias interlobares, dada a maior dificuldade de obtenção do espectro Doppler.

Nas doenças renais agudas em humanos, IR intra-renal desempenha um papel crucial na diferenciação entre a IRA pré-renal e a renal. A IRA pré-renal é caracterizada por uma redução na perfusão, rapidamente reversível quando tratada, o que normaliza o IR intra-renal. Embora reversível, pode evoluir para uma IRA renal associada a necrose tubular e disfunção renal persistente (GRANATA *et al.*, 2014).

Na medicina veterinária, a piometra é uma doença reprodutiva frequente em cadelas não castradas e comumente associada a IRA (PRETZER, 2008; MADDENS *et al.*, 2010). Essa é uma afecção que está relacionada à idade das cadelas uma vez que sua patogênese envolve a estimulação uterina frequente pelo estrógeno e pela progesterona, esta última leva a proliferação endometrial, aumenta as secreções glandulares uterinas e diminui a contratilidade do miométrio. Estes efeitos são cumulativos, em cada ciclo estral e exacerbam a patologia uterina (SUGIURA *et al.*, 2004). Nesse estudo, a média de idade para as cadelas do grupo Piometra foi condizente com a literatura, que maior número de cadelas acometidas com média de idade de 7,25 anos (PRETZER, 2008).

As lesões renais descritas em cadelas com piometra são aparentemente reversíveis o que a torna uma boa candidata a modelo de nefropatia em cães (MADDENS *et al.*, 2010). Em estudos histopatológicos anteriores, essas lesões renais foram descritas como tubulointersticial de extensão variável (MADDENS *et al.*, 2011). Recentemente, Maddens *et al.* (2011) ao avaliar 47 cadelas com piometra, observou que a glomerulosclerose, a atrofia tubular e a nefrite intersticial foram os achados histopatológicos mais frequentes nesses animais. Estudos com biomarcadores urinários corroboraram para a evidência de que ocorre disfunção tubular e glomerular em cadelas com piometra. Apesar dos avanços, a fisiopatologia da lesão renal em cadelas com piometra ainda não é completamente esclarecida (HEIENE *et al.*, 2007).

Uma das possíveis causas de lesão renal é o fato de que pacientes com piometra apresentam um grande risco de desenvolver septicemia e/ou endotoxemia (JOHNSON, 2006), principalmente, porque o agente infectante mais comum na piometra é *Escherichia coli*, uma bactéria frequentemente relacionada a sepse (FRANSSON e RAGLE, 2003). Estudos de indução experimental de endotoxemia em cães mostraram a associação dessa condição com sinais clínicos graves de depressão cardiovascular e choque (FRANSSON e RAGLE, 2003). Complementar a essa informação, um estudo de infecção experimental intravenosa de *E. coli* morta demonstrou induzir uma redução, reversível, na capacidade do rim de concentrar a urina, essa disfunção não foi associada à diminuição da liberação de hormônio antidiurético (ADH) e não pôde ser revertida com administração exógena de

ADH (ASHEIM, 1965). Portanto, a redução na capacidade de concentração da urina deve ser resultado da diminuição da resposta renal ao ADH, mas o mecanismo exato é desconhecido, e a lesão renal provavelmente é de origem multifatorial, ou seja, diminuição da resposta à ADH, disfunção glomerular e dano as células tubulares do rim (FRANSSON e RAGLE, 2003).

Os achados bioquímicos de cadela com piometra, geralmente incluem a azotemia (PRETZER, 2008). Nesse estudo, somente um animal encontrava-se azotêmica. Assim como no estudo de Santos *et al.* (2013) onde 23% das cadelas apresentavam azotemia. A explicação pode estar no fato da dosagem sérica de creatinina ser um exame de baixa sensibilidade, tendo seus valores aumentados somente após o comprometimento de 66 a 75% dos néfrons (SANTOS *et al.*, 2013). Assim, é muitas vezes é uma condição silenciosa, fato que demonstra a importância da realização de testes que possam ser identificadores precoces de lesão renal permitindo a intervenção precoce, antes do desenvolvimento da insuficiência renal (FIGUEIREDO, 2013).

Embora os valores séricos de creatinina não tenham se mostrado aumentados na maioria das cadelas do grupo Piometra, os valores de IR e IP em M0 e M1 foram significativamente ($p < 0,05$) maiores que os respectivos valores do grupo Controle. Esses achados podem ser justificados ao avaliar os quatro estádios da IRA. O primeiro estágio ou fase de iniciação ocorre logo após o insulto renal e é seguido pela fase de extensão (segundo estágio) durante a qual a isquemia, a hipóxia, inflamação e lesão tubular levam as células a apoptose ou necrose (ROSS, 2011). Na fase de extensão, o insulto inicial é amplificado pela inflamação renal em curso e a piora da isquemia e hipóxia. As toxinas interrompem as vias metabólicas geradoras de ATP e a isquemia pode esgotar as reservas de ATP celular. Consequentemente há perda de energia, falha na bomba de sódio-potássio, culminando em edema, morte celular e disfunção do néfron. A disfunção do néfron leva a diminuição da TFG e a azotemia se tornará evidente somente no terceiro estágio da IRA (WARE, 2006; ROSS, 2011). Portanto, o aumento no IR e IP pode ser revelado já no segundo estágio onde são observadas as alterações na impedância vascular (PLATT *et al.*, 1991), enquanto que o aumento da creatinina é apenas observado no terceiro estágio com a queda da taxa de filtração glomerular.

Além disso, os rins recebem até 25% do débito cardíaco, portanto, qualquer falha na circulação geral ou falha isolada da circulação intra-renal pode ter um impacto profundo na perfusão desse órgão (BASILE *et al.*, 2014). A hipovolemia decorrente da desidratação, frequente em cadelas com piometra, leva a diminuição da perfusão renal e ativação dos mecanismos vasoconstritores do rim, aumentando os danos isquêmicos citados (CREW *et al.*, 2011; SANTOS *et al.*, 2013).

Embora os valores de IR do grupo Piometra não tenham sido diferentes do valor padrão de 0,7, mas apenas em relação ao grupo controle, o estudo de Morrow *et al.* (1996), notou os rins em que a doença glomerular era a única anormalidade histopatológica, o IR se encontrava normal ($\leq 0,70$). Em humanos, a doença limitada aos glomérulos, independente da gravidade, também não resultou em elevação significativa do IR (PLATT *et al.*, 1991). Tais informações abrem uma lacuna para inferirmos que os animais do grupo Piometra podem apresentar doença glomerular unicamente. Essa hipótese poderia ser confirmada com a realização de exames histopatológicos renais.

Quando tratadas prontamente, as alterações renais das cadelas com piometra tendem a desaparecer (MADDENS *et al.*, 2011; CREW *et al.*, 2011). A hipótese desse estudo de que os valores de IR e IP diminuiriam no M1 não foi provada. Uma diminuição significativa dos valores de IR e IP entre M0 e M1 ocorreu somente na artéria interlobar esquerda. Tal fato pode estar relacionado ao baixo número de artérias interlobares direitas avaliadas ou ao curto intervalo entre M0 e M1. Assim como no estudo de Evangelista *et al.* (2010) onde cadelas com piometra foram avaliadas antes e 10 dias após o tratamento cirúrgico e o níveis de uréia permaneceram elevados 10 dias após o tratamento em 14 dos 15 animais em estudo. Figueiredo (2013) observou que a injúria renal presente em cadelas com piometra tem caráter transitório na maioria dos animais, mas pode persistir e progredir dentro de um período de 60 dias após a cirurgia. Assim, sugere-se que o período de 10 dias após o tratamento cirúrgico não foi suficiente para a recuperação renal e diminuição dos valores de IR e IP.

Platt *et al.* (1991) em seu estudo notou que os rins de pacientes humanos com IRA podem apresentar imagens normais durante a avaliação ultrassonográfica em modo B, sendo anormais durante a avaliação intra-renal

com duplex Doppler, isso porque somente 11% dos pacientes do seu estudo apresentavam aumento da ecogenicidade da cortical renal em comparação com 69% de pacientes que demonstravam alteração no IR intra-renal. Em oposição, no grupo Piometra em M0 60% (28 unidades renais) apresentavam cortical renal hiperecogênica em relação ao baço em comparação com 58% (19 unidades renais) que apresentavam IR maior que 0,7. Embora o aumento da ecogenicidade da cortical renal seja um achado frequente em cães e gatos com IRA (HOLLOWAY e O'BRIEN, 2007), e relacionada a necrose tubular aguda, amiloidose, doença renal em estágio terminal, entre outras doenças parenquimatosas (VAC, 2014; SUTHERLAND-SMITH e PENNINK, 2015), esse achado não é considerado um marcador preciso de doença renal, podendo ser um indicio precoce de doença renal ou lesão renal antiga (VAC, 2014). Dessa forma, ao contrário do aumento de ecogenicidade cortical, a alteração hemodinâmica mostrada pelo aumento do IP e IR demonstrou ser uma variável de injúria renal em curso.

O grupo Cardiopatia, modelo de injúria renal crônica, apresentou aumento da ecogenicidade cortical em 87% dos cães (68 unidades renais). Os cinco animais que apresentavam cortical renal normal não demonstraram padrão nos valores de creatinina, IP e IR, assim como não foi possível correlacioná-los com a valva cardíaca que sofria disfunção ou estágio de cardiopatia. O estudo com maior número de animais poderia demonstrar resultados diferentes e mais precisos.

Já os resultados de IR e IP das artérias renais e interlobares apresentaram-se maiores em todos os cães do grupo Cardiopata em M0 e M1 em comparação ao grupo Controle.

A progressão da cardiopatia, leva ao comprometimento do débito cardíaco e consequente ativação de mecanismos neuroendócrinos que causam vasoconstrição e retenção renal de sódio e água. Um dos mecanismos mais importantes a este respeito é o sistema renina-angiotensina (PETERSEN *et al.*, 1995; NOGUEIRA *et al.*, 2012). A ativação crônica desse sistema leva a um aumento da pós carga secundário a taquicardia, vasoconstrição e aumento da resistência do sistema arterial, além de um aumento do volume plasmático estimulado pela aldosterona. Essa cascata de reações culmina na piora da regurgitação mitral e da disfunção ventricular (WARE, 2006; FEITOSA, 2001).

A disfunção ventricular determina graus variáveis de redução da perfusão renal. A má perfusão renal, estimula a produção de renina que, agindo no angiotensinogênio, inicia a formação de AI e sua conversão em AII (FEITOSA, 2001; SCHIFFRIN *et al.*, 2007). Esse mecanismo leva a vasoconstrição das arteríolas renais eferentes, que ocorrem durante a dilatação dos vasos aferentes, com o objetivo de manter a pressão de filtração e preservar a TFG (CICOIRA *et al.*, 2012). Assim, durante a avaliação ultrassonográfica espera-se que os valores dos IR e IP se elevem antes do aparecimento de alterações no modo B, como o aumento da ecogenicidade da cortical renal ou a perda da definição dos limites corticomedulares.

Em 63% dos animais do grupo Cardiopata o IR da artéria interlobar estava maior que 0,7 e em 75% o IR da artéria renal estava maior que 0,7. E somente 13% (cinco animais) dos cães apresentavam valores aumentados de creatinina sérica. Por ser a creatinina um marcador pouco sensível, indireto e tardio de comprometimento da função renal, é esperado que nos estágios iniciais das doenças cardiovasculares não ocorra elevação das suas concentrações séricas por serem lesões renais iniciais sem redução significativa da TFG (POLZIN, 2011; LEE e JEONG, 2012).

No presente estudo, a correlação positiva entre os valores de creatinina e os IR e IP das artérias interlobares respaldam o vínculo dos índices e a TFG, uma vez que o aumento da resistência arterial está associado a piora da função renal (ESPADA *et al.*, 2006). O número de artérias interlobares e renais avaliadas em M0 foi de, respectivamente, 67 e 32 em contraste com apenas 26 artérias interlobares e 11 artérias renais avaliadas em M1, devido a isso acredita-se que um maior número de animais em M1 poderiam ter demonstrado claramente a correlação do IR e IP em ambos os momentos. De acordo com Knapp *et al.* (1995) o IR obtido nas artérias renais interlobares e arqueadas de pacientes humanos hígidos apresentava valores mais constantes, esse resultado pode ser explicado por uma menor influência de fatores fisiológicos nessa porção arterial, o que a torna mais fidedigno. Nesse estudo, a correlação positiva entre a TFG e os índices ocorreu exatamente nas artérias interlobares, reforçando os achados de Knapp *et al.* (1995), assim como os de Platt (1992) de alterações mais severas na resistência arterial nos ramos arteriais mais distais.

Logo, os valores de IR e provavelmente também IP estão associados com o nível de função renal (PETERSEN *et al.*, 1995). Em um estudo de um ano com 112 pacientes humanos hipertensos sem nefropatia conhecida, o IR renal $> 0,7$ foi associado a piora significativa da função renal medida pela concentração sérica de cistatina C (OKURA *et al.*, 2010). Cicoira *et al.* (2012) ao dividir a população estudada de acordo com a mediana do IP, descobriu que os pacientes com níveis maiores de IP tinham uma piora significativa no estágio de DRC em comparação com pacientes com menor IP. Além disso, em humanos, o aumento dos valores IP renal foi considerado um marcador da diminuição da função renal em pacientes com falha cardíaca (CICOIRA *et al.*, 2012). Os IR e IP do grupo Cardiopata entre M0 e M1 não demonstraram a diferença significativa esperada, assim como os valores de creatinina entre os dois momentos. Como a hipoperfusão renal está relacionada a diminuição do débito cardíaco, entre outros fatores, e a DCVC geralmente apresenta um curso lento (GRAUER, 1996; ATKINS *et al.*, 2009), o intervalo de 3 meses entre as avaliações pode não ter sido o suficiente para detectar alteração nas variáveis relacionadas a função renal. Essa diferença poderia ter sido observada em M2, contudo, o pequeno número amostral também prejudicou tal avaliação.

Ainda, é necessário avaliar a própria DCVC, uma vez que embora a valva mitral seja a principal envolvida na DCVC a valva tricúspide está associada em 30% dos casos (ATKINS *et al.*, 2009). No presente estudo, 67% (27 animais) dos cães do grupo Cardiopata apresentaram envolvimento das valvas atrioventriculares direita e esquerda. Essa discrepância pode estar relacionada a alta porcentagem de cães que se enquadravam ao estágio de cardiopatia B2 e C, 44% (17 animais) e 41% (16 animais), respectivamente, ou seja, apresentavam regurgitação valvar significativa com alteração estrutural do coração e histórico ou não de ICC.

Tem-se ainda a avaliação dos tratamentos aos quais os animais estavam submetidos. O tratamento com iECA em pacientes cardiopatas é amplamente aplicado com considerável melhora clínica e de prognóstico (ATKINS *et al.*, 2002). Cães com regurgitação mitral tratados com enalapril na dose de 0,5 mg / kg, por via oral e a cada 24 horas, não apresentaram efeitos

adversos na função renal em um período de dois anos (ATKINS *et al.*, 2002). Entretanto, em condições em que a filtração glomerular é criticamente dependente do tônus vascular eferente mediado pela AII (como rim pós-estenótico ou pacientes com IC e depleção severa do volume circulante), a inibição da ECA pode induzir IRA (NAVAIS *et al.*, 1996).

A correlação entre as variáveis IR, IP e enalapril, mostrou que os índices aumentam à medida que a dose de enalapril aumenta. Em pacientes cardiopatas humanos, o uso do maleato de enalapril, está associado a diminuição da função renal e os fatores possivelmente envolvidos são a queda inicial na pressão arterial provocada pelo medicamento, o menor débito cardíaco devido a cardiopatia e uma dose fixa relativamente elevada de enalapril (SUKI, 1989). Nos animais atendidos observou-se que doses mais altas não estavam relacionadas ao grau de cardiopatia. Como doses mais altas de enalapril levam a diminuição da resistência arterial sistêmica, a baixa na TFG secundária a essa queda na pressão arterial estimula o aumento da resistência da artéria renal, logo, ao aumento dos índices hemodinâmicos. Existe a possibilidade da idade influenciar os valores de IR e IP, contudo, nesse estudo não podemos avaliar animais de idades semelhantes entre os grupos.

A diminuição da TFG também pode estar relacionada com a presença e com a dose de furosemida utilizada que intensifica a hipotensão renal (LJUNGMAN *et al.*, 1992). Além disso, pode também estar relacionado ao aumento da idade, como discutido anteriormente, a provável pela perda da complacência arterial no envelhecimento e com o processo de cicatrização renal, que leva a redução no número e área dos vasos aumentando a pressão intra-renal (TERRY *et al.*, 1992; CICOIRA *et al.*, 2012).

No estudo de Cicoira *et al.* (2012) em pacientes cardiopatas humanos, o agravamento da função renal foi relacionado à gravidade da ICC, com uma diminuição da TFG de 25% nos pacientes que se encontravam no estágio IV de acordo com a classificação funcional da New York Heart Association (NYHA) e sem alterações significativas em NYHA I e II. Uma vez que já é bastante claro que quanto maior a progressão da IC, maior a estimulação do sistema renina-angiotensina e a renina está ligada diretamente à TFG, provavelmente por

mecanismo arteriolar eferente (HALL *et al.*, 1977; FEITOSA, 2001; MCALISTER *et al.*, 2004).

6 CONCLUSÃO

No presente estudo, Piometra e Cardiopata, os valores de IR e IP estão aumentados e podem ser eficientes no auxílio na detecção da lesão renal precoce nos modelos agudo e crônico através do aumento de seus valores na ausência do aumento sérico de creatinina.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASHEIM, A. Pathogenesis of renal damage and polydipsia in dogs with pyometra. **Journal of the american veterinary medical association**, v. 147, n. 7, p. 736-745, 1965.

ATKINS, C. E.; BROWN, W. A.; COATS, J. R.; CRAWFORD, M. A.; DEFRANCESCO, T. C.; EDWARDS, J.; FOX, P. F.; KEENE, B. W.; LEHMKUHL, L.; LUETHY, M.; MEURS, K.; PETRIE, J.; PIPERS, F.; ROSENTHAL, S.; SIDLEY, J. A.; MEURS, J.S. Effects of long-term administration of enalapril on clinical indicators of renal function in dogs with compensated mitral regurgitation. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 221, n. 5, p. 654-658, 2002.

ATKINS, C.; BONAGURA, J.; ETTINGER, S.; FOX, P.; GORDON, S.; HAGGSTROM, J.; HAMLIN, R.; KEENE, B.; LUIS-FUENTES, V.; STEPIEN, R. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 23, n. 6, p. 1142-1150, 2009.

BANKS, W. J. Sistema urinário. In: **Histologia Veterinária Aplicada**. São Paulo: Editora Manole, 1992. p.481-498

BARR, F. J. Evaluation of ultrasound as a method of assessing renal size in the dog. **Journal of Small Animal Practice**, v. 31, n. 4, p. 174-179, 1990.

BARTGES, J. W. Chronic kidney disease in dogs and cats. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 42, n. 4, p. 669-692, 2012.

BOIM, M. A.; TEIXEIRA; V. P. C.; SCHOR, N. Rim e compostos vasoativos. In: ZATZ, R. **Fisiopatologia renal**. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 21-39

BOSWOOD, A.; LAMB, C. Doppler ultrasound examination in dogs and cats.: 3. Assessment of cardiac disease. **In practice**, v. 27, n. 6, p. 286-292, 2005.

BRAUN, J. P.; LEFEBVRE, H. P.; WATSON, A. D. J. Creatinine in the dog: a review. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 32, n. 4, p. 162-179, 2003.

BRIDOUX, F.; HAZZAN, M.; PALLOT, J. L.; FLEURY, D.; LEMAITRE, V.; KLEINKNECHT, D.; VANHILLE, P. Acute renal failure after the use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors in patients without renal artery stenosis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 7, n. 2, p. 100-104, 1992.

BRITO, L. D. C. A Física do Doppler. In: ROMUALDO, A. P. **Doppler sem segredos**. Elsevier Brasil, 2015. p. 25-39.

BURK, R. L.; FEENEY, D. A. **Small animal radiology and ultrasonography: a diagnostic atlas and text**. Elsevier Science (USA), 2003.p. 249-276.

CARELOCK, J.; CLARK, A. P. Heart Failure: Pathophysiologic Mechanisms: The same neurohormonal actions that initially preserve cardiac output subsequently cause functional deterioration. New drug breakthroughs may provide a solution. **AJN The American Journal of Nursing**, v. 101, n. 12, p. 26-33, 2001.

CARVALHO, C. F. **Ultrassonografia Doppler em pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2009. p. 71-83.

CARVALHO, C. F.; CERRI, G. G.; CHAMMAS, M. C. Doppler velocimetric parameters of aorta and renal arteries of Persian cats/Parametros Doppler velocimetricos das arterias renais e da aorta abdominal em gatos da raca persa. **Ciencia Rural**, v. 39, n. 4, p. 1105-1111, 2009.

CICOIRA, M.; CONTE, L.; ROSSI, A.; BONAPACE, S.; D'AGOSTINI, G.; DUGO, C.; LUPO, A.; RONCO, C.; VASSANELLI, C. Renal arterial pulsatility predicts progression of chronic kidney disease in chronic heart failure patients. **International journal of cardiology**. v. 167, n. 6, p. 3050-3051, 2012

CLELAND, J. G. F.; GILLEN, G.; DARGIE, H. J. The effects of frusemide and angiotensin-converting enzyme inhibitors and their combination on cardiac and renal haemodynamics in heart failure. **European heart journal**, v. 9, n. 2, p. 132-141, 1988.

CLELAND, J. G.; CARUBELLI, V.; CASTIELLO, T.; YASSIN, A.; PELLICORI, P.; ANTONY, R. Renal dysfunction in acute and chronic heart failure:

prevalence, incidence and prognosis. **Heart failure reviews**, v. 17, n. 2, p. 133-149, 2012.

COWGILL, D.L.; ELLIOTT, A.D. Insuficiência renal aguda. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. (Eds.) **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. v. 2, p.1701-1721.

CRANE, M. Bronwyn. Pyometra. **Small animal critical care medicine**, p. 667-671, 2014.

CREW, D.J; DIBARTOLA, S.P; SCHENCK. **Urologia e nefrologia do cão e do gato**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

DALEY, C. A.; FINN-BODNER, S. T.; LENZ, S. D. Contrast-induced renal failure documented by color-Doppler imaging in a dog. **Journal (USA)**, p. 30-33, 1994.

DE VECCHIS, R.; CICCARELLI, A.; PUCCIARELLI, A. Unloading therapy by intravenous diuretic in chronic heart failure: a double-edged weapon?. **Journal of Cardiovascular Medicine**, v. 11, n. 8, p. 571-574, 2010.

DODD, G. D.; KAUFMAN, P. N.; BRACKEN, R. B. Renal arterial duplex Doppler ultrasound in dogs with urinary obstruction. **The Journal of urology**, v. 145, n. 3, p. 644-646, 1991.

DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. G. O. **aparelho urogenital**. In: **___Tratado de anatomia veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997, p. 133-170.

ESHAGHIAN, S.; HORWICH, T. B.; FONAROW, G. C. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. **American Journal of Cardiology**, v. 97, n. 12, p. 1759-1764, 2006.

ESPADA, Y.; NOVELLAS, R.; DE GOPEGUI, R. R. Renal ultrasound in dogs and cats. **Veterinary research communications**, v. 30, n. 1, p. 133-137, 2006.

EVANGELISTA, L. S. M.; QUESSADA, A. M.; ALVES, R. P. A; BARBOSA, R. R. F.; GONÇALVES, L. M. F. Função renal em cadelas com piometra antes e após ovariosalpingohisterectomia. **Acta Veterinaria Brasilica**, v.4, n.3, p.153-161, 2010.

FALDYNA, M.; LAZNICKA, A.; TOMAN, M. Immunosuppression in bitches with pyometra. **Journal of small animal practice**, v. 42, n. 1, p. 5-10, 2001.

FEITOSA, G. S. O comportamento do sistema renina-angiotensina na insuficiência cardíaca congestiva. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 8, n. 4, p. 425-430, 2001.

FELKAI, C. S; VÖRÖS, K.; VRABELY, T.; KARSAI, F. Ultrasonographic determination of renal volume in the dog. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 33, n. 5, p. 292-296, 1992.

FIENI, F.; TOPIE, E.; GOGNY, A. Medical treatment for pyometra in dogs. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 49, n. 2, p. 28-32, 2014.

FIGUEIREDO, M. S. Injúria renal e uso do manitol com efeito renoprotetor em cadelas com piometra. 2013.

FORREST, L.J.; O'BRIEN, R.T.; TREMELLING, M.S.; STEINBERG, H.; COOLEY, A.J.; KERLIN, R.L. Sonographic renal findings in 20 dogs with leptospirosis. **Vet. Radiol. Ultrasound**, v. 39, n. 4, p. 337-340, 1998.

FORTERRE, S.; RAILA, J.; SCHWEIGERT, F. J. Protein profiling of urine from dogs with renal disease using ProteinChip analysis. **Journal of veterinary diagnostic investigation**, v. 16, n. 4, p. 271-277, 2004.

FRANSSON, B. A.; RAGLE, C. A. Canine pyometra: an update on pathogenesis and treatment. **Compendium**, v. 25, n. 08, p. 602-612, 2003.

GONZAGA, C. C.; PASSARELLI, J. R. O.; AMODEO, C. Interações medicamentosas: inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina II, inibidores diretos da renina. **Rev Bras Hipertens**, v. 16, n. 4, p. 221-225, 2009.

GOSLING, R.G; KING, D. H. Arterial assessment by Doppler shift ultra- sound. **Proc R Soc Med.** 4v. 67, p. 447–449, 1974.

GRAHAM, J. P. Kidneys and proximal ureters. **BSAVA manual of canine and feline ultrasonography.** Gloucester: **British Small Animal Veterinary Association**, v. 110, p. 123, 2011.

GRANATA, A.; ZANOLI, L.; CLEMENTI, S.; FATUZZO, P.; DI NICOLÒ, P.; FIORINI, F. Resistive intrarenal index: myth or reality?. **The British journal of radiology**, v. 87, n. 1038, p. 20140004, 2014.

GRAUER, G. F. Prevention of acute renal failure. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 26, n. 6, p. 1447-1459, 1996.

GRAUER, G. F. Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 35, n. 3, p. 581-596, 2005.

HAGMAN, R. Clinical and molecular characteristics of pyometra in female dogs. **Reproduction in domestic animals**, v. 47, n. s6, p. 323-325, 2012.

HALL, J. E.; GUYTON, A. C.; COWLEY JR, A. W. Dissociation of renal blood flow and filtration rate autoregulation by renin depletion. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 232, n. 3, p. F215-F221, 1977.

HARZMANN, R.; WECKERMANN, D. Importance of Doppler Sonography in Urology (With 1 color plate). **Urologia internationalis**, v. 45, n. 4, p. 258-263, 1990.

HEIENE, R.; KRISTIANSEN, V.; TEIGE, J.; JANSEN, J. H. Renal histomorphology in dogs with pyometra and control dogs, and long term clinical outcome with respect to signs of kidney disease. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 49, n. 1, p. 13, 2007.

HOLLOWAY, A.; O'BRIEN, R. Perirenal effusion in dogs and cats with acute renal failure. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 48, n. 6, p. 574-579, 2007.

HOTTA, V. T.; MANCUSO, F. J.N.; ROMUALDO, A.P. Hemodinâmica aplicada.

In: ROMUALDO, A. P. **Doppler sem segredos**. Elsevier Brasil, 2015. p. 174-226.

HOU, S. H.; BUSHINSKY, D. A.; WISH, J. B.; COHEN, J. J.; HARRINGTON, J. T. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. **The American journal of medicine**, v. 74, n. 2, p. 243-248, 1983.

INSANA, M. F.; GARA, B. S.; ROSENTHAL, S. J.; HALL, T. J. Quantitative ultrasonography. **Medical progress through technology**, v. 15, n. 3-4, p. 141-153, 1989.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. 2015. Disponível em: http://www.iris-kidney.com/pdf/3_staging-of-ckd.pdf. Acesso em: 30 maio 2016.

JACOB, F.; POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; NEATON, J. D.; KIRK, C. A.; ALLEN, T. A.; SWANSON, L. L. 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**, Schaumburg, v. 226, n. 3, p. 393-400, 2005.

JENSEN, G.; BARDELLI, M.; VOLKMANN, R.; ROSE, G.; AURELL, M. Renovascular resistance in primary hypertension: experimental variations detected by means of Doppler ultrasound. **Journal of hypertension**, v. 12, n. 8, p. 959-964, 1994.

JOHNSON, C. A. Distúrbios do sistema reprodutivo. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. p. 833-845.

KAYA, M. The evaluation of renal hemodynamics with Doppler ultrasonography. In: **Hemodynamics-New Diagnostic and Therapeutic Approaches**. InTech, 2012.

KING, A. M. Development, advances and applications of diagnostic ultrasound in animals. **The Veterinary Journal**, v. 171, n. 3, p. 408-420, 2006.

KNAPP, R.; PLÖTZENEDER, A.; FRAUSCHER, F.; HELWEG, G.; JUDMAIER, W.; ZUR NEDDEN, D.; RECHEIS, W.; BARTSCH, G. Variability of Doppler

parameters in the healthy kidney: an anatomic-physiologic correlation. **Journal of ultrasound in medicine**, v. 14, n. 6, p. 427-429, 1995.

KOCH, J.; JENSEN, A. L.; WENCK, A.; IVERSEN, L.; LYKKEGAARD, K. Duplex Doppler measurements of renal blood flow in a dog with Addison's disease. **Journal of small animal practice**, v. 38, n. 3, p. 124-126, 1997.

KODAIRA, S.K. Física. In: CERRI, C. G.; OLIVEIRA, I.R.S. Ultra-sonografia Abdominal. Rio de Janeiro: Revinter, 2002. p. 17-30.

KOMA, L. M.; KIRBERGER, R. M.; SCHOLTZ, L. Doppler ultrasonographic changes in the canine kidney during normovolaemic anaemia. **Research in veterinary science**, v. 80, n. 1, p. 96-102, 2006.

KOTSIS, V.; STABOULI, S.; KARAFILLIS, I.; NILSSON, P. Early vascular aging and the role of central blood pressure. **J Hypertens**, v. 29, n. 10, p. 1847-1853, 2011.

LAMB, C. Doppler ultrasound examination in dogs and cats: 2. Abdominal applications. **In practice**, v. 27, n. 5, p. 238-247, 2005.

LEE, S.; PARK, N.; KIM, J.; EOM, K. D. Doppler ultrasonographic evaluation of renal arterial resistive and pulsatility indices in overhydrated Beagles. **American journal of veterinary research**, v. 75, n. 4, p. 344-348, 2014.

LJUNGMAN, S.; KJEKSHUS, J.; SWEDBERG, K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial). **American Journal of Cardiology**, v. 70, n. 4, p. 479-487, 1992.

LUNN, K. F. The kidney in critically ill small animals. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 41, n. 4, p. 727-744, 2011.

MADDENS, B.; DAMINET, S.; SMETS, P.; MEYER, E. Escherichia coli pyometra induces transient glomerular and tubular dysfunction in dogs. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 24, n. 6, p. 1263-1270, 2010.

MADDENS, B.; HEIENE, R.; SMETS, P.; SVESSON, M.; ARESU, L.;

DAMINET, VAN DER LUGT, J.; DAMINET, S.; MEYER, E. Evaluation of kidney injury in dogs with pyometra based on proteinuria, renal histomorphology, and urinary biomarkers. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 25, n. 5, p. 1075-1083, 2011.

MAIA, L. N.; NICOLAU, J. C.; VÍTOLO, J. V.; SANTOS, M. BRANDI, J. M.; JOAQUIM, M. R.; BAGGI, J.R.; CORDEIRO, J.A.; GODOY, M.F. Prospective evaluation comparing the effects of enalapril and losartan in left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. **American heart journal**, v. 145, n. 6, p. 1101, 2003.

MANDAL, A. K.; MARKERT, R. J.; SAKLAYEN, M. G.; MANKUS, R. A.; YOKOKAWA, K. Diuretics potentiate angiotensin converting enzyme inhibitor-induced acute renal failure. **Clinical nephrology**, v. 42, n. 3, p. 170-174, 1994.

MCALISTER, F. A.; EZEKOWITZ, J.; TONELLI, M.; ARMSTRONG, P. W. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. **Circulation**, v. 109, n. 8, p. 1004-1009, 2004.

MELO, M. B.; VEADO, J. C. C.; SILVA, E. F.; MOREIRA, S. M.; PASSOS, L. M. F. Renal arteries Dopplerfluxometry: normal systolic and diastolic flow velocities and resistive index values in the main renal arteries. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 58, n. 4, p. 691-693, 2006.

MICHEL, E.; ZERNIKOW, B. Gosling's Doppler pulsatility index revisited. **Ultrasound in Medicine and Biology**, v. 24, n. 4, p. 597-599, 1998.

MORROW, K. L.; SALMAN, M. D.; LAPPIN, M. R.; WRIGLEY, R. Comparison of the resistive index to clinical parameters in dogs with renal disease. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 37, n. 3, p. 193-199, 1996.

NEWLL, S. M.; ELLISON, G. W.; GRAHAM, J. P.; GINN, P. E.; LANZ, O. I.; HARRISON, J. M.; SMITH, J. S.; VAN GILDER, J.M. Scintigraphic, sonographic, and histologic evaluation of renal autotransplantation in cats. **American journal of veterinary research**, v. 60, n. 6, p. 775-779, 1999.

NICOLLE, A. P.; CHETBOUL, V.; ALLERHEILIGEN, T.; POUCHELON, J. L.; GOUNI, V.; TESSIER-VETZEL, D. et al. Azotemia and glomerular filtration rate in dogs with chronic valvular disease. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 21, n. 5, p. 943-949, 2007.

NOGUEIRA, R. B.; SILVA, A. C.; REIS, G. F. M.; MUZZI, R. A. L.; MANTOVANI, M. M. Muscular arterial impedance in dogs with chronic degenerative mitral valve disease. **Research in veterinary science**, v. 93, n. 3, p. 1434-1438, 2012.

NOVELLAS, R.; RUIZ DE GOPEGUI, R.; ESPADA, Y. Effects of sedation with midazolam and butorphanol on resistive and pulsatility indices in healthy dogs. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 48, n. 3, p. 276-280, 2007.

NYLAND, T. G.; FISHER, P. E.; DOVERSPIKE, M.; HORNOF, W. J.; OLANDER, H. J. Diagnosis of urinary tract obstruction in dogs using duplex Doppler ultrasonography. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 34, n. 5, p. 348-352, 1993.

NYLAND, T.G.; WIDMER, W.R.; MATTON, J.S. Urinary Tract. In: MATTOON, J. S.; NYLAND, T.G. **Small animal diagnostic ultrasound**. Missouri: Elsevier, 2015. p. 557-584.

O'NEILL, D. G.; ELLIOTT, J.; CHURCH, D. B.; MCGREEVY, P. D.; THOMSON, P. C.; BRODBELT, D. C. Chronic kidney disease in dogs in UK veterinary practices: prevalence, risk factors, and survival. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 4, p. 814-821, 2013.

OKURA, T.; KURATA, M.; IRITA, J.; ENOMOTO, D.; JOTOKU, M.; NAGAO, T.; KORESAWA, M.; KOJIMA, S.; HAMANO, MASHIDA, S.; MIYOSHI, K. I.; HIGAKI, J. Renal resistance index is a marker of future renal dysfunction in patients with essential hypertension. **JN journal of nephrology**, v. 23, n. 2, p. 175, 2010.

ORTIZ, E. M. G. Avaliação cardíaca de cães com degeneração valvar mixomatosa durante o emprego de enalapril, losartana, furosemida e suas combinações, 2011.

PEACOCK, W. F.; COSTANZO, M. R. ; DE MARCO, T.; LOPATIN, M.; WYNNE, J.; MILLS, R. M.; EMERMAN, C. L. Impact of intravenous loop diuretics on outcomes of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: insights from the ADHERE registry. **Cardiology**, v. 113, n. 1, p. 12-19, 2009.

PLATT, J. F.; RUBIN, J. M.; ELLIS, J.H. Acute renal failure: possible role of duplex Doppler US in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis. **Radiology**, v. 179, n. 2, p. 419-423, 1991.

PLATT, J. F. Duplex Doppler evaluation of native kidney dysfunction: obstructive and nonobstructive disease. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 158, n. 5, p. 1035-1042, 1992.

PLATT, J.F. Doppler ultrasound of the kidney. *Seminars in ultrasound, CT and MRI*. V. 18, n.1, p. 22-32, 1997.

PLUMB, D. C. **Plumb's veterinary drug handbook**. Wisconsin: PharmaVet, 2008. p 338-340.

POLZIN, J.D.; OSBORNE, C.A.; JACOB, F.; ROSS, S. Insuficiência renal crônica. In: ETTINGER, J. S.; FELDMAN, E. C. *Tratado de Medicina Interna Veterinária doença do cão e do gato*. São Paulo: Guanabara Koogan, 2004, p. 1721-1750

POLZIN, D. J. Chronic kidney disease. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. St. Louis: Saunders Elsevier, 2010, p. 1990-2021.

POLZIN, D. J. Chronic kidney disease in small animals. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 41, n. 1, p. 15-30, 2011.

PETERSEN, L. J.; PETERSEN, J. R.; LADEFOGED, S. D.; MEHLSEN, J.; JENSEN, H. A. E. The pulsatility index and the resistive index in renal arteries in patients with hypertension and chronic renal failure. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v.10, n.11, p. 2060-2064, 1995.

POURCELOT, L. Applications cliniques de l'examen Doppler transcutane.

Coloques de l'Inst Natl Sante' Rech Med, v.34, n. 213, p. 240, 1974.

PRETZER, S. D. Clinical presentation of canine pyometra and mucometra: a review. **Theriogenology**, v. 70, n. 3, p. 359-363, 2008.

RIVERS, B. J.; WALTER, P. A.; O'BRIEN, T. D.; et al. Duplex Doppler estimation of pourcelot Resistive Index in accurate arteries of sedate normal cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, V.10, n.1, p.28-33, 1996.

RIVERS, B. J.; WALTER, P. A.; LETOURNEAU, J. G.; FINLAY, D. E.; RUSSELL RITENOUR, E.; KING, V. L.; O'BRIEN, T.D.; POLZIN, D. J. Duplex Doppler estimation of resistive index in arcuate arteries of sedated, normal female dogs: implications for use in the diagnosis of renal failure. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 33, n. 1, p. 69-76, 1997.

RONCO, C.; KELLUM, J. A.; BELLOMO, R.; MEHTA, R. L. Acute dialysis quality initiative (ADQI). In **ADQI Consensus on AKI Biomarkers and Cardiorenal Syndromes**, v. 182, p. 1-4, 2013.

ROSS, L. Acute kidney injury in dogs and cats. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 41, n. 1, p. 1-14, 2011.

SANTOS, R. V.; MERLINI, N. B.; SOUZA, L. P.; MACHADO, V.; DE FIGUEIREDO PANTOJA, J. C.; PRESTES, N. C. Ultrassonografia Doppler na avaliação renal de cadelas diagnosticadas com piometra antes e após tratamento com ovariosalpingohisterectomia. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, p. 635-642, 2013.

SCHIFFRIN, E. L.; LIPMAN, M. L.; MANN, J. F. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. **Circulation**, v. 116, n. 1, p. 85-97, 2007.

SEYMOUR, A. A.; BURKETT, D. E.; ASAAD, M. M.; LANOCE, V. M.; CLEMONS, A. F.; ROGERS, W. L. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of rapid ventricular pacing in conscious dogs. **Laboratory animal science**, v. 44, n. 5, p. 443-452, 1994.

SCHNELL, D.; DARMON, M. Renal Doppler to assess renal perfusion in the critically ill: a reappraisal. **Intensive care medicine**, v. 38, n. 11, p. 1751-1760, 2012.

SKIDGEL, R. A.; ENGELBRECHT, S.; JOHNSON, A. R.; ERDÖS, E. G. Hydrolysis of substance P and neurotensin by converting enzyme and neutral endopeptidase. **Peptides**, v. 5, n. 4, p. 769-776, 1984.

SMITH, F. O. Canine pyometra. **Theriogenology**, v. 66, n. 3, p. 610-612, 2006.

SUGIURA, K. ; NISHIKAWA, M.; ISHIGURO, K.; TAJIMA, T.; INABA, M.; TORII, R.; HATOYA, S.; WIJewardana, V.; KUMAGAI, D.; TAMADA, H.; SAWADA, T.; IKEHARA, S.; INABA, T. Effect of ovarian hormones on periodical changes in immune resistance associated with estrous cycle in the beagle bitch. **Immunobiology**, v. 209, n. 8, p. 619-627, 2004.

SUTHERLAND-SMITH, J.; PENNING, D. Bladder and urethra. In: PENNING, D.; D'ANJOU, M.A. **Atlas of small animal ultrasonography**. John Wiley & Sons, 2015. p. 363-386

SUKI, W. N. Renal hemodynamic consequences of angiotensin-converting enzyme inhibition in congestive heart failure. **Archives of internal medicine**, v. 149, n. 3, p. 669-673, 1989.

TÁRRAGA, K. M. Medicamentos que atuam no Sistema Cardiovascular: Inotrópicos positivos e vasodilatadores. **SPINOSA, HS; GÓRNIK, SL; BERNARDI, MM Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária**, 1999. p. 299-312.

TERRY, J. D.; RYSAVY, J. A.; FRICK, M. P. Intrarenal Doppler: characteristics of aging kidneys. **Journal of Ultrasound in Medicine**, v. 11, n. 12, p. 647-651, 1992.

THRALL, D. **Diagnóstico de radiologia veterinária**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. p. 705-725.

THRALL, M. A. Hematologia e bioquímica clínica veterinária. **Editora Roca**, 2007.

TOCCO, D. J.; DUNCAN, A. E.; VASSIL, T.C.; ULM, E.H. The physiological disposition and metabolism of enalapril maleate in laboratory animals. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 10, n. 1, p. 15-19, 1982.

TUBLIN, M. E.; BUDE, R.O.; PLATT, J.F. The resistive index in renal Doppler sonography: where do we stand?. **American Journal of Roentgenology**, v. 180, n. 4, p. 885-892, 2003.

VAC, M. H. Sistema urinário: rins, ureteres, bexiga urinária e uretra. In: CARVALHO, C.F. **Ultrassonografia em pequenos animais**. São Paulo, 2014. p. 133-181.

WALTER, P. A.; JOHNSTON, G. R.; FEENEY, D. A.; O'LEARY, T. D. Ultrasonographic evaluation of renal parenchymal diseases in dogs: 32 cases (1981-1986). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 191, n. 8, p. 999-1007, 1987.

WARE, W. A. Distúrbios do Trato Urinário. In: NELSON R. W.; COUTO C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. p.547-625.

WARE, W. A. Distúrbios do Sistema Cardiovascular. In: NELSON R. W.; COUTO C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. p. 1-216.

ZUBAREV, A. V. Ultrasound of renal vessels. **European radiology**, v. 11, n. 10, p. 1902-1915, 2001.

8 ANEXOS

8.1 Anexo I – Registro do projeto na CEUA

03/05/2017		SisPPD - Sistema de Pesquisa e Pós-Graduação	
DADOS DO PROJETO: ÍNDICE RESISTIVO COMO PARÂMETRO PARA AVALIAÇÃO DA DOENÇA RENAL EM CÃES			
Húmero do Projeto:	189437		
Húmero de Registro:	5059269150		
Data de Registro:	14/02/2017		
Revisão:	5a		
Modalidade do Projeto:	Projeto Autônomo		
Projeto envolve Organismo Geneticamente Modificado?	Não		
Projeto envolve Pesquisa com Seres Humanos?	Não		
Projeto envolve Pesquisa com Animais?	Sim → Protocolo de registro do projeto na CEUA: 74/2016		
Projeto Relacionado a Treinamento?	Sim		
Modalidade do Projeto Relacionado a Treinamento:	Mestrado		
Título do Projeto:	Índice resistivo como parâmetro para avaliação da doença renal em cães		
Palavras Chaves:	diagnóstico por imagem; insuficiência renal; cardiopatia; ultrasonografia doppler		
Grupo de Pesquisa do CNPq Certificado pela UFV:	Métodos de diagnóstico e tratamento das patologias clínicas e cirúrgicas em animais domésticos		
Área de Conhecimento (CNPq):	Ciências Agrárias - Medicina Veterinária - Clínica e Cirurgia Animal		
Linha de Pesquisa:	Métodos Clínicos, Cirúrgicos e Anestésicos Aplicados aos Animais Atualmente a avaliação ultrasonográfica do trato urinário se tornou de fácil acesso a medicina veterinária, além de se tratar de um método não invasivo, indolor, não contante e que possibilita a obtenção de informações de topografia, forma, arquitetura e tamanho. Adicionalmente a ultrasonografia Doppler fornece informações importantes sobre o fluxo sanguíneo e a resistência vascular dos rins. Avaliação importante, uma vez que a maior parte das lesões renais se iniciam com um aumento da resistência vascular renal. Na medicina humana, a obtenção do valor do fluxo sanguíneo intra-renal com o Duplex Doppler tem sido usada para diagnóstico de doenças renais, monitoramento da resposta terapêutica e definição de prognóstico (HARZMAN et al., 1990; PLATT et al., 1992). Nesse trabalho realizaremos a avaliação renal ultrasonográfica pelas técnicas de modo bidimensional e Doppler colorido e pulsado em pacientes cardiopatas tratados com melato de enalapril associado a furosemida que serão utilizados como modelo de lesão renal crônica e em pacientes diagnosticadas com piometra como modelo de lesão renal aguda, mensurando desses animais o índice de resistividade das artérias intra-renais, tentando estabelecer esse parâmetro como indicador precoce de má perfusão renal e possível desenvolvimento de lesão renal. Procurando possibilitar a diagnóstico precoce e o início também precoce da terapêutica.		
Resumo dos Objetivos:			
Local de Execução do Projeto:	Hospital Veterinário do DVT-UFV		
Data de Início:	18/01/2017		
Término Previsto:	28/02/2018		
Departamento:	DVT		

Projeto Vinculado (Participação em Convênio)

Convênio	Sim
Nome da Empresa/Órgão:	FUNARBE/FUNARPEQ
Número Convênio	11056

Fontes de Financiamento

Bolsas:	Instituição: FAPEMG Valor - R\$: 28800,00
Financiamento:	Instituição: FUNARBE/FUNARPEQ Valor - R\$: 5000,00
Valor Total:	R\$ 33.800,00

Equipe do Projeto

Participação	Categoria	Nome	Documento	Titulação	Departamento
Líder	Pesquisador	Emily Corinna Carlo Reis	04763570633	Doutor	DVT
Executor	Estudante	Mayara Pereira Lotério	33233298803	Especialização	
Co-Líder	Pesquisador	Andréa Pacheco Batista Borges	58835881668	Doutor	DVT
Co-Líder	Pesquisador	Fabrizio Luciano Valente	04566466639	Doutor	DVT
Co-Líder	Pesquisador	Evandro Silva Favarato	08854559730	Doutor	DVT
Membro	Estudante	Natalie Nabelle Silva Miranda	01066885677	Estudante - Graduação	
Membro	Estudante	Jader Lúcio Pinheiro Sant'Ana	09974682622	Graduado	
Membro	Pesquisador	Cibely Galvani Sarto	30645097802	Doutor	DVT
Membro	Membro Externo	Aline Silvestrini da Silva	37145876833	Especialização	

8.2 Anexo II - Termo de consentimento livre e esclarecido para o HVT-UFV

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA O HVT-UFV

Eu, _____,
portador de RG nº _____, telefone: _____,
proprietário/responsável pelo animal _____, cão,
raça _____, sexo _____, registrado no HVT sob o
número _____, autorizo o Hospital Veterinário da Universidade
Federal de Viçosa a utilizar o animal como sujeito de pesquisa para fins
científicos.

Estou ciente da participação do animal no projeto: Índice resistivo como parâmetro para avaliação da doença renal em cães, assim como a utilização dos resultados dessa pesquisa em publicação de artigos científicos e divulgação em eventos científicos. Recebi do responsável todas as informações relacionadas à pesquisa e tive oportunidade de esclarecer todas as dúvidas.

Afirmo que a qualquer momento poderei suspender a participação do animal na pesquisa e que caso isso ocorra, o animal não sofrerá prejuízos em seu tratamento ou retorno a esta instituição. Estou ciente que não serei gratificado monetariamente e que não receberei qualquer outro benefício pela participação na pesquisa.

Estou ciente que esse estudo tem por objetivo trazer informações importantes sobre a eficácia do uso da ultrassonografia Doppler no diagnóstico precoce de lesão renal, visando obter uma nova alternativa para os profissionais e proprietários, de um modo simples e de fácil acesso; de forma que o conhecimento que será construído a partir desta pesquisa possa proporcionar mais uma alternativa diagnóstico para os pacientes do hospital, garantido a identificação de lesões renais no início de seu curso

Para fins de publicações e apresentações científicas, a identidade do proprietário será preservada.

Poderei receber maiores informações sobre esta pesquisa caso deseje, e também poderei esclarecer minhas dúvidas com o pesquisador responsável.

Estou ciente que não existem riscos ao animal específicos à realização do estudo em si, entretanto fui informado dos riscos inerentes à qualquer procedimento anestésico-cirúrgico.

Concordo em seguir corretamente todas as recomendações dos profissionais do HVT-UFV durante e após a utilização do animal e, caso haja qualquer dano ao animal referente ao não cumprimento dessas recomendações, não responsabilizarei o HVT-UFV pelo evento.

Viçosa, _____ de _____ de _____.

Assinatura do proprietário/responsável pelo animal