

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO MARANHÃO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL**  
**TESE DE DOUTORADO**

**Danillo Brenno de Assis Torres**

**AVALIAÇÃO RENAL DE CÃES NATURALMENTE INFECTADOS**  
**POR *Leishmania Sp.* E TRATADOS COM MILTEFOSINA:**  
**ASPECTOS ULTRASSONOGRÁFICOS MODO B E DOPPLER**

**SÃO LUÍS/MA**

**2023**

**AVALIAÇÃO RENAL DE CÃES NATURALMENTE INFECTADOS  
POR *Leishmania Sp.* E TRATADOS COM MILTEFOSINA:  
ASPECTOS ULTRASSONOGRÁFICOS MODO B E DOPPLER**

**Danillo Brenno de Assis Torres**

Área de Concentração: Reprodução e Conservação Animal

Linha de Pesquisa: Morfofisiologia, Conservação e Citogenética Animal

Orientador: Prof. Dr. Porfírio Candanedo Guerra

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal (PPGCA/UEMA), como parte das exigências para conclusão obtenção do título de doutor em ciência animal.

**SÃO LUÍS/MA**

**2023**

Torres, Danillo Brenno de Assis.

Avaliação renal de cães naturalmente infectados por *leishmania sp.* e tratados com miltefosina: aspectos ultrassonográficos modo b e Doppler / Danillo Brenno de Assis Torres – São Luís, 2023.

80f

Tese (Doutorado) – Programa de pós-graduação em Ciência Animal, Universidade Estadual do Maranhão, 2023.

Orientador: Prof. Dr. Porfírio Candanedo Guerra

1. Canino, leishmaniose, rins, estadiamento renal I.Título

CDU:616.993.161

Tese de Doutorado aprovada em 31 de outubro de 2023 pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

---

**Prof. Dr. José Gomes Pereira**  
1º Membro

---

**Prof. Dr. Felipe de Jesus Moraes Junior**  
2º Membro

---

**Dra. Elizânia Gomes da Silva**  
3º Membro

---

**Dra. Adriana Vivian costa araujo Dourado**  
4º Membro

---

**Prof. Dr. Porfírio Candanedo Guerra**  
Orientador

## **DEDICATÓRIA**

Agradeço primeiramente a DEUS;

Aos meus pais, Edson e Ceci, pelo apoio incondicional, por estarem ao meu lado a qualquer momento sem importar a circunstância, sempre dando o que tem de melhor para a nossa união, pelo suporte e incentivo que deram durante toda a minha vida, pois sem eles não estaria vencendo essa etapa em minha vida;

A minha namorada, Ellis, por estar ao meu lado sempre, apoiando, compartilhando os momentos e me tornando alguém melhor;

Aos colegas da turma de doutorado, pelos momentos de aprendizado;

Aos professores, por dividirem o aprendizado de suas vidas profissionais;

A Universidade Estadual do Maranhão, pela oportunidade de me graduar e pós-graduar, me aprimorando profissionalmente.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Médico Veterinário, Nelson, pela participação fundamental na execução do trabalho;

Aos tutores de cães, que se dispuseram a participar das atividades desenvolvidas e disponibilizando os animais;

Ao meu orientador, Porfirio, pela oportunidade e pela confiança depositada desde a graduação, pelos ensinamentos não só profissionais, mas que vou levar para toda vida.

A CAPES, pelo fomento na presente pesquisa.

# AVALIAÇÃO RENAL DE CÃES NATURALMENTE INFECTADOS POR *LEISHMANIA SP.* E TRATADOS COM MILTEFOSINA: ASPECTOS ULTRASSONOGRÁFICOS MODO B E DOPPLER

**RESUMO** - A leishmaniose visceral canina (LVC) é uma enfermidade que acomete cães, possuindo ampla variedade de sinais clínicos e variadas alterações nos órgãos abdominais, tendo os rins como os mais afetados. Para adequado estadiamento da doença e melhor escolha terapêutica, a avaliação renal deve ser realizada por meio da ultrassonografia, exames bioquímicos e perfil de pressão arterial. O objetivo deste estudo foi comparar aspectos renais por meio da ultrassonografia modo B e Doppler vascular, bioquímicos, urinálise e pressão arterial de cães positivos para *Leishmania sp.* tratados com miltefosina em diferentes fases de tratamento. Para tanto, foram utilizados 38 cães com idade superior a um ano, distribuídos da seguinte forma: 12 cães hígidos (G1), 26 cães naturalmente infectados por *Leishmania sp.*, destes, 12 animais positivos e não tratados com miltefosina (G2) e 14 tratados com miltefosina (G3). As avaliações foram feitas em dois momentos, com intervalo de 30 dias, onde foram realizados hemograma completo, dosagem de ureia (U) e creatinina (C). Foi realizada coleta de urina por cistocentese para realização de urinálise e relação proteína/creatinina urinária (RPCU). A aferição da pressão arterial foi por meio de Doppler vascular. O índice de resistividade (IR) das artérias renais pelo modo Doppler foi obtido no mesmo momento das avaliações ultrassonográficas em modo B. Após a realização dos exames laboratoriais, foi observado os níveis séricos de U com valor médio de 39,7 mg/dL sem diferença estatística entre os grupos. As dosagens séricas de C com média de 0,92 mg/dL com diferença estatística entre o G1 e G2. Os valores médios de pressão arterial, foram de 118 a 144 mmHg, com G2 com a menor mensuração (135 a 140 mmHg) e diferença estatística entre os demais grupos. Após a realização da urinálise, a densidade urinária variou de 1024 a 1030, sem diferença estatística entre os grupos. Enquanto com a RPCU, foram obtidos valores que variaram de 0,3 a 2,2, com o maior valor o G3. Na mensuração doppler velocimétrica, os valores de velocidade sistólica (VS) variaram de 42,4 a 60,2 cm/s para o rim direito e 45,97 a 60,1 cm/s para o esquerdo. A velocidade diastólica (VD) variou de 14,5 a 21,3 no rim direito e 15,8 a 19,8 para o esquerdo. Com a mensuração do índice de resistividade (IR), variaram de 0,66 a 0,68 para o rim direito e 0,65 a 0,68 no esquerdo, sem diferença estatística entre os grupos. Mesmo com algumas alterações ultrassonográficas e hemodinâmicas, os valores de ureia e creatinina se apresentaram dentro da normalidade para a espécie. As médias do IR não apresentando diferença entre os animais tratados e não tratados. Os animais positivos e não tratados com miltefosina apresentaram valores superiores de pressão arterial em relação aos animais negativos e tratados. Os pacientes tratados com miltefosina se apresentaram proteinúricos com valores de referência superiores a normalidade.

Palavras-chave: canino, leishmaniose, rins, ultrassom.

## **RENAL EVALUATION OF DOGS NATURALLY INFECTED WITH LEISHMANIA SP. AND TREATED WITH MILTEFOSINE: B-MODE ULTRASONOGRAPHY AND DOPPLER**

**ABSTRACT** - Canine visceral leishmaniasis (CVL) is a disease that affects dogs, with a wide range of clinical signs and various alterations in the abdominal organs, with the kidneys being the most affected. In order to properly stage the disease and make the best therapeutic choice, renal assessment should be carried out using ultrasound, biochemical tests and blood pressure profiles. The aim of this study was to compare renal aspects using B-mode ultrasound and vascular Doppler, biochemical tests, urinalysis and blood pressure in *Leishmania* sp. positive dogs treated with miltefosine at different stages of treatment. To this end, 38 dogs over the age of one year were used, distributed as follows: 12 healthy dogs (G1), 26 dogs naturally infected with *Leishmania* sp., of which 12 were positive and not treated with miltefosine (G2) and 14 were treated with miltefosine (G3). Evaluations were carried out twice, 30 days apart, where a complete blood count, urea (U) and creatinine (C) levels were taken. Urine was collected by cystocentesis for urinalysis and urinary protein/creatinine ratio (UPCR). Blood pressure was measured using vascular Doppler. The Doppler resistivity index (RI) of the renal arteries was obtained at the same time as the B-mode ultrasound assessments. After the laboratory tests, serum U levels were observed with an average value of 39.7 mg/dL, with no statistical difference between the groups. Serum C levels averaged 0.92 mg/dL, with a statistical difference between G1 and G2. The average blood pressure values were 118 to 144 mmHg, with G2 having the lowest measurement (135 to 140 mmHg) and a statistical difference between the other groups. After urinalysis, urine density ranged from 1024 to 1030, with no statistical difference between the groups. With the RPCU, values ranging from 0.3 to 2.2 were obtained, with the highest value in G3. In Doppler velocimetry, systolic velocity (SV) values ranged from 42.4 to 60.2 cm/s for the right kidney and 45.97 to 60.1 cm/s for the left. Diastolic velocity (DV) ranged from 14.5 to 21.3 in the right kidney and 15.8 to 19.8 in the left. Resistivity index (RI) measurements ranged from 0.66 to 0.68 for the right kidney and 0.65 to 0.68 for the left, with no statistical difference between the groups. Even with some ultrasound and hemodynamic changes, the urea and creatinine values were within the normal range for the species. The IR averages showed no difference between the treated and untreated animals. The positive animals not treated with miltefosine had higher blood pressure values than the negative and treated animals. The patients treated with miltefosine were proteinuric with reference values higher than normal.

Keywords: canine, leishmaniasis, kidneys, ultrasound

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

Amônia (NH<sub>3</sub>)

Associação para Avanço da Instrumentação Médica (AAMI)

Cálcio (Ca)

Cloreto de sódio (NaCl)

Creatinina (C)

Doença renal crônica (DRC)

Dimetilarginina simétrica (SDMA)

Ensaio imunoenzimático (ELISA)

Giro (G)

Grupo 1 (G1)

Grupo 2 (G2)

Grupo 3 (G3)

Hipertensão arterial sistêmica (HAS)

Internacional Renal Interest Society (IRIS)

Índice de pulsatilidade (IP)

Índice de resistividade (IR)

Insuficiência renal crônica (IRC)

Leishmaniose canina (LC)

Lesão hipertensiva aos órgãos-alvo (LOA)

Magnésio (Mg)

Mililitro (mL)

Milímetros de mercúrio (mmHg)

Ministérios da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA)

Ministérios da Saúde (MS)

Potássio (K)

Razão proteína-creatinina urinária (RPCU)

Pressão arterial diastólica (PAD)

Pressão arterial sistêmica (PA)

Pressão arterial sistólica (PAS)

Pressão arterial média (PAM)

Pulse rate frequency (PRF)

Reação em cadeia da polimerase (PCR)

Taxa de filtração glomerular (TFG)

Teste rápido imunocromatográfico (DPP)

Túbulo contorcido distal (TCD)

Túbulo contorcido proximal (TCP)

Uréia (U)

Velocidade de pico sistólico (VPS)

Velocidade diastólica (VD)

Velocidade diastólica final (VDF)

Velocidade sistólica (VS)

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Comparativos dos valores médios ( $\pm$ desvio padrão) de pressão sistólica (mmHg), RCPU, densidade, creatinina e ureia avaliados em dois momentos (1 - 1ª avaliação; 2 - 2ª avaliação) em cães negativos, positivos sem tratamento (POSITIVO) e positivos com tratamento (TRATADO) para <i>Leishmania sp.</i> .....	45
TABELA 2 - Comparativos dos valores médios ( $\pm$ desvio padrão) de VS, VD e IR em rins (D – direito; E – esquerdo) avaliados em dois momentos (1ª avaliação; 2ª avaliação) em cães negativos, positivos sem tratamento (POSITIVO) e positivos com tratamento (TRATADO) para <i>Leishmania sp.</i> .....	51
TABELA 3 - Comparativos dos valores médios ( $\pm$ desvio padrão) de PIXELS das regiões corticais e medulares em rins (D – direito; E – esquerdo) avaliados em dois momentos (1 - 1ª avaliação; 2 - 2ª avaliação) em cães negativos, positivos sem tratamento (POSITIVO) e positivos com tratamento (TRATADO) para <i>Leishmania sp.</i> .....	54
TABELA 4 - Correlação entre os valores de pixels dos rins D (direito) e E (esquerdo) com os valores de VS, VD e IR em cães negativos para <i>Leishmania sp.</i> .....	56
TABELA 5 - Correlação entre os valores de pixels dos rins D (direito) e E (esquerdo) com os valores de VS, VD e IR em cães POSITIVOS e não tratados para <i>Leishmania sp.</i> .....	57
TABELA 6 - Correlação entre os valores de pixels dos rins D (direito) e E (esquerdo) com os valores de PRESSÃO (P), RCPU, CREATININA (C), UREIA (U) e DENSIDADE (DENS) em cães POSITIVOS não tratados (NEG) para <i>Leishmania sp.</i> .....	58

## **LISTA DE FIGURAS**

- FIGURA 1 - Imagem esquemática de um néfron. Fonte: [www.infoescola.com/wp-content/uploads/2009/08/nefron.jpg](http://www.infoescola.com/wp-content/uploads/2009/08/nefron.jpg).....22
- FIGURA 2 - Diagrama de cronograma mostrando o momento dos exames ultrassonográficos, laboratoriais, cistocentese e aferição de pressão arterial. O estudo laboratorial incluiu avaliação de uréia, creatinina, urinálise e relação proteína/creatinina urinária.....42
- FIGURA 3 - A- Imagem referente ao rim esquerdo de um paciente do G2, com alteração morfológica e a presença de um cisto. B - Imagem referente ao rim esquerdo de um paciente do G1, sem alterações ultrassonográficas. C - Imagem referente ao baço de um paciente do G3, com esplenomegalia. D - Imagem referente ao rim esquerdo de um paciente do G3, com alteração morfológica e a presença pontos de mineralização.....50
- FIGURA 4 - A - Imagem referente a avaliação power Doppler do rim esquerdo paciente do G1. B - Imagem referente a avaliação collar Doppler do rim esquerdo e direito de paciente do G2. C - Imagem referente a avaliação collar Doppler e Doppler pulsado da artéria renal do rim esquerdo de paciente do G2. D - Imagem referente a avaliação collar Doppler do rim esquerdo de paciente do G3.....51

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. REVISÃO DE LITERATURA .....	17
2.1. LESHMANIOSE CANINA.....	17
2.2. ANATOMIA E FISIOLOGIA RENAL .....	20
2.3. EXAMES LABORATORIAIS.....	23
2.4. UREIA .....	25
2.5. CREATININA .....	26
2.6. URINÁLISE .....	26
2.7. PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA.....	28
2.8. EXAMES DE IMAGEM.....	32
2.9. ULTRASSOM MODO B .....	33
2.10. ULTRASSOM DOPPLER.....	35
3. OBJETIVOS.....	40
3.1. OBJETIVO GERAL.....	40
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	40
4. MATERIAL E MÉTODO.....	41
4.1. LOCAL.....	41
4.2. SELEÇÃO DOS ANIMAIS .....	41
4.3. EXAMES LABORATORIAIS.....	42
4.4. AFERIÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL .....	43
4.5. EXAME ULTRASSONOGRÁFICO MODO B E DOPPLER.....	43
4.5.1. MODO B.....	43
4.5.2. DOPPLER.....	44
4.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	44
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	46
6. CONCLUSÃO.....	61
REFERÊNCIAS.....	62

## 1. INTRODUÇÃO

A leishmaniose canina (LC), é uma enfermidade de caráter crônico e zoonótico que pode provocar uma grande variedade de sinais clínicos e morte (ALVARENGA et al., 2010; SOLANO-GALLEGO et al., 2011; GODOY et al. 2016). Causada por protozoários da espécie *Leishmania infantum chagasi*, transmitida pela picada de flebotomíneos, sendo *Lutzomyia longipalpis* a espécie de maior importância epidemiológica (BRASIL, 2006; HARHAY, 2011). O cão doméstico tem sido indicado como principal reservatório em meio urbano (BRASIL, 2006).

O controle baseia-se no diagnóstico e tratamento precoce dos casos humanos, redução da população de flebotomíneos, eliminação dos cães reservatórios e atividades de educação em saúde (BRASIL, 2006). No entanto, a eutanásia de cães soropositivos vinha sendo a principal prevenção (PASSANTINO et al., 2010; COSTA, 2011). Em áreas onde essa medida de controle é empregada, as taxas de incidência e letalidade da doença vêm aumentando (QUINNELL & COURTENAY, 2009; BARRETO et al., 2011). Com essa prática, milhares de cães foram eutanasiados com pouco ou nenhum impacto na expansão da doença (DANTAS-TORRES, 2007; QUINNELL & COURTENAY, 2009; PASSANTINO et al., 2010; COSTA, 2011).

A literatura aponta que o tratamento dos cães poderia ser uma alternativa para o combate à doença, uma vez que cães tratados apresentam redução da carga parasitária e da infectividade para flebotomíneos (ALVAR et al., 1994; RIBEIRO et al., 2008; MIRÓ et al., 2011; DA SILVA et al., 2012). Em 2016, em Nota Técnica conjunta, nº 001/2016, os Ministérios da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA) e da Saúde (MS) autorizaram o registro do produto Milteforan® (miltefosina), principal droga utilizada no tratamento da LC na Europa e que não é utilizada no tratamento da doença humana no Brasil.

Analisando esse panorama e as mudanças das relações com seres de outras espécies, Figuera (2008) e Tatibana & Costa-Val (2009), relatam que os cães passaram de simples animais domésticos, empregados como instrumentos de trabalho nas mais diferentes atribuições, a membros importantes de muitas famílias substitutos de filhos e outros familiares. Também desempenham diversas tarefas de relevância na sociedade, sendo utilizados como guias para deficientes visuais e no trabalho policial (FIGHERA, 2008). Corroborando com esse pensamento, Lopes et al. (2010) apontam a gradativa resistência dos proprietários na recusa para entrega do cão infectado para eutanásia.

A LC acarreta sinais clínicos variados secundários à inflamação promovida pela multiplicação do parasito em distintos tecidos. Pesquisas demonstram que linfadenopatia generalizada, perda progressiva de peso, anemia, hipertermia, hepatoesplenomegalia, lesões oftálmicas, dermatológicas, onicogrifose e lesões renais são as alterações mais comumente observadas (GENARO, 1993; FERRER, 1999; FEITOSA et al., 2000; PALTRINIERI et al., 2010; BANETH; SOLANO-GALLEGO, 2012; LEITE et al., 2015). A evolução da doença está atrelada a competência imunológica do hospedeiro (CIARAMELLA et al., 1997; ALEXANDRE-PIRES et al., 2010; ANDRADE et al., 2014), que pode ocasionar o desenvolvimento de imunocomplexos circulantes os quais se depositarão em vasos sanguíneos e tecidos dos órgãos, originando vasculites e complicações sistêmicas (FERRER, 1999; COSTA et al., 2003).

A deposição de imunocomplexos nos glomérulos renais, resulta em perda progressiva dos néfrons e redução da filtração glomerular, ocasionando elevações de diversas substâncias que normalmente seriam excretadas. A avaliação das concentrações da ureia e creatinina séricas é comumente utilizada para avaliar a taxa de filtração glomerular, a elevação dessas concentrações séricas é denominada de azotemia (BANETH; SOLANO-GALLEGO, 2012; NELSON; COUTO, 2015).

Para avaliação renal, o exame ultrassonográfico é o método de imagem mais utilizado na medicina veterinária, podendo fornecer informações que podem influenciar na conduta do caso (MATTOON; NYLAND, 2002; FEENEY et al., 2008). As modalidades ultrassonográficas de Doppler colorido e espectral com o exame Modo-B aumenta a especificidade e a sensibilidade do diagnóstico ultrassonográfico das alterações, pois esses permitem a avaliação da hemodinâmica, das dimensões e do parênquima dos órgãos (MACHADO et al., 2004).

A ultrassonografia permite avaliar a distribuição das lesões, diferenciação entre estruturas sólidas e preenchidas por líquido, mesmo em pacientes assintomáticos (NYLAND et al., 2005; PRANDO; CASERTA, 2008; DiBARTOLA; WESTROPP, 2015). É eficiente em diagnosticar lesões focais, multifocais e difusas, mesmo em pequenas áreas afetadas podendo correlacioná-las com sinais clínicos e exames laboratoriais complementares (FEENEY et al., 2008).

Diante da importância que a LC possui, com seu grande potencial zoonótico e a escassez de dados na literatura envolvendo avaliação ultrassonográfica renal de cães acometidos por essa doença e após a realização do tratamento preconizado pelo Ministérios da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA) e da Saúde (MS), a presente pesquisa

pretendeu descrever os achados ultrassonográficos Modo B e Doppler dos rins destes animais naturalmente infectados por este parasita e tratados com Milteforan®.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. LESHMANIOSE CANINA

A leishmaniose é uma doença infectocontagiosa, causada por protozoários do gênero *Leishmania spp.* (BANETH et al., 2008; WHO, 2019). Essa doença apresenta três formas de ocorrência: cutânea, muco-cutânea e visceral (BANETH et al., 2008; WHO, 2019; VIEIRA; FIGUEIREDO, 2021).

A leishmaniose canina (LC) era uma doença comum da área rural até 1980, porém vem se espalhando também nas áreas urbanas e periurbanas, devido às ações antrópicas e à adaptação do flebotomo às mudanças ambientais (SOUSA et al., 2015; MARZOCHI et al., 2017; SVS/MS, 2017; WHO, 2019; SILVEIRA et al.; 2021).

A LC é uma doença de transmissão vetorial pelo flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis*, principalmente, com o ciclo de transmissão zoonótico, e o cão (*Canis familiaris*) é considerado o principal reservatório epidemiológico urbano (TEIXEIRA et al., 2016; WERNECK, 2016; ALEMAYEHU; ALEMAYEHU, 2017; SILVEIRA et al.; 2021), sendo um importante hospedeiro e fonte de infecção para os vetores, mesmo quando assintomático, fato agravante na disseminação da enfermidade (SILVA, 2007; GALLEGO et al., 2009; TEIXEIRA et al., 2016; SILVA et al.; 2019).

A região Nordeste do Brasil ainda é a mais afetada, porém regiões que anteriormente não eram acometidas passaram a notificar casos, como a Região Sul, onde houve surto da doença nos últimos anos (SVS/MS, 2017; WHO, 2019). Dados preocupantes favoreceram a criação do programa de controle da LC no Brasil, que baseia sua estratégia na detecção e tratamento de casos humanos, controle dos reservatórios domésticos e vetores, porém nota-se que, estas medidas são insuficientes para impedir a disseminação da doença (WERNECK, 2010; SVS/MS, 2017).

No entanto, outros canídeos como *Cerdocyon thous*, *Speothos venaticus*, mamíferos selvagens como *Panthera Felis concolor*, *Didelphis marsupialis* e *D. albiventris*, podem exercer esse papel na transmissão silvestre (LAINSON, 2010). Há relatos de roedores sinantrópicos, da espécie *Rattus rattus* que abriga o protozoário *Leishmania infantum* em sangue (CALDART et al., 2017). Dessa forma, existe uma grande importância na detecção precoce desta enfermidade, fazendo com que trabalhos realizados com o tema sejam cada vez mais incentivados e necessários para um melhor entendimento da doença e de possível

controle, já que mundialmente há um aumento da morbidade e mortalidade pela enfermidade (SILVA et.al., 2019).

Por se tratar de uma doença sistêmica e crônica, os sinais clínicos variam bastante e dependem, basicamente, da resposta imune do animal infectado. Portanto, as manifestações clínicas variam de aparente estado sadio a um severo estado terminal (BRASIL, 2015; ABBIATI et. al., 2019).

É uma doença imunomediada, tanto em cães quanto em seres humanos. Porém, nos cães a morbidade e mortalidade são maiores; isso ocorre, provavelmente, pela maior quantidade de parasitas que os cães têm na pele, o que favorece a infestação por vetores. Os cães infectados podem desenvolver sintomas da doença, como também podem ser oligossintomáticos ou assintomáticos (FONTES; SILVA, 2011). Os oligossintomáticos só apresentam alguns sinais, enquanto os assintomáticos não apresentam nenhum sinal clínico aparentando serem saudáveis, podendo permanecer nessa fase da parasitose por um período variável, chegando até vários meses. Já os cães sintomáticos podem apresentar um ou mais sinais característicos da LC como, levando a morbidade progressiva e morte do animal (REIS et. al., 2009).

Os principais sinais clínicos nos cães são: caquexia, hipergamaglobulinemia, hepatomegalia, esplenomegalia, anemia e linfadenopatia. Quando o sistema imune elabora uma resposta celular efetiva, os parasitas não se multiplicam, caso contrário, o parasita se dissemina da pele para os órgãos, via fagócitos mononucleares (MELO, 2004). Existe acometimento do tecido cutâneo nos cães sintomáticos, fator esse que normalmente não é observado na doença em humanos, no entanto, infelizmente ainda são poucos os estudos que abordam esse aspecto da LC (PAPADOGIANNAKIS; KOUTINAS, 2015).

Dentre os órgãos acometidos pela deposição de imuno complexos, temos a doença renal como uma manifestação frequente em animais com leishmaniose, levando desde uma leve proteinúria até uma síndrome nefrótica, culminando em insuficiência renal (DIETZE et. al., 2007; BALTAZAR et. al., 2016).

Diferentemente das lesões parasitárias diretas, o envolvimento renal na LC ocorre devido à deposição de imunocomplexos nas membranas basais glomerulares e tubulares do parênquima renal (BANETH et. al., 2008; RIGO et. al., 2013). A avaliação dessas lesões apresenta importância como fator prognóstico da doença, já que a letalidade está correlacionada com o desenvolvimento de doença renal crônica dos pacientes acometidos (BANETH et. al., 2008; RIGO et. al., 2013). Um marcador de mortalidade para doentes renais crônicos é a hipertensão associada a proteinúria (JEPSON et. al., 2007).

Os resultados obtidos no exame histopatológico das lesões renais revelaram que a LC provoca alterações intersticiais e tubulares graves, específicas da doença, estreitamente relacionadas com a função renal (GOMES et. al., 2008). Como a doença renal crônica (DRC) é a principal causa de óbito em cães portadores da LC, seu diagnóstico deve ser baseado no exame clínico, laboratorial e de imagem (RIGO et. al., 2013). Entretanto, na maioria das vezes, a causa base de lesão renal não é identificada (CHEW et. al., 2011). Os cães que apresentam DRC são analisados de acordo com a *Internacional Renal Interest Society* (IRIS), que permite a classificação e estadiamento segundo os níveis séricos de creatinina, já a subclassificação é baseada nos valores da razão proteína-creatinina urinária (RPCU), se o indivíduo apresenta ou não proteinúria, e a partir dos valores pressóricos, ou seja, da pressão arterial sistólica (PAS), dessa forma é possível definir o diagnóstico, tratamento e prognóstico da enfermidade renal (IRIS, 2019).

No Brasil, o tratamento de cães era proibido e amparado pela portaria interministerial Anvisa-Mapa nº 1.426, de 11 de julho de 2008. Recentemente foi obtido o registro do primeiro fármaco (Milteforan™) indicado para o tratamento da doença nos cães (Nota Técnica Conjunta no 001/2016 – Mapa/MS) (LISBOA et. al.; 2018).

A Miltefosina, princípio ativo do medicamento, é um análogo de fosfolipídeos, atuando principalmente na inibição da síntese da membrana celular do parasito e por interrupção das vias de sinalização celulares presentes nessa membrana. Assim, pode promover a melhora clínica do animal, com redução da carga parasitaria e consequente diminuição de sua infectividade para os vetores. A dose terapêutica utilizada de Milteforan™ foi de 2 mg/kg/dia, por via oral, durante 28 dias, ciclo repetido depois de seis meses. O alopurinol, medicamento associado com o Milteforan™, foi utilizado na dose terapêutica de 10 mg/kg, também de uso oral, sendo administrado a cada doze horas durante todo o acompanhamento (LISBOA. et al.; 2018).

Quanto ao tratamento, são empregados agentes imunomoduladores, leishmanicidas e leishmanistáticos, de acordo com o estadiamento da doença no animal (TABANEZ; RIBEIRO, 2017).

Desde a regulamentação para o primeiro fármaco liberado pelo Ministério da Saúde para o tratamento da LC em 2016, muitos avanços têm sido feitos na terapêutica e no prognóstico da doença. De acordo com as Diretrizes do Brasileish, (BRASILEISH, 2018), o tratamento da leishmaniose deve ser instituído apenas após um diagnóstico preciso, e possui como principais objetivos reduzir a carga parasitária do cão, neutralizando a sua capacidade

infectante, restaurando adequadamente a sua resposta imune, promovendo a melhora clínica e prevenindo recidivas.

O tratamento da LC no Brasil utiliza protocolos variados que combinam o uso de drogas imunomoduladoras, leishmanicida e leishmanioestáticas. As drogas imunomoduladoras podem ser empregadas como estimulantes ou supressoras. As estimulantes incluem levamisol, domperidona e cimetidina (TABANEZ; RIBEIRO, 2017).

As drogas imunossupressoras são utilizadas no tratamento de distúrbios secundários à LC provocados pela deposição de imunocomplexos. Essa deposição está associada ao aparecimento de poliartrite, vasculite e trombocitopenia imunomediadas. Nesses casos, pode-se optar pelo uso de corticoides, como a prednisona e a dexametasona. Essa terapia diminui a fagocitose por macrófagos de plaquetas opsonizadas, possivelmente aumenta a produção de plaquetas e eventualmente diminui a produção de anticorpos (BRITES et. al., 2007).

Drogas leishmanioestáticas são aquelas que inibem a multiplicação do parasito. Empregada largamente nos protocolos terapêuticos de LC em associação a outros medicamentos, o alopurinol é um leishmanioestático capaz de interromper a síntese proteica do parasito pela inibição do metabolismo das purinas, exercendo um efeito inibitório no crescimento da *Leishmania*. Possui efeitos colaterais incomuns e baixo custo. A principal utilidade dessa droga tem sido demonstrada no controle das recidivas da leishmaniose canina (FONSECA JÚNIOR, 2019).

O tratamento da LVC é capaz de promover a melhora clínica do paciente, diminuição significativa da carga parasitária e menores chances de transferir *L. infantum* ao *Lutzomyia longipalpis*, demonstrado com PCR quantitativa antes e após o tratamento e xenodiagnóstico; esses resultados atestam a validade do tratamento da LVC como medida de controle da doença (VIDES et. al., 2018).

## **2.2. ANATOMIA E FISIOLOGIA RENAL**

Os cães possuem um par de rins, localizados na região dorsal do abdômen, cobertos pela dobra peritoneal, sendo denominados de estruturas retroperitoneais (RANDALL, et. al, 2000; REECE, 2006; REECE, 2008). O rim direito é localizado mais cranial que o esquerdo, possuindo no fígado do lado direito a fossa hepática, onde se insere o rim direito. O rim esquerdo possui maior mobilidade, ambos são envoltos por tecido adiposo, para diminuir a pressão de estruturas anatômicas vizinhas (KONIG, et. al., 2011).

Possui formato semelhante a um feijão, com uma borda convexa e outra côncava (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999). Anatomicamente o rim é recoberto por uma cápsula de tecido conjuntivo, internamente é dividido em cortical mais externa, que é a camada funcional e medular mais interna, composta por papilas que se conectam na pelve (REECE, 2006). Na região côncava do rim encontra-se o hilo, que dá origem aos ureteres, nervos, vasos linfáticos e sanguíneos. O sistema coletor composto pela pelve, é responsável por receber toda urina produzida e direcionar aos ureteres (REECE, 2006).

A sua irrigação é feita por um par de artérias, que se originam da aorta, e veias renais que desembocam na veia cava caudal (RANDALL, et. al, 2000; REECE, 2006), recebem aproximadamente 20% do débito cardíaco (ELLENPORT, et al., 1986). As artérias renais se bifurcam antes de penetrar no hilo, irrigando todo os polos renais, enquanto a veia renal conduz o sangue saindo dos rins (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1999). As artérias continuam as divisões entre os lobos renais até a união corticomedular, onde se ramificam em artérias arqueadas e emergem as interlobares, para promoverem a irrigação da cortical. Posteriormente, se dividem em arteríolas aferentes e entram nos corpúsculos renais, onde formam as alças capilares do glomérulo, as quais se unem novamente para formar a arteríola aferente, saindo do polo distal do corpúsculo renal. Drenando o córtex renal, temos um plexo capilar que carrega o sangue para as veias interlobulares, seguindo para as arqueadas, interlobulares e finalmente, desembocando na veia cava caudal pelas veias renais (KONIG, et. al., 2011).

A unidade funcional do rim é denominada néfron (Figura 1), que é uma estrutura composta por glomérulo, cápsula de Bowman, tubo contorcido proximal (TCP), alça de Henle, túbulo contorcido distal (TCD) e ducto coletor. Os néfrons são responsáveis pela formação da urina, em três etapas: filtração glomerular, reabsorção tubular e secreção tubular. Os elementos sanguíneos são filtrados nos glomérulos, estes são tufo capilares responsáveis pela filtração, recebendo sangue por meio da arteríola aferente e drenado pela arteríola eferente. A filtração glomerular resulta na formação de um líquido de composição eletrolítica e aquosa, semelhante ao plasma e denominado de filtrado glomerular (RANDALL, et. al, 2000; REECE, 2006; JERICÓ, et. al., 2015).

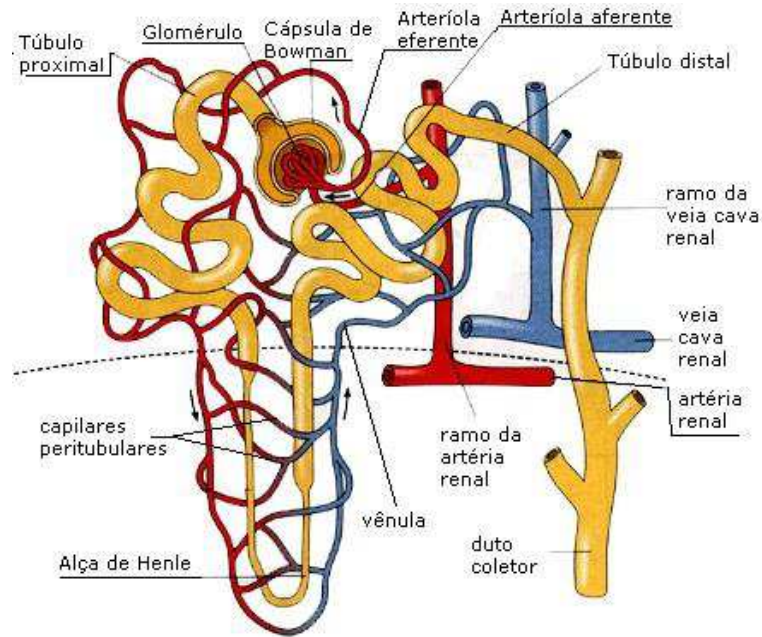


FIGURA 1 - Imagem esquemática de um néfron. Fonte: [www.infoescola.com/wpcontent/uploads/2009/08/nefron.jpg](http://www.infoescola.com/wpcontent/uploads/2009/08/nefron.jpg)

O filtrado glomerular é recolhido pela cápsula de Bowman e transportado para o túbulo proximal e distal. O túbulo distal se comunica com a região interior do túbulo coletor cortical, este por sua vez, quando passa da região cortical para a medular, é denominado de ducto coletor. O ducto coletor transporta o fluido tubular para o interior da pelve renal (RANDALL, et. al, 2000; REECE, 2006; LUNN, 2011).

A taxa de reabsorção e secreção dos elementos filtrados, varia entre os segmentos tubulares. O TCP é responsável por cerca de 60% da reabsorção das substâncias filtradas, os solutos, como cloreto de sódio (NaCl) e água filtrados são reabsorvidos independente do estado fisiológico do paciente (SOUZA; ELIAS, 2006). Reabsorção de 90% do ânion bicarbonato, produção de amônia (NH<sub>3</sub>) e absorve ainda potássio (K), fóstato, cálcio (Ca), magnésio (Mg), uréia (U) e uratos (COSTA, 2018).

A alça de Henle reabsorve cerca de 25% do NaCl e controla a excreção de Mg. O túbulo distal controla ativamente a excreção de Ca, na região do ducto coletor medular ocorre a reabsorção ou secreção de K, enquanto no ducto coletor cortical, há a secreção de K mediado pela aldosterona, secreção do íon H<sup>+</sup>, reabsorção de K e água (VERLANDER, 2014).

### 2.3. EXAMES LABORATORIAIS

Uma história clínica pertinente, um exame físico completo e vários testes de diagnóstico de rotina, como hemograma completo, perfil bioquímico, urinálise podem ajudar a elevar o índice de suspeita para esta doença (SOLANO-GALLEGO et. al., 2009). Atualmente, os principais métodos laboratoriais para o diagnóstico da LV são: parasitológico, sorológico e molecular (GOMES et. al., 2008).

Além dos achados clínicos, os exames laboratoriais podem apoiar o médico veterinário na suspeita de LVC (PALTRINIERI et. al., 2016). As anormalidades hematológicas incluem neutrofilia, secundária à inflamação sistêmica, associado à anemia crônica normocítica e normocrômica arregenerativa, devido à redução na produção de eritropoietina, ações tóxicas urêmicas e perda de ferro em insuficientes renais e em alguns casos pode estar associada à hemólise (REIS et. al., 2006; MEDEIROS et. al., 2008). Trombocitopenias leve a moderada são frequentes em cães sem infecções concomitantes, em caso de trombocitopenia acentuada provavelmente há coinfeção com outros patógenos como *Ehrlichia canis*, *Anaplasma phagocytophilum* ou *Anaplasma platys* (CORTESE et. al., 2011). Na LVC, a trombocitopenia acontece pela destruição periférica imunomediada por anticorpos anti-plaquetários, hipercoagulabilidade, coagulação vascular disseminada (CID) e/ou supressão na medula óssea (TERRAZZANO et. al., 2006; CORTESE et. al., 2011; HONSE et. al., 2013).

Embora os dados de hematologia, bioquímica sérica e urinálise possuam limitado valor para o diagnóstico da LVC, estes parâmetros fornecem importantes subsídios para avaliação do estado clínico do animal e prognóstico da evolução da doença (COSTA-VAL, 2004).

O eritrograma de cães soropositivos para LV, apresenta anemia leve a moderada, que geralmente se apresenta na forma normocítica e normocrômica com caráter não regenerativo (MATTOS Jr et. al., 2004; MEDEIROS et. al., 2008) e essa característica pode ser consequente à invasão da medula óssea pelo parasito que induz inflamação que pode contribuir para a diminuição da produção de eritrócitos (DA COSTA-VAL et al., 2007; KRÜGER et al., 2021).

Outra alteração frequente é a hiperproteinemia, por ativação dos linfócitos B e elevada produção de anticorpos. A trombocitopenia também é comum e ocorre pela

vasculite causada pelos imunocomplexos circulantes, distúrbios de trombocitopoiese e destruição plaquetária (MEDEIROS et. al., 2008).

A associação da anamnese, exame físico e laboratoriais possibilita o diagnóstico das consequências oriundas da DRC (CASTRO, 2005; BIRCHARD; SHERDING, 2008). Na interpretação do hemograma completo, a alteração mais observada é a anemia não regenerativa normocítica normocrômica. Pode observar também a hiperproteinemia, associada a alterações concomitantes a doença renal, como doenças inflamatórias, infecciosas ou neoplásicas. As infecções também podem ser indicadas por alterações em glóbulos brancos (BIRCHARD; SHERDING, 2008).

Com o perfil bioquímico podemos detectar alterações metabólicas associadas ao cálcio (hipercalcemia ou hipocalcemia) e fósforo (hiperfosfatemia ou hipofosfatemia). Além dos dados obtidos sobre a filtração glomerular, com as dosagens de ureia (U) e creatinina (C), essa interpretação deve ser muito criteriosa. Em casos de azotemia pré-renal, renal ou pós-renal, ambas podem estar aumentadas. A C é a principal indicadora da taxa de filtração glomerular (TFG), podendo estar alterada na grande maioria dos pacientes com DRC. No entanto, a U não é uma boa indicadora da função renal, pois pode sofrer alterações por fatores extra renal (CASTRO, 2005; LOPES, et. al, 2007).

As determinações séricas de ureia e creatinina, avaliação hematológica, bioquímica e urinária, ajudam a determinar a TFG, por meio de uma avaliação indireta, pois quando há aumento dos compostos nitrogenados não proteicos devido a toxinas urêmicas, existe elevação nos parâmetros (POLZIN et. al., 2011).

Os valores bioquímicos séricos são ligeiramente superiores aos de cães soronegativos. Nas provas de função renal, a ureia e creatinina podem se apresentar de normais a azotemia (MATTOS Jr. Et. al., 2004). Em relação à urinálise, a proteinúria é a alteração mais frequentemente descrita, variando de cerca de 70% a 100% dos animais portadores de LVC, seja em graus discretos ou até mesmo graves. Em alguns animais, a proteinúria pode ser tão grave que chega a determinar alterações nos valores de proteínas séricas normais (AMUSATEGUI et. al., 2003; BONFANTI; ZATELLI, 2004).

Nos exames bioquímicos pode-se observar a azotemia que ocorre secundariamente, pois a deposição de imunocóplexos em nível glomerular induz a uma resposta inflamatória com conseqüente desenvolvimento de nefropatia proteinúrica, resultando em doença renal crônica (DRC), glomeruloesclerose, nefrite túbulo-intersticial, hipertensão renal e sistêmica (ZATELLI et. al., 2003; BRAGA et. al., 2015). Portanto, a abordagem clínica e laboratorial para cães com LV e nefropatia é o mesmo recomendado pela IRIS: avaliação da pressão

arterial sistêmica, quantificação de proteínas urinárias, marcadores da função renal e concentração sérica de creatinina (RIBEIRO et. al., 2013). No entanto, a creatinina não é um marcador confiável de lesão renal em estágios iniciais de insuficiência, outros biomarcadores estão sendo estudados para avaliar sua real contribuição na doença renal em cães leishmanióticos (VON HENDY-WILLSON; PRESSLER, 2011; RIBEIRO et. al., 2013).

Recentemente foi proposta a utilização de um marcador mais precoce, a dimetilarginina simétrica (SDMA), porém ainda não existem estudos que validem sua utilização em cães soropositivos para LV com DRC inicial, proteinúricos e com concentração normal de creatinina (JEPSON et al., 2008; NABITY et al., 2015).

O aumento na concentração de globulinas totais é frequente e pode favorecer a hipercoagulabilidade, que também ocorre comumente em animais nefropatas devido à perda de proteínas, lesão glomerular com redução da antitrombina III, que é um anticoagulante fisiológico, e sua redução favorece trombozes e coagulopatias (HONSE et. al., 2013; LENNON et. al., 2013).

Cães com leishmaniose podem ter comprometimento da perfusão renal secundário a hipovolemia ou desidratação grave, fatores que podem causar elevação de SDMA não associado à proteinúria ou azotemia renal (TORRENT et al., 2018).

## **2.4. UREIA**

É o principal metabolito nitrogenado derivado da degradação proteica, com 90% de sua excreção sendo realizada pelos rins e correspondo a 75% do nitrogênio não proteico excretado. Os 10% de ureia restante, é excretado pelo trato gastrointestinal e pela pele (SODRÉ et. al., 2007).

Após a lise proteica em aminoácidos, ocorre a biossíntese da ureia, que se dá exclusivamente no fígado, onde ocorre a conversão de nitrogênio em ureia, mediado por ciclo enzimático (SODRÉ et. al., 2007).

A ureia é um fraco preditor da taxa de filtração glomerular, pois apesar de ser filtrada pelo glomérulo, não ser absorvida nem secretada ativamente, ela possui uma taxa de retorno de 40 a 70% para o plasma, por um processo de difusão passiva dependente do fluxo urinário. Com isso, as alterações de estase urinária levam a um maior retorno da U ainda nos túbulos renais. Outros fatores como a taxa de produção hepática, a dieta, hemorragia gastrointestinal, hipovolemia, neoplasias e insuficiência cardíaca, influenciam significativamente nos valores

plasmáticos de ureia (SODRÉ et. al., 2007). Dessa forma, é um marcador tardio e de baixa sensibilidade para a avaliação renal (GONZÁLEZ; SILVA, 2008).

A maior utilidade clínica desse metabólito está na sua avaliação em conjunto com a creatinina (C), que pode indicar estados patológicos diferentes (SODRÉ et al., 2007).

Os seus valores inferiores ao normal podem ser encontrados em casos de necrose tubular aguda, baixa ingestão proteica, privação alimentar ou em casos de insuficiência hepática. Nos casos que ocorrem a elevação de seus valores, pode ser correlacionado de forma dicotomizada com os valores de creatinina. Quando a creatinina se encontra dentro dos valores de referência, indicam processos que levam a diminuição do fluxo sanguíneo renal, aumento da ingestão proteica ou sangramento intestinal; e com a creatinina elevada, indica processos obstrutivos pós-renais (SODRÉ et al., 2007).

## **2.5. CREATININA**

A creatinina é filtrada livremente no glomérulo, é excretada quase que totalmente através da filtração glomerular e não é reabsorvida no túbulo (SODRÉ et. al., 2007). Por isso, é considerada o marcador de filtração glomerular mais efetivo, quando comparamos com a ureia (GONZÁLEZ; SILVA, 2008). Ainda assim, esse metabólito não é capaz de detectar graus leves de perda funcional dos rins, pois tem uma baixa sensibilidade, não sendo efetivo no diagnóstico precoce, porém, detecta doença renal crônica quando a taxa comprometimento da TFG se aproxima de 75% (PLATINGA et. al., 2005).

Esse metabólito é um produto residual da creatina e tem como origem os músculos, sofrendo influência da condição corpórea na interpretação dos resultados (CHEW et al., 2011). Outro fator que limita a análise da creatinina é que animais com baixo escore corporal, como caquexia, o valor sérico pode ser influenciado (NABITY et al., 2015; HALL et al., 2016).

## **2.6. URINÁLISE**

A urina pode ser avaliada de acordo com suas propriedades, com avaliação física (cor, aspecto e densidade), química (sangue, pH, bilirrubina, urobilinogênio, corpos cetônicos, glicose e proteína) e do sedimento urinário (STOCKHAM; SCOTT, 2008). Como uma das principais alterações urinárias que estão associadas a sintomas de doença renal,

temos a isostenúria ou hipostenúria, que revela a inabilidade renal em concentrar a urina, com a densidade igual ou abaixo a do plasma. Outras alterações que podem ajudar no diagnóstico de alterações renais são a proteinúria, cilindúria, hematúria renal, alterações no pH, glicosúria renal e cistinúria (POLZIN et al., 2005).

O método de cole e armazenamento da amostra é de fundamental importância para uma correta interpretação do exame, onde é preferivelmente que a coleta seja feita por cistocentese, pela manhã com o paciente em jejum, para que a ingestão hídrica não influencie na densidade urinária (HÜTTIG et al., 2013).

Quando observamos uma densidade baixa, associado a proteinúria, indica uma excreção urinária aumentada em pacientes com doença renal crônica, devido a disfunção glomerular (ETTINGER & FELDMAN, 1998).

Na avaliação microscópica da urina, com a observação de cilindros glomerulares e celulares, podem ser associados a casos de glomerulonefrite e doença renal crônica (DRC) (REINE; LANGSTON, 2005). Quando se observa cilindros granulares, que representam degeneração celular ou precipitação de proteínas plasmáticas filtradas, sugere degeneração tubular acelerada, enquanto cilindros céreos se associam ao estágio final de degeneração de cilindros granulares associados a doença renal crônica avançada (CHEW et al., 2011). A grande maioria dos cilindros indica doença renal ativa, geralmente ativa e poucos são observados em alterações crônicas. No entanto, a presença dos cilindros não diferencia alterações tubulares, intersticiais ou glomerulares e sua ausência não descarta doença renal (REINE; LANGSTON, 2005).

Outra avaliação que ajuda a diferenciar no estadiamento da DRC é a RPCU, que mede a razão entre a proteína e a creatinina urinária. Essa avaliação deve ser realizada juntamente com a urinálise completa, para avaliar a interferência que a presença de hematúria ou piúria, indicativas de proteinúria não glomerular, podem ocasionar. A RPCU deve ser desconsiderada em casos de inflamação ou hemorragia, com avaliação posterior a terapêutica para a correção do problema (GRAUER, 2009).

A proteinúria é outra alteração que pode ser avaliada com a urinálise, podendo ajudar na estimativa de filtração glomerular, pois as proteínas com peso inferior a 60kDa, são filtradas livremente pelos glomérulos e reabsorvidas nos túbulos proximais, sendo assim, as condições que aumentem a quantidade de proteínas no filtrado glomerular ou diminuam a reabsorção tubular levam a proteinúria (SODRÉ et al., 2007).

A proteinúria pode ser subdividida em padrão glomerular e tubular, o glomerular é caracterizado pela perda de albumina sérica na urina junto com proteínas de tamanho

semelhante, como antitrombina, transferrina, pré-albumina,  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida e  $\alpha$ 1-antitripsina. Nesse padrão, nota-se a gravidade do dano glomerular, quando é observada a presença de proteínas maiores ( $\alpha$  2-macroglobulina e lipoproteína  $\beta$ ). O tubular é caracterizado por perda proteica, inferior a 1g/dia, com proteínas de baixo peso molecular, que são filtradas nos glomérulos e não são reabsorvidas nos túbulos. As mais comumente observadas são:  $\alpha$ 1-microglobulina,  $\beta$ 2-microglobulina, globulinas  $\beta$  e as cadeias leves de imunoglobulinas (SODRÉ et al., 2007).

Na urinálise, os cães com LVC apresentam proteinúria, com densidade urinária reduzida devido à lesão túbulo-intersticial e perda da concentração, bem como glicosúria secundária a dano tubular (PALTRINIERI et al., 2016). Todo processo de lesão renal resulta da deposição de imunocomplexos, pois a lesão direta pelo parasita ainda não foi identificada nos rins (PALTRINIERI et al., 2016). A avaliação da proteinúria é determinante para acompanhamento da progressão da nefropatia, sendo ideal classificar o nível por meio da razão entre proteína e a creatinina urinária (JACOB et al., 2005).

O exame de urina, com a avaliação da densidade e proteinúria, fornece dados importantes para o diagnóstico da doença renal. Com a densidade podemos avaliar a capacidade de concentração urinária (CASTRO, 2005; BIRCHARD; SHERDING, 2008). Correlacionada com a densidade, devemos analisar a proteinúria, que pode estar associada a diversas causas de lesão renal, dentre elas, hipertensão arterial, glomerulonefrite e causas pós-renal (CASTRO, 2005; BIRCHARD; SHERDING, 2008).

## **2.7. PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA**

A determinação da pressão arterial sistêmica (PAS) é uma ferramenta importante na avaliação clínica do paciente para detecção de hipertensão ou hipotensão. A hipertensão arterial sistêmica (HAS) causa alterações em diversos órgãos, denominados “órgãos-alvo”, que incluem olhos, rins, cérebro e coração (STEPIEN, 2010). A avaliação da pressão sanguínea arterial é uma ferramenta importante e indispensável na prática clínica veterinária. Essa técnica auxilia em diagnóstico, tratamento e acompanhamento de doenças sistêmicas (CARVALHO, 2009).

A pressão arterial é influenciada pelas características do paciente como a idade, raça, sexo, temperamento, presença de comorbidades, atividade física e, em menor intensidade, dieta. Sendo que idade e raça exercem maior influência na pressão arterial sistólica (PA),

pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) (BODEY; MICHEL, 1996).

A HAS se caracteriza pelo aumento constante da pressão arterial, o que pode a levar a sequelas clínicas importantes. A causa pode ser idiopática, porém essa forma é rara na clínica de pequenos animais, sendo mais comum a associação do aumento da pressão arterial a doenças sistêmicas, destacando-se a doença renal crônica, hiperadrenocorticismismo, diabetes mellitus e cardiopatias (YAMATO, 2010). Deve-se levar em consideração a interferência do temperamento do animal, como ansiedade e estresse principalmente durante o atendimento (“Síndrome do jaleco branco”), pois podem promover uma elevação da pressão arterial (ACIERNO; LABATO, 2004).

Com a presença de HAS não somente a determinação da pressão deve ser efetuada. Deve ser iniciada uma investigação, com o objetivo de determinar a causa da alteração, como doenças primárias e identificar possíveis lesão dos órgãos-alvo, uma vez que essa condição pode afetar a qualidade de vida do paciente e piorar doenças e base, tornando pior o prognóstico do paciente (ACIERNO; LOBATO, 2018).

A pressão sanguínea pode ser medida por métodos diretos ou indiretos. A medida direta é um “padrão de ouro”, porém, é tecnicamente inviável em animais não sedados. As técnicas indiretas são mais aplicadas na rotina clínica, pois exigem menos esforço de contenção e sua técnica é mais simples. Dentre estes métodos destacam-se a ausculta, o ultrassom Doppler e testes oscilométricos e fotopletismográficos (BROWN; HENIK, 2002). Os métodos não-invasivos, são preferivelmente utilizados em situações clínicas devido a maior praticidade de uso e à possibilidade de ser repetido entre pequenos intervalos de tempo (CABRAL et. al., 2010). Independentemente do método utilizado, existe a possibilidade erros e nem todos os métodos são adequados a todos os pacientes. A medição da pressão arterial deve ser realizada com aparelhos previamente validados para a espécie de acordo com os critérios de validação de aparelhos indiretos de medição de pressão arterial em humanos pela Associação para Avanço da Instrumentação Médica (AAMI) (BROWN et. al., 2007).

A regulação da pressão arterial, bem como o desenvolvimento da hipertensão são processos multifatoriais complexos, que sofrem influência do coração, sistema nervoso autônomo, mecanismos intercelulares de sinalização endotelial, vasculatura e rins (ACIERNO; LOBATO, 2004). O rim exerce diversas funções importantes para a manutenção da homeostase do organismo, dentre elas estão a regulação da pressão sanguínea arterial. A doença renal crônica é a causa mais comum de elevação da pressão sanguínea, e,

consequentemente, da hipertensão arterial em cães e gatos (NOGUEIRA; POGGIANI, 2013).

Um pequeno segmento do túbulo distal, pós alça de Henle, se insinua no ângulo entre as arteríolas aferente e eferente nos glomérulos, formando uma região especial, conhecida como aparelho justa-glomerular. Neste aparelho, as células têm uma densidade maior que as demais, constituindo a região chamada de mácula densa. A mácula densa é capaz de detectar a concentração de sódio no túbulo distal e estimular a produção de renina, pelas células do aparelho justa-glomerular (SOUZA; ELIAS, 2006). Quando a pressão elevada atinge diretamente os capilares glomerulares, ela causa hipertensão glomerular e consequente dano aos glomérulos, com redução progressiva da função renal (BROWN et. al., 1995).

O sistema renina-angiotensina é o sistema endócrino que influenciam diretamente no controle da pressão arterial (BEEVERS; LIP; O'BRIEN, 2001), desempenhando a função integral no controle homeostático da pressão arterial, perfusão tecidual e volume extracelular. A hiperatividade desse sistema tem sido relacionada com o desenvolvimento da hipertensão e de outras formas de doenças cardiovasculares e renais. (RIBEIRO; FLORÊNCIO, 2000)

O sistema renina agiotensina intrarrenal é um poderoso regulador fisiológico da função renal (CAREY; SIRAGY, 2003). A angiotensina II atua como um hormônio circulante quanto como um componente ativo do SRA intrarrenal, promovendo retenção hidrossalina e, consequentemente, agindo na manutenção do líquido extracelular. O principal efeito fisiológico da angiotensina II no sistema renal é reduzir a excreção renal de sódio e água, isso ocorre devido à diminuição da taxa de filtração glomerular, por alterações na hemodinâmica do glomérulo e por meio da ação direta da aldosterona. A angiotensina II também promove a liberação de vasopressina, que aumenta a sede, o apetite ao sal e a absorção intestinal de sódio, que em conjunto também induzem ao aumento da volemia (CAREY, SIRAGY, 2003; SANTOS et. al., 2012). A angiotensina II exerce influência sobre a hemodinâmica glomerular, pois atua com um efeito tônico sobre a arteríola eferente, este efeito torna-se evidente em condições de baixa perfusão renal para preservação da TFG (CAREY, SIRAGY, 2003; ZATZ et. al., 2012).

Por causa de sua natureza silenciosa, a hipertensão é possivelmente uma das doenças sistêmicas mais subdiagnosticadas que afetam os animais de companhia (ACIERNO; LOBATO 2004). A principal e mais preocupante consequência de um aumento persistente nos valores de pressão arterial (PA) são as lesões em órgãos alvo, como coração, rins, olhos

e encéfalo, que costumam ocorrer quando os valores de pressão ultrapassam 160-180 mmHg (MACHADO, 2016).

O rim, tal como o olho e o cérebro, apresenta um mecanismo de autorregulação, ou seja, a arteríola aferente é capaz de regular a pressão glomerular. Em animais saudáveis, as pressões nos capilares glomerulares mantêm-se entre os 60-65 mmHg. (MAGGIO; DAVIDSON, 2003). Na doença renal, o rim perde a capacidade de autoregulação, sofrendo efeitos deletérios do aumento da PA, ou seja, se o animal desenvolve hipertensão sistêmica, ocorre hipertensão glomerular que leva a lesões progressivas do tecido renal e à alteração na função do rim (MAGGIO; DAVIDSON, 2003). Esse mecanismo explica a correlação entre IRC e hipertensão.

As lesões renais em decorrência da hipertensão podem ser clinicamente observadas por um aumento da concentração sérica de creatinina, diminuição da taxa de filtração glomerular, proteinúria e albuminúria (BROWN et. al., 2007; JEPSON, 2011). Brown et. al. (2007) classificaram PA de animais de companhia em 4 categorias, de acordo com o risco de desenvolvimento de lesão hipertensiva aos órgãos-alvo (LOA), estabelecendo parâmetros para avaliação clínica.

Um cão pode ser considerado hipertenso quando, a pressão arterial sistólica é igual ou maior que 150mmHg (SIERRA; SAVINO, 2015). Há alguma controvérsia a respeito ao valor limite em que os animais individuais são considerados hipertensos (BROWN et. al, 2007).

As manifestações clínicas de hipertensão são mais descritas quando os valores estão iguais ou acima de 170 mmHg. Em relação a função renal, observa-se mau funcionamento, com surgimento de proteinúria. Quando igual ou superior a 180mmHg, nos olhos são descritos hemorragia vítrea, edema de retina, descolamento de retina, tortuosidade dos vasos da retina, hifema e papiledema, ainda podem ocorrer manifestações neurológicas nestes casos (STEPIEN, 2002)

De acordo com Jacob (2003) a hipertensão sistólica em estágios iniciais da doença renal crônica está relacionada ao alto índice de descompensação urêmica, taxa de declínio da função renal, e conseqüentemente pior prognóstico com maior risco de óbito.

A terapia anti-hipertensiva deve ser individualizada ao paciente e às condições concomitantes (BROWN et. al., 2007). A resposta à terapia anti-hipertensiva eficaz é tipicamente um declínio de 25 a 50 mmHg na PA. O objetivo é reduzir o risco de danos aos órgãos-alvo abaixando o paciente para um novo estágio (SYSTEMIC HYPERTENSION IN DOGS & CATS, 2011).

A decisão de usar medicamentos anti-hipertensivos deve ser com base na classificação da pressão arterial e integração de todas as informações clinicamente disponíveis. O objetivo final da terapia é minimizar o dano aos órgãos-alvo enquanto proporciona uma boa qualidade de vida (SYSTEMIC HYPERTENSION IN DOGS & CATS, 2011).

## **2.8. EXAMES DE IMAGEM**

Precocemente na doença renal a primeira alteração é o aspecto histopatológico de inflamação e fibrose, ou seja, supõe-se que o exame ultrassonográfico é primordial na avaliação de tamanho, relação corticomedular ecogenicidade, valores dopplerfluxométricos e elastográficos (BALTAZAR et. al., 2016).

Na ultrassonografia modo B, os sinais de eco detectados, são processados e convertidos em luminância, na dependência principalmente da forma e da densidade das estruturas avaliadas, as ondas de ultrassom podem, resumidamente, atravessar, refletir ou atenuar. Estruturas que refletem as ondas de ultrassom (ecogênicas) são representadas através de uma escala de cinza, tanto mais clara quanto maior for à intensidade da onda refletida. Estruturas examinadas que não refletem as ondas de ultrassom (anecóicas) são representadas em preto. O modo B é uma representação em escala de cinza da anatomia macroscópica da estrutura avaliada (PIXEL, 2016).

A ultrassonografia permite avaliar tamanho e contorno, além de ecogenicidade e ecotextura dos órgãos (MATTOON; NYLAND, 2002; PENNINCK; D'ANJOU, 2013).

Os achados ultrassonográficos foram capazes de mostrar com precocidade a presença de lesão que foi confirmado pela análise histológica. A associação de exames complementares é necessária, porém é importante ressaltar que o ultrassom se mostrou o método auxiliar mais precoce na detecção de alterações (OLIVEIRA, 2015).

A ultrassonografia revela uma hiperecogenicidade dos rins, bem como pouca definição do limite córtico-medular, redução de tamanho e contornos renais irregulares (POLZIN; OSBORNE; O'BRIEN, 1992; RUBIN, 1997; BROWN et. al., 1998; SPARKES, 1998) além de ser útil no diagnóstico de nefropatia obstrutiva, nefrolitíase, neoplasia e displasia renal (BIRCHARD, 2008).

Para uma adequada e completa avaliação ultrassonográfica do rim deve-se inspecionar a topografia, forma, tamanho, contorno e arquitetura interna (GREEN, 1996; JANTHUR; LUERSSEN, 1998; NYLAND; FISCHER, et. al., 2002).

Uma análise comparativa normalmente é realizada para determinar a ecogenicidade do córtex renal e, assim, o rim esquerdo deve possuir a córtex hipoecóica quando comparada ao baço, enquanto no rim direito a córtex deve ser isoecogênica ou ligeiramente hipoecóica em relação ao parênquima hepático, quando comparados na mesma profundidade. Uma mudança acentuada nessas relações sugere doença em um ou mais desses órgãos (WALTER; JOHSTON, et. al., 1998; NYLAND; FISCHER, et. al., 2002).

Em cães, o aumento da ecogenicidade cortical pode ser observado em pacientes com nefrite glomerular e intersticial, necrose tubular aguda como consequência de agentes tóxicos, doença renal em estágio terminal e calcificação do parênquima, também chamada de nefrocalcinose (GREEN, 1996; NYLAND; FISCHER, et. al., 2002).

Já o aumento difuso da ecogenicidade renal com perda de definição córticomedular foi descrito em animais com displasia renal congênita, doenças inflamatórias crônicas e rins em estágios terminais, sendo este também caracterizado pela apresentação de rins com dimensões diminuídas, contornos irregulares e difusamente ecogênicos, com visibilização ruim da junção córticomedular e da arquitetura renal interna (GREEN, 1996; NYLAND; FISCHER, et. al., 2002).

## **2.9. ULTRASSOM MODO B**

A ultrassonografia abdominal proporciona a avaliação dos diversos órgãos da cavidade. É um procedimento rotineiro na medicina veterinária e fornece informações importantes como topografia, contorno, dimensões, arquitetura, ecogenicidade e ecotextura dos órgãos (PENNINCK; D´ANJOU, 2011).

Nos rins é possível avaliar o comprimento renal, que é dependente do peso do animal (BARR et. al., 1990). Deve-se ainda observar a simetria entre os rins, se os contornos estão regulares ou irregulares, se há definição da região cortical e medular e a manutenção da relação 1:1 entre elas (PENNINCK; D´ANJOU, 2011). O córtex renal deve se apresentar hipoecogênico ao parênquima esplênico, e hipoecogênico ou isoecogênico ao parênquima hepático, sendo que a cápsula e divertículos são hiperecogênicos (SILVA et. al., 2008; PENNINCK; D´ANJOU, 2011).

O aumento da ecogenicidade renal é um dos achados mais comuns em cães com doença renal, e doenças como nefrites intersticiais, glomerulares e necrose tubular aguda podem gerar essa alteração ultrassonográfica (PENNINCK; D´ANJOU, 2011). A hiperecogenicidade difusa renal pode estar associada à perda da definição corticomedular, alteração já descrita em pacientes com displasia renal congênita e doenças crônicas em estágios terminais, sendo que estes também apresentam redução nas dimensões e contornos irregulares (PENNINCK; D´ANJOU, 2011; NYLAND et. al., 2015).

O processo de remodelamento renal envolve a substituição do parênquima lesionado por fibrose causando distorção da arquitetura e contornos irregulares (NYLAND et. al., 2015). As alterações ultrassonográficas detectadas por meio do modo B do rim, por si só, não possibilitam uma caracterização de qual doença está acometendo o órgão, pois doenças glomerulares com perda de proteína, glomerulonefrites e amiloidose renal não são distinguíveis de outras desordens difusas renais (NYLAND et. al., 2015).

Outra característica das doenças renais parenquimatosas é a presença de banda hiperecogênica em região medular, paralela à borda corticomedular, que já foi descrita em diversas doenças como necrose tubular aguda, nefrocalcinose, leptospirose e vasculite piogranulomatosa causada por peritonite infecciosa felina, apesar de também já observada em animais hígdos (BARR et. al., 1989; BILLER et. al., 1992). Quando ocorre em uma área maior é descrita como banda medular, secundário a áreas de necrose, congestão, hemorragia ou mineralização. Essa banda medular hiperecogênica tem sido correlacionada com lesão em túbulos renais em região medular profunda, que é metabolicamente mais susceptível a isquemia (BILLER et. al., 1992).

A hiperecogenicidade de cortical renal e sinal da medular não podem ser considerados marcadores precisos de doença renal. Dessa forma, os resultados ultrassonográficos devem ser correlacionados com achados clínicos e laboratoriais para investigar a significância clínica (BALTAZAR et. al., 2016).

Nos estudos em animais portadores de LVC observou-se hiperecogenicidade de cortical, perda da definição e relação córtex-medular, sendo que a cortical se torna espessa e os contornos irregulares, e presença de pontos hiperecogênicos nas regiões de divertículos caracterizando mineralizações distróficas (BALTAZAR et. al., 2016; OLIVEIRA, 2018). Baltazar et. al. (2016) também ressaltaram aumentos significativos no comprimento renal, quando comparados com animais soronegativos. Dessa forma, é possível evidenciar que as alterações ultrassonográficas observadas na LVC são semelhantes às identificadas ultrassonograficamente nas DRC (PENNINCK; D´ANJOU, 2011).

O aumento da ecogenicidade difusa da cortical dos rins, seguido da perda da definição cortico medular, bordas irregulares e pielectasia são as alterações ultrassonográficas mais relatadas em pacientes com leishmaniose. Porém nenhuma lesão patognomônica característica da enfermidade é descrita (DADALTO et. al., 2020).

## **2.10. ULTRASSOM DOPPLER**

A junção da ultrassonografia modo-B com a ultrassonografia Doppler apresenta grande potencial na aquisição de informações anatômicas e da hemodinâmica do fluxo. A associação dessas técnicas pode estimar de forma indireta as alterações na perfusão renal e a presença de lesões renais precoces (MELO et. al., 2006; BRAGATO et. al., 2017).

Características relacionadas à vascularização e perfusão, obtidas com a ferramenta Doppler, apresentaram precocidade em prever alterações na função, antecedendo alterações laboratoriais mesmo quando utilizados biomarcadores precoces. A hipovascularização e aumento do índice de resistividade (IR) na avaliação da hemodinâmica renal já haviam sido descritos, e a análise histopatológica das lesões corroborou com a literatura (BALTAZAR et. al., 2016), porém apenas exames laboratoriais tardios como a creatinina e ureia haviam sido utilizados para avaliação da função renal (DADALTO, et. al., 2020).

Para entendimento da avaliação vascular renal é necessário saber que o suprimento vascular arterial dos rins se faz por meio dos ramos renais direito e esquerdo da aorta abdominal. Cada artéria renal se ramifica em artérias interlobares que atravessam a região medular e seguem na direção cortical (LAHUNTA, 2013). Na junção corticomedular esses vasos curvam-se dando origem as artérias arqueadas, que emitem ramos de menor calibre para periferia denominadas artérias interlobulares (LAHUNTA, 2013). A margem medial ao rim é identificada como região hilar, onde se encontram a artéria renal, a veia renal e ureter no pedículo renal (PENNINCK; D'ANJOU, 2011; LAHUNTA, 2013).

No estudo Doppler colorido, é observado, sobrepondo ao modo-B, um mapeamento de cores e intensidades que por convenção considerou-se que os fluxos que se aproximam em direção ao transdutor são demonstrados no monitor na coloração vermelha e em direção contrária azul e, em que cores mais claras apresentam fluxos de maiores velocidades (PENNINCK; D'ANJOU, 2011; NYLAND et. al., 2015). Essa modalidade permite identificar a presença ou ausência de fluxo, qual direção, velocidade média e presença de

turbulência intravascular (GAO et. al., 2007). Uma boa perfusão do parênquima renal é indicada pelo preenchimento vascular até a região das artérias arqueadas (GAO et. al., 2007). Em animais soropositivos para LVC, Baltazar et. al. (2016) identificaram um fluxo vascular reduzido, com hipoperfusão e redução na visualização das artérias arqueadas.

O Doppler pulsado é um traçado espectral que pode ser obtido colocando o cursor na vascularização de interesse (NYLAND et. al., 2015). A amostra possui uma frequência específica de pulsação, denominada PRF (*pulse rate frequency*) que determina a frequência máxima detectável (PENNINCK; D'ANJOU, 2011; NYLAND et. al., 2015). Qualitativamente, a onda espectral pode fornecer informações como presença ou ausência de fluxo, direção, diferenciar fluxos arteriais e venosos e caracterizar o fluxo em laminar ou turbilhonado (PENNINCK; D'ANJOU, 2011). As artérias renais possuem um fluxo laminar com pico sistólico largo e sem janela espectral, com diminuição gradual do fluxo ao longo da diástole e por apresentarem baixa resistência seu fluxo diastólico é alto e contínuo (SZATMÁRI et. al., 2001).

Para obtenção de uma análise quantitativa do traçado Doppler, os aparelhos têm a capacidade de calcular dados como velocidade de pico sistólico (VPS) e velocidade diastólica final (VDF) por meio de um software (NYLAND et. al., 2015). No entanto, informações sobre a impedância vascular não podem ser obtidas apenas pela velocidade, dessa forma foram desenvolvidos índices que são capazes de comparar fluxos sistólicos e diastólicos (NOVELLAS et. al., 2007). Esses índices, ao contrário da análise isolada das velocidades, são independentes da correção do ângulo, ideal para avaliação de vasos tortuosos (NYLAND et. al., 2015).

A resistência do fluxo sanguíneo nas artérias pode ser mensurada pelo índice de resistividade (IR) (NOVELLAS et. al., 2007). O IR e o índice de pulsatilidade (IP) têm sido utilizados para detectar mudanças hemodinâmicas em casos de obstrução urinária, utilização de diuréticos, displasia renal congênita e insuficiências renais agudas ou crônicas (NOVELLAS et. al., 2007).

Além da padronização dos valores normais, estudos já relataram valores para algumas afecções, incluindo a LVC. Valores entre 0,56 e 0,67 são considerados normais em cães saudáveis. O limite superior aceitável segundo Morrow et. al., (1996) deve ser até 0,70. Os cães soropositivos para leishmaniose apresentaram um IR acentuadamente elevado (IR 1,08) (BALTAZAR et. al., 2016). Enquanto os descritos por outro estudo, obtiveram valores superiores ao grupo controle do autor, porém dentro da normalidade na literatura (IR 0,67) (OLIVEIRA, 2018).

Embora esses índices sejam úteis, é importante salientar que essas medidas hemodinâmicas não são influenciadas somente pela resistência ao fluxo nos vasos periféricos e alteração parenquimatosa do órgão avaliado, mas a frequência cardíaca, pressão sanguínea, comprimento e elasticidade dos vasos também são fatores relevantes nessa avaliação (GRANATA et. al., 2009). Dessa forma, além das lesões renais, o IR da artéria renal ou seus ramos podem se alterar devido a hipotensão sistêmica, hipertensão, redução da frequência ou débito cardíaco, estenose, presença de fluido subcapsular e hidronefrose (GRANATA et. al., 2009).

Ao Doppler colorido, cães positivos para LV tiveram fluxo vascular renal reduzido, com diminuição na visualização das artérias arqueadas, semelhante a estudo realizado com seis cães soropositivos (BALTAZAR et. al., 2016). A hipoperfusão renal pode ocorrer devido a distúrbios glomerulares, tubulares ou vasculares, e já são indicativos de que a função renal está alterada (MELO et. al., 2006; BALTAZAR et. al., 2016).

O IR renal elevado, demonstra que a perfusão renal está comprometida, mesmo em animais normotensivos, sendo esse um importante fator de precocidade na identificação de lesão renal (DADALTO et. al., 2020). Ainda nessa pesquisa o IR esteve elevado em relação a literatura dos animais descritos sem doença renal prévia (0,67) (NOVELLAS et. al., 2007) e aos cães soropositivos para LV (0,66 e 0,67) (OLIVEIRA et al., 2018). Em contrapartida foi inferior aos valores encontrados para cães soropositivos para LV em outro estudo (1,10 e 1,06) (BALTAZAR et al., 2016). Uma das limitações encontradas na literatura consultada contemplando animais infectados, é que em ambos os estudos não realizaram a pressão arterial sistêmica, dessa forma esses valores podem ser influenciados por variação hemodinâmica sistêmica ou lesão parenquimatosa renal (DADALTO et al., 2020).

Os valores elevados de IR de vasos intrarrenais descrevem  $IR \geq 0,70$  associados a injúria renal (MORROW et. al., 1996; KOCH et. al., 1997; DADALTO et. al., 2020). Com a mensuração desse índice é possível avaliar a resistência vascular, sendo uma técnica rotineira para auxiliar no diagnóstico e monitoramento de doenças renais (NOVELLAS et. al., 2007). Além de estar associado a alterações tubulares agudas, intersticiais, displasias e cistos, o aumento do IR também pode ter causas pós renais, como obstruções e hidronefrose, ou ser secundário a alterações hemodinâmicas sistêmicas como anemia aguda grave e insuficiências cardíacas que acarretam vasoconstrição periférica e hipertensão (KOMA et. al., 2006; CHETBOUL et. al., 2011; BALTAZAR et. al., 2016).

A ultrassonografia é uma técnica eficaz na detecção da redução da perfusão e hiperecogenicidade de cortical predizendo assim lesões renais anterior a biomarcadores,

achados comprovados histopatologicamente pela presença de esclerose glomerular e infiltrados inflamatórios (DADALTO et. al., 2020).

## **2.11. HISTOGRAMA ESCALA DE CINZA**

O exame ultrassonográfico possui grande eficiência no auxílio ao diagnóstico, uma das suas limitações é a avaliação subjetiva entre os examinadores (PARTINGTON et al., 1995; ZWEIBEL et al., 1995; MAMPRIM et al., 2004; NYLAND et al., 2004). Para diminuir as divergências interpretativas e a subjetividade do avaliador, foi desenvolvida uma técnica que quantifica a ecogenicidade e ecotextura dos órgãos, esse estudo foi denominado o histograma em escala de cinza (OSAWA & MORI, 1996; MAEDA et al., 1998; WALLER et al, 2003; LEE et al., 2006; FEENEY et al., 2008; SARTORI, 2012).

O histograma quantifica os dados da ecogenicidade relacionados às propriedades mecânicas dos tecidos avaliados. Essa avaliação permite diferenciar a ecogenicidade de tecidos normais e anormais (ROBINSON et al., 1986; CHI et al., 2006). Permite quantificar os pixels dos níveis de cinza, mensurando a ecogenicidade com a quantificação dos ecos que retornam ao transdutor e ecotextura pelos pontos luminosos (MAEDA et al., 1998; LEE et al., 2006; SANTOS et al., 2009; VESCOVI et al., 2009). A escala de cinza varia entre o preto absoluto com valor atribuído zero, até o branco absoluto, com valor atribuído de 255 (PATROCINIO et al., 2004; SANTOS et al., 2009).

Em humanos foram realizados estudos utilizando o histograma para avaliar o parênquima hepático, observando um aumento da ecogenicidade do parênquima em pacientes com doença hepática crônica, quando comparados com pacientes com esteatose ou sadios, demonstrando a aplicabilidade da técnica no auxílio de alterações clínicas (LEE et al., 2006). Resultados semelhantes foram observados por Osawa & Mori (1996), que avaliaram fígado e rim de humanos diagnosticados com esteatose hepática, observando que houve diferença entre a densidade dos órgãos, com aumento correlacionado com a doença hepática.

Em estudo realizado avaliando o histograma hepático em felinos com tirotoxicose, Santos et al. (2009) observaram uma redução da ecogenicidade hepática causada por lesão aguda, diferenciando alterações agudas e crônicas.

O histograma escala de cinza também é um método eficiente na avaliação da ecogenicidade testicular durante as mudanças fisiológicas dessas gônadas nas fases reprodutivas e aliado ao exame ultrassonográfico permite diagnosticar alterações sem

manifestações clínicas (SILVA et al., 2015). Foi correlacionada com o perímetro escrotal, onde o aumento da intensidade pode estar relacionado com a multiplicação das células germinativas e a intensidade diminuída indica aumento no diâmetro dos túbulos e início da espermatogênese (BRITO et al., 2004). Possuindo ainda correlação com o diâmetro dos túbulos e epitélio seminífero (BRITO et al., 2012).

Com a realização de histograma em parênquima renal de coelhos, Karakurum et al. (2020) observaram que a quantificação da ecogenicidade por ajudar a diferenciar os vacúolos de gordura e alterações difusas. Afirmando que os dados qualitativos devem ser sempre associados a métodos quantitativos.

Em avaliações feitas nos rins de coelhos após a administração de contraste, Liu et al (2004), observaram aumento da intensidade de pixels. Posteriormente, Karakurum et al. (2020) que não administraram contraste renal, observaram uma intensidade média de pixels de  $59,2 \pm 2,23$  sem muitas variações. Em estudo realizado com cães, Ivanic & Mai (2008), investigou a cortical renal usando imagens em modo B e obtiveram valores médios de 41. Segundo Maurya et al. (2018), a cortical renal é diferente em todos os animais, podendo se relacionar com a estrutura histológica.

O histograma da ecogenicidade da cortical renal tem sido descrita com maior rotina em humanos (NYLAND & MATTOON, 1995; MANLEY, et al., 2001). A análise do histograma por meio de imagens ultrassonográficas seriadas pode ser mais adequada na avaliação e monitoramento de progressões da doença ou eficácia do tratamento, quando comparada a realização de biópsia renal para avaliação histológica (NEWELL ET AL., 1998).

A ultrassonografia quantitativa possui algumas dificuldades, como a profundidade e distância do transdutor em relação ao órgão avaliado, levando a uma redução da intensidade dos ecos de retorno (MANLEY, et al., 2001). Além disso, o tecido adiposo que circunda os rins pode afetar a ecogenicidade renal (LAMONT, et al., 1995; NYLAND & MATTOON, 1995).

A quantidade de vacúolos de gordura no epitélio tubular renal pode afetar a quantificação da ecogenicidade do rim normal (YEAGER & ANDERSON, 1989). Reforçando a necessidade da comparação de dados qualitativos e quantitativos (KARAKURUM et al., 2020). Segundo esse mesmo autor, a avaliação renal por meio do histograma pode ser usada para determinar qualitativamente a ecogenicidade renal, contribuindo para a avaliação da integridade renal e sendo um método não invasivo para diagnosticar a progressão de doença renal.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVO GERAL**

Identificar as alterações do parênquima e hemodinâmica renal por meio do emprego da avaliação ultrassonográfica em modo B e Doppler, de cães com leishmaniose antes e após a realização do tratamento com miltefosina.

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Avaliar a relação entre anormalidade ultrassonográfica e valores de perfil bioquímico sérico (uréia e creatinina) renal de cães antes e após o tratamento com miltefosina;
- Identificar a relação entre o mapeamento doppler pulsado das artérias renais de cães antes e após o tratamento com miltefosina;
- Correlacionar os dados de urinálise e relação proteína/creatinina urinária de cães antes e após o tratamento com miltefosina.
- Aferir os dados de pressão arterial sistêmica e laboratoriais relacionados ao rim de cães antes e após o tratamento com miltefosina.
- Realizar o histograma renal de cães antes e após o tratamento com miltefosina.

## 4. MATERIAL E MÉTODO

### 4.1. LOCAL

O trabalho foi realizado no município de São Luís, estado do Maranhão, nas dependências de clínicas veterinárias particulares.

### 4.2. SELEÇÃO DOS ANIMAIS

O trabalho foi submetido ao comitê de ética, com número de protocolo 01/2021. Foram utilizados 38 cães negativos e naturalmente infectados por *Leishmania sp.*, tratados e não tratados com miltefosina, com idade superior a um ano, independente do sexo, raça, apresentando ou não sinais clínicos.

Os animais foram divididos em três grupos, de acordo com o tratamento realizado:

**Grupo I:** grupo controle, composto por doze cães não portadores de *Leishmania sp.* e sem alterações renais.

**Grupo II:** grupo controle, composto por doze cães portadores de *Leishmania sp.* não tratados.

**Grupo III:** quatorze cães portadores de *Leishmania sp.* e tratados com miltefosina.

A avaliação sorológica desses animais para o diagnóstico de leishmaniose visceral foi realizada conforme estabelecido pelo ministério da saúde (nota técnica 01/2016) que utiliza o teste rápido imunocromatográfico (DPP) como teste de triagem e o ensaio imunoenzimático (ELISA) como confirmatório (BRASIL, 2015). Foram feitas coletas de sangue de todos os cães e submetidas a teste imunocromatográfico Snap 4DX, para detecção de Erlichiose, Anaplasiose, Doença de Lyme e Dirofilariose., sendo que os animais que se apresentaram positivos para alguma dessas parasitoses foram excluídos do estudo. Excluídos também, animais com histórico de doença renal prévia e de uso de fármacos nefrotóxicos (Figura 1).

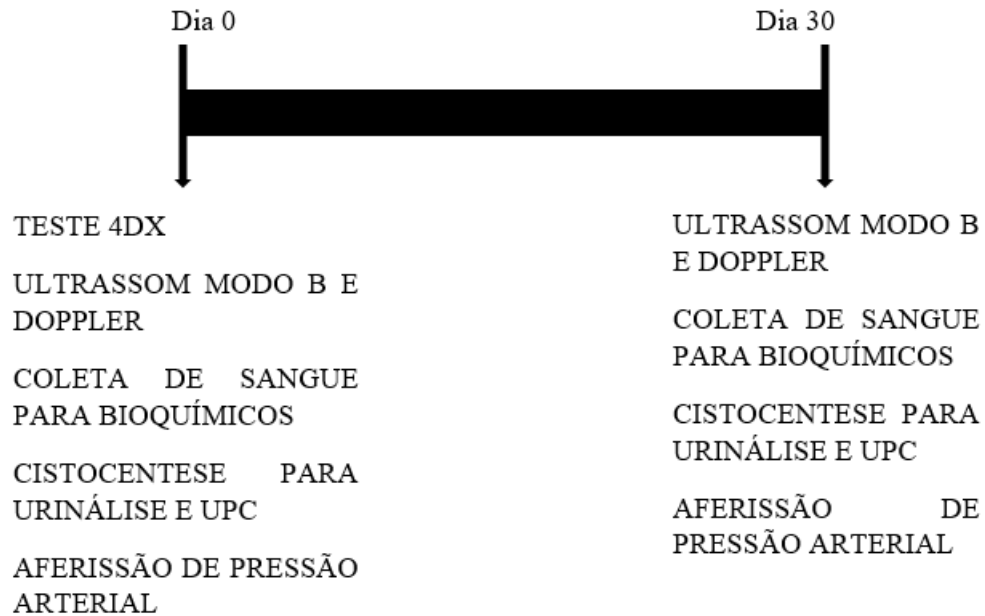


FIGURA 2 - Diagrama de cronograma mostrando o momento dos exames ultrassonográficos, laboratoriais, cistocentese e aferição de pressão arterial. O estudo laboratorial incluiu avaliação de uréia, creatinina, urinálise e relação proteína/creatinina urinária.

### 4.3. EXAMES LABORATORIAIS

As amostras de sangue foram colhidas no primeiro dia da avaliação ultrassonográfica e após 30, por punção da veia cefálica, com agulha de calibre 40x0,8 e seringa de 10 ml, ambas descartáveis, sendo a alíquota dividida entre 3 e 5 mL de sangue para a realização do hemograma e de 5 a 7 mL destinados à obtenção do soro para a realização das provas bioquímicas. O sangue foi posteriormente armazenado em tubo de vácuo siliconado com e sem anticoagulante. Para retração do coágulo, as amostras foram mantidas à temperatura ambiente até a retração visível, a seguir foram centrifugadas a 1800 G durante 10 minutos, para a separação do soro.

Uma amostra do sangue coletado, foi utilizada para a realização de teste rápido snap 4dx, que identifica anticorpos contra doença de Lyme, Dirofilariose, Erliquiose e Anaplasmosse, seguindo recomendações do fabricante para a sua realização.

Depois da obtenção das amostras, as mesmas foram encaminhadas ao laboratório de patologia clínica, para realização de hemograma completo, dosagem de ureia e creatinina. As amostras de soro foram processadas para determinar as concentrações bioquímicas

séricas em analisador bioquímico automático, utilizando para cada metabólito analisado, reagentes comerciais, seguindo o preceito do sistema. Sendo considerado os valores de referência de Kaneko et. al. (2008).

Durante o exame ultrassonográfico, foi realizada uma coleta de urina ecoguiada de 10 ml, com auxílio de um cateter 22G acoplado a seringa estéril de 5 ml. Posteriormente, a urina coletada foi armazenada em tubo próprio e acondicionada em temperatura de resfriamento, para posterior envio ao laboratório e a análise realizada a fresco.

#### **4.4. AFERIÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL**

A aferição da pressão arterial foi realizada por meio de Doppler vascular, segundo descrito por Mucha; Camacho (2003) utilizando um aparelho modelo DV-3001. Os manguitos utilizados apresentaram largura correspondente a 40% da circunferência do membro no local da aferição, ação essa que foi realizada em dois dias (nos mesmos dias das coletas de sangue). Foram realizadas três determinações de pressão, em um período de 10 minutos, sempre na altura do carpo do membro torácico, descartando-se o valor da primeira aferição e determinando-se a média aritmética das demais. Sendo considerados hipertensos animais com pressão arterial média  $\geq 180\text{mmHg}$  (BROWN et. al., 2007).

#### **4.5. EXAME ULTRASSONOGRÁFICO MODO B E DOPPLER**

##### **4.5.1. MODO B**

Foram feitas duas avaliações ultrassonográficas, a primeira no dia 0 e após 30 dias. Foi realizada tricotomia ampla do abdômen total prévia, incluindo os flancos direito e esquerdo, para facilitar a livre movimentação do transdutor, utilizando gel acústico específico para melhorar o contato do transdutor com a pele. Para tanto, foi utilizado um aparelho ultrassonográfico modelo Logic E, da marca GE, acoplado com transdutores linear e microconvexo. Os animais foram submetidos apenas a contenção física, sem a utilização de contenção química.

Os rins foram avaliados em decúbito lateral direito, esquerdo e dorsal, varridos em corte longitudinal, dorsal e transversal, fazendo a sonografia total dos órgãos. Nas varreduras foram mensurados o comprimento, largura, altura e relação cortico-medular, além da observação de contorno e parênquima.

#### **4.5.2. DOPPLER**

O exame doppler das artérias renais foi realizado nos mesmos dias que o exame ultrassonográfico modo B. Os cães foram posicionados em decúbito lateral direito, esquerdo e dorsal, de acordo com os órgãos a serem examinados.

Inicialmente foi realizado o mapeamento das artérias renais, empregando o modo Doppler colorido, com transdutor posicionado sobre o vaso sanguíneo, na região do hilo renal em plano transversal para a obtenção do traçado espectral com o doppler pulsado, observando as artérias renais, interlobares, arqueadas e interlobulares.

O índice de resistividade (IR) foi calculado conforme Rivers et. al. (1997). Para obter medidas uniformes, foram analisadas três ondas consecutivas de aparências similares, no traçado para cada região observada (MELO et. al., 2006). O IR foi obtido após a obtenção do pico da velocidade sistólica e do final da velocidade diastólica, pelo software do aparelho ultrassonográfico (NOVELLAS et. al., 2007; BIGÉ et. al., 2012), com ângulo de insonação menor que 60° e as mensurações realizadas quando o espectro se mantém com no mínimo três ondas constantes, obtendo-se as médias.

#### **4.6. HISTOGRAMA ESCALA DE CINZA**

As imagens foram analisadas em computador, por meio de histograma escala-cinza pelo software GIMP 2.8 (2012). Para análise da escala-cinza foram selecionadas três áreas da cortical e três de medular, em cada plano de varredura de cada rim, finalizando com a realização do cálculo da média das três aferições. A delimitação das áreas foi realizada utilizando um quadrado de 6,3 mm<sup>2</sup> para a cortical e 2 mm<sup>2</sup> para a medular (CARDILLI et al. 2009), sem selecionar áreas de outras estruturas renais. A escala de intensidade de pixels da imagem variou de 0 a 255, indicando respectivamente, imagem escura (Medular menos ecogênica) e imagem branca (Cortical mais ecogênica).

#### **4.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Os dados foram agrupados e tabulados, com posterior apresentação em forma tabela e figuras. Realizou-se análise de variância (ANOVA), teste de normalidade e teste de T,

comparando as médias das variáveis (Pressão arterial, uréia, creatinina, densidade urinária, RPCU, velocidade sistólica, velocidade diastólica, IR, ecogenicidade da cortical e medular) de acordo com os rins (direito e esquerdo) e as duas avaliações (Com intervalo de 30 dias entre as avaliações), por meio da comparação das médias pelo teste t pareado.

Para a comparação entre os grupos estudados (Negativos, Positivos não tratados e Tratados), utilizou-se a ANOVA com comparação múltipla das médias pelo teste de t para as variáveis testadas (Pressão arterial, uréia, creatinina, densidade urinária, RPCU, velocidade sistólica, velocidade diastólica, IR, ecogenicidade da cortical e medular).

Posteriormente foi realizada à correlação de pearson para verificar as correlações existentes entre as variáveis Dopplervolumétricas, Histograma escala de cinzas, os parâmetros urinários e bioquímicos, bem como as interdependências existentes.

Todas as análises estatísticas foram realizadas considerando-se um nível de significância mínima de 5% ( $p > 0,05$ ).

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os valores médios de pressão arterial, foram de 118 a 140 mmHg, com G1 com a menor mensuração (118 a 128 mmHg), o G2 com a maior mensuração (135 a 140 mmHg) e apresentando diferença estatística entre os demais grupos. Os valores de RCPU variaram de 0,3 a 2,2, onde os maiores valores foram observados no G3, durante o tratamento com milteforan, no entanto sem diferença estatística entre os grupos. Os valores médios de densidade urinária variaram de 1024 a 1030, sem diferença estatística entre as médias dos grupos. As dosagens séricas de creatinina (C) variaram de 0,66 a 1,2 mg/dL, com média de 0,66 mg/dL no G1, 1,2 mg/dL no G2, 0,99 mg/dL no G3 e apresentando diferença estatística entre o G1 e G2. Os níveis séricos de ureia (U) variaram 37 a 43,8 mg/dL, não apresentando diferença estatística entre as médias (Tabela 1).

TABELA 1 - Comparativos dos valores médios ( $\pm$  desvio padrão) de pressão sistólica, RCPU, densidade, creatinina e ureia avaliados em dois momentos (Dia 0; Dia 30) em cães negativos, positivos sem tratamento (POSITIVO) e positivos com tratamento (TRATADO) para *Leishmania sp.*

VARIÁVEIS	NEGATIVOS		POSITIVOS		TRATADOS	
	AVALIAÇÃO		AVALIAÇÃO		AVALIAÇÃO	
	Dia 0	Dia 30	Dia 0	Dia 30	Dia 0	Dia 30
PRESSÃO	128 <sup>ab</sup> $\pm 9$	118 <sup>b</sup> $\pm 8$	135 <sup>a</sup> $\pm 21$	140 <sup>a</sup> $\pm 20$	128 <sup>ab</sup> $\pm 14$	125 <sup>ab</sup> $\pm 10$
RCPU	0,3 $\pm 0,2$	0,3 $\pm 0,2$	0,33 $\pm 0,4$	0,4 $\pm 0,6$	1,8 $\pm 5$	2,2 $\pm 6$
DENSIDADE	1030 $\pm 9$	1029 $\pm 7$	1024 $\pm 15$	1024 $\pm 13$	1025 $\pm 13$	1024 $\pm 10$
CREATININA	0,66 <sup>a</sup> $\pm 0,2$	0,66 <sup>a</sup> $\pm 0,2$	1,2 <sup>b</sup> $\pm 0,6$	1,1 <sup>b</sup> $\pm 0,4$	1,0 <sup>b</sup> $\pm 0,7$	0,9 <sup>ab</sup> $\pm 0,5$
UREIA	38,4 $\pm 17,5$	37 $\pm 16$	38,9 $\pm 19,5$	39,3 $\pm 19$	41,3 $\pm 23,6$	43,8 $\pm 17$

\* Médias seguidas de letras iguais na linha não diferem pelo Teste de SNK ( $p > 0,05$ ); médias com distribuição normal e homogeneidade das variâncias respectivamente pelos Testes de Cramer-von Mises e Brown and Forsythe ( $p > 0,05$ ). Unidade de medida: Pressão – mmHg, Creatinina e Ureia – mg/dL

As médias das concentrações de C nos animais positivos mostraram-se aumentados em relação aos animais negativos, porém dentro dos valores padrões encontrados em cães saudáveis e para os níveis de U, a média dos animais do G3 foram superiores. Todos os grupos estavam dentro dos valores de normalidade segundo Kaneko (2008), que definiram valores de referência para avaliações bioquímicas em cães, demonstrando que mesmo durante a realização do tratamento com milteforan, os valores de ureia e creatinina se encontraram dentro da normalidade. Resultados semelhantes foram encontrados por Kiral, et. al. (2004), onde 10 cães foram infectados experimentalmente com *Leishmania infantum* e as análises mostraram que os níveis de U não se encontraram alterados, no entanto houve um aumento significativo nos valores de C indicando comprometimento renal. Os valores de ureia e creatinina obtidos no presente estudo diferem dos resultados de Nieto et. al. (1992) onde citam que é mais comum ocorrer aumento nos níveis de U do que C em cães com leishmaniose, e dos resultados de Dias et. al. (2008) que observaram níveis de U aumentados e nenhum de C, ao analisar esses parâmetros bioquímicos de 28 cães sororreagentes para leishmaniose. Os presentes resultados diferem dos obtidos no inquérito realizado por Rebelo et. al. (2021), que verificaram 24,14% dos animais apresentavam lesões renais nos exames laboratoriais de U e C. A diferença observada entre o presente estudo e os demais autores pode ser pelo método prévio de seleção dos animais, além de ter um maior preparo dos clínicos veterinários atualmente, conseguindo manter os pacientes com parâmetros laboratoriais estáveis com os tratamentos disponíveis.

No entanto, a utilização dos exames laboratoriais para avaliação renal de cães com LVC deve ser completa, já que a incidência de cães com azotemia é baixa em relação à identificação de alterações pelos métodos ultrassonográficos, o que demonstra que, mesmo sem aumento nos níveis séricos de U e C, estes animais estão suscetíveis a injúria renal (COSTA et. al., 2003).

O comprometimento da função renal não foi observado nos exames bioquímicos realizados, provavelmente ocasionado pela forma de seleção dos pacientes que foi empregado, dado que não foi observado por Ciaramella et. al., (1997) onde relatou que o comprometimento renal é uma seqüela natural presente em cães acometidos por leishmaniose. Esta alteração é caracterizada pela deposição de imunocomplexos que podem provocar um quadro de glomerulonefrite e nefrite intersticial, resultando em uma insuficiência renal de acordo com Feitosa et. al., (2000), além de poder levar o animal a ter proteinúria, hematúria e aumento dos níveis séricos de U e C (ETTINGER, 1998). Em

estágios mais avançados da doença pode ser que ocorra esse aumento, todavia o número de casos é relativamente baixo (AMUSATEGUI, et. al., 2003; REBELO et. al., 2021).

No presente estudo, verificamos que os valores de U e C estavam normais durante as avaliações, resultado que também foi observado por Santos et. al. (2020), que fazendo o acompanhamento clínico de cães durante o tratamento com milteforan, observaram que os valores de C e U, se apresentaram normais durante as avaliações.

A miltefosina não tem ação nefrotóxica, embora alguns efeitos não foram totalmente descartados. Os parâmetros renais têm valores prognóstico, sendo considerados reservados quando os níveis de U e C estão persistentemente elevados, mesmo pós-tratamento (CIARAMELLA; CORONA, 2003; VISCHER et. al., 2007). As alterações renais causadas pela leishmaniose são secundárias a deposição de imunocomplexos nos glomérulos, que pode acarretar nefrite intersticial e glomerulonefrite membranoproliferativa, gerando comprometimento da função, e sendo, muitas vezes a principal causa da morte de cães com leishmaniose. A insuficiência renal pode estar presente em cães sem os sinais clínicos sistêmicos de leishmaniose (CIARAMELLA et. al., 2005), causada pelo infiltrado celular na região glomerular e intersticial dos rins (COSTA, 2011).

Alguns estudos realizados com biomarcadores renais para o monitoramento durante o tratamento com leishmaniose, demonstraram não haver alteração significativa da creatinina e SDMA, não sendo recomendados no monitoramento da injúria renal (PARDO-MARIN et; al., 2017).

Todos os cães avaliados não possuíam hipertensão arterial, tendo valores de PAS menor que 180 mmHg. O limiar de elevação para que ocorra danos ao tecido renal na espécie canina é desconhecido. No entanto, é admitido que seja de aproximadamente 160 mmHg, uma vez que injurias renais em cães com PAS inferior a 180 mmHg já foram descritas por Reusch et. al., (2010).

Os valores para cães com DRC são divididos em: pressão arterial sistólica de 130 a 150 mmHg é classificada como mínimo risco, de 150 a 160 mmHg de baixo risco, de 160 a 180 mmHg moderado risco e superior a 180 mmHg de alto risco (BROWN et. al., 2007; CORTADELLAS, 2012; IRIS, 2015).

Os presentes valores de densidade se apresentaram semelhantes ao observados por Martín et. al. (2017), que obtiveram valores médios de 1030, em cães hípidos submetidos a tomografia computadorizada e submetidos a anestesia, possuindo importante correlação com as avaliações de sedimento, pH e RPCU, verificando as taxas de proteinúria e sendo este, um fator de risco para a progressão das nefropatias. A urina deve ser coletada de forma

asséptica, por cistocentese, para evitar contaminação e alterações oriundas de seguimentos do trato urinário inferior. Procedimento esse que foi praticado no presente estudo. A RPCU tem importante função na classificação da proteinúria e deve ser realizada durante todo o tratamento (REBELO et. al.,2021). A densidade dos pacientes do presente estudo se encontrava dentro dos valores de normalidade para a espécie. Diferindo de Paltrinieri et al. (2016) e Rebelo et. al. (2021), onde observaram que a densidade urinária pode diminuir em cães positivos para leishmaniose, se fazendo importante a realização de acompanhamento através de urinálise.

O G3 apresentou valor de RPCU acima dos parâmetros normais, indicando proteinúria. Valores de RPCU iguais ou superiores a 0,5 são ocasionados por perda de proteína, porém a proteinúria persistente de origem renal é determinada quando verificada em três ou mais repetições do exame, realizadas no intervalo mínimo de 15 dias, e excluídas as causas pré e pós-renal de proteinúria (LEES et. al., 2005; HARLEY, 2012; BROWN, 2013; VADEN; ELLIOT, 2016). A magnitude dos valores de RPCU está relacionada com o tipo e evolução da lesão renal. Valores de  $RPCU > 2,0$  são altamente sugestivos de lesão glomerular e valores de menor intensidade ocorrem em lesões túbulo intersticiais (LESS et. al., 2005; GRAUER, 2011; LITTMAN et. al., 2013; VADEN; ELLIOT, 2016).

Com a realização do exame ultrassonográfico e a ausência de alterações em trato urinário inferior dos pacientes do presente estudo, podemos excluir a proteinúria na RPCU associada a doenças dessa região. Como relatado por Grauer (2011), o qual descreve que a interpretação isolada dos valores de RPCU não possibilita a distinção entre a perda de proteína glomerular e a proteinúria associada à inflamação ou hemorragia do trato urinário inferior. Se fazendo necessária avaliação do sedimento urinário e histórico clínico para o diagnóstico diferencial (GRAUER, 2011; LITTMAN et. al., 2013; VADEN; ELLIOT, 2016).

Com a avaliação ultrassonográfica em modo B, alguns animais pertencentes ao grupo 2, possuíam alterações como esplenomegalia, quadros leves de nefropatia e pontos de mineralização renal, assim como descritas por Baltazar et. al. (2016) e Oliveira et. al. (2018), em pacientes positivos para leishmaniose. Na avaliação do grupo 3, observamos a esplenomegalia em todos os pacientes, glomerulonefrite em um paciente, pontos de mineralização nos rins e hepatopatia em todos os pacientes (Figura 4).

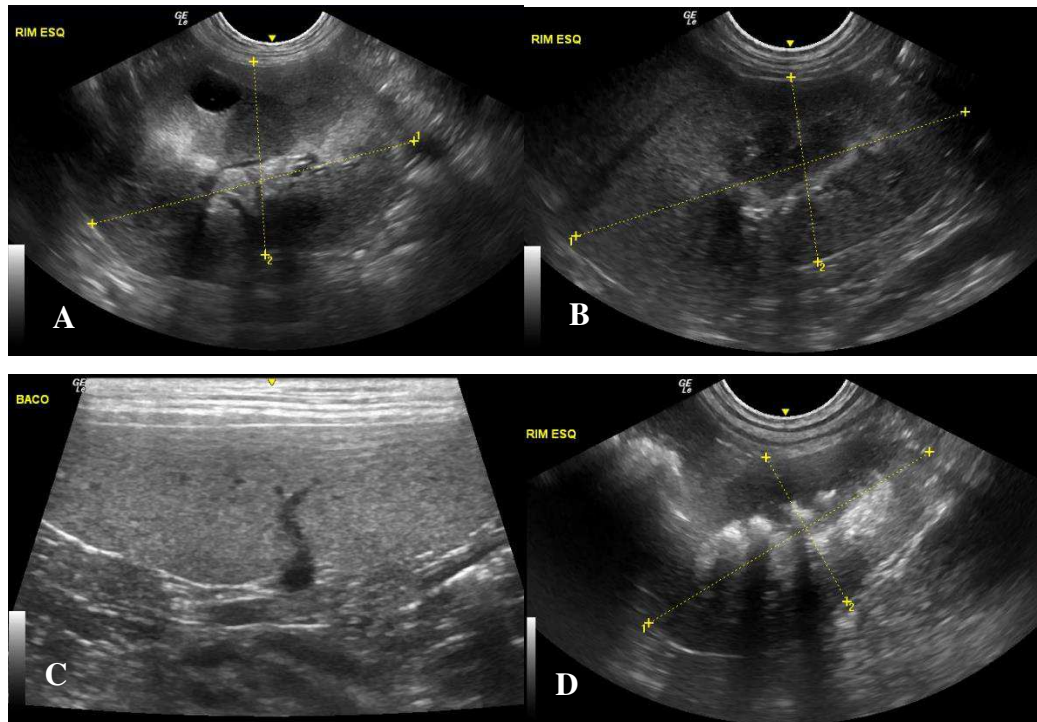


FIGURA 3 - A- Imagem referente ao rim esquerdo de um paciente do G2, com alteração morfológica e a presença de um cisto. B - Imagem referente ao rim esquerdo de um paciente do G1, sem alterações ultrassonográficas. C - Imagem referente ao baço de um paciente do G3, com esplenomegalia. D - Imagem referente ao rim esquerdo de um paciente do G3, com alteração morfológica e a presença pontos de mineralização.

A avaliação Doppler renal foi realizada em todos os pacientes. Os pequenos vasos intrarenais não foram possíveis de avaliar em todos os pacientes, por impossibilidade de isolar e avaliar durante a movimentação respiratória, além da sobreposição por conteúdo abdominal (Figura 5). Foi observado sinais de hipovascularização em pequenos vasos da região cortical dos pacientes positivos para *Leishmania sp.* com dificuldade de mapeamento Doppler colorido.

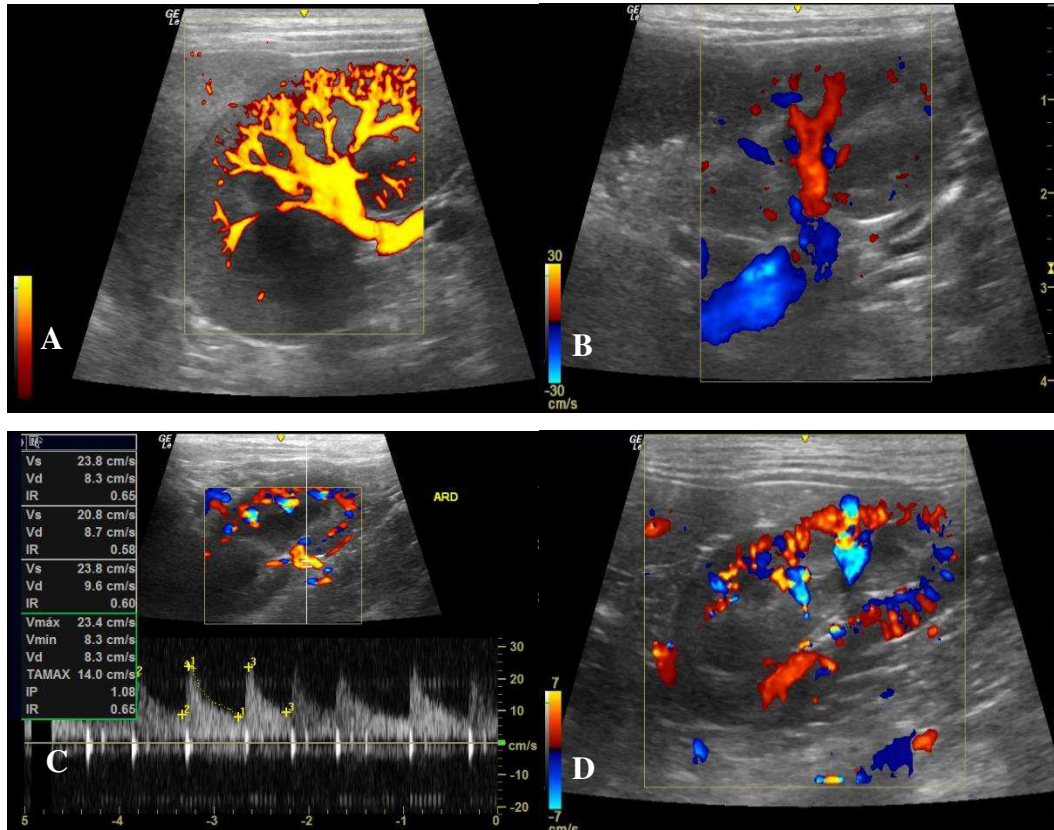


FIGURA 4 - A - Imagem referente a avaliação power Doppler do rim esquerdo paciente do G1. B - Imagem referente a avaliação collar Doppler do rim esquerdo e direito de paciente do G2. C - Imagem referente a avaliação collar Doppler e Doppler pulsado da artéria renal do rim esquerdo de paciente do G2. D - Imagem referente a avaliação collar Doppler do rim esquerdo de paciente do G3.

O aumento na ecogenicidade da cortical renal e a perda de delimitação corticomedular também foram observados em estudos de cães com leishmaniose, são alterações relacionadas as doenças crônicas como nefrite intersticial e ou glomerulonefrite, corroborando com estudos de Nyland et. al. (2002), Greene (2013), Lamb et. al. (2017) e Oliveira et. al. (2018). No presente estudo, observou-se características heterogêneas renais, com redução de fluxo vascular e menor visualização das artérias arqueadas. Assim como observado por Baltazar et. al. (2016) e Rebelo et. al. (2021), onde as imagens ultrassonográficas renais de cães com leishmaniose possuem características com ecotextura heterogênea, redução de fluxo vascular, artérias arqueadas menos visíveis e elevados valores de IR. Segundo Mamprim et. al. (2018), a avaliação ultrassonográfica convencional é um dos procedimentos diagnósticos mais importantes para a avaliação renal, mas é com o Doppler que se obtêm informações de alteração do fluxo sanguíneo intrarrenal por meio do índice de resistividade, podendo auxiliar no diagnóstico das nefropatias, pois as alterações

renais agudas não promovem muitas alterações ao ultrassom modo-B, mas aliada a técnicas de dopplerfluxometria podem ajudar esse diagnóstico em cães.

Na mensuração Doppler volumétrica, observamos os valores de velocidade sistólica (VS) variaram de 42,4 a 60,2 cm/s para o rim direito e 45,8 a 60,1 cm/s para o esquerdo. A velocidade diastólica (VD) variou de 14,5 a 21,3 no rim direito e 15,8 a 19,8 para o esquerdo. Não foi observado diferença estatística entre as variáveis de VS e VD entre os rins e os grupos. Com a mensuração do índice de resistividade (IR), observou-se de 0,66 a 0,68 para o rim direito e 0,65 a 0,68 no esquerdo, sem diferença estatística entre os grupos e avaliações (Tabela 2).

TABELA 2 - Comparativos dos valores médios ( $\pm$  desvio padrão) de VS, VD e IR em rins (D – direito; E – esquerdo) avaliados em dois momentos (Dia 0; Dia 30) em cães negativos, positivos sem tratamento (POSITIVO) e positivos com tratamento (TRATADO) para *Leishmania sp.*

GRUPO	RIM	AVAL	PARAMETRO		
			VS	VD	IR
NEGATIVO	D	Dia 0	47 $\pm$ 15,6	15,3 $\pm$ 5,7	0,68 $\pm$ 0,06
	D	Dia 30	53,8 $\pm$ 22,3	16,6 $\pm$ 6,9	0,67 $\pm$ 0,07
	E	Dia 0	45,8 $\pm$ 13,3	15,8 $\pm$ 4,6	0,65 $\pm$ 0,06
	E	Dia 30	50,8 $\pm$ 18,8	16,1 $\pm$ 5,5	0,65 $\pm$ 0,06
POSITIVO	D	Dia 0	44,5 $\pm$ 18,2	14,5 $\pm$ 5,5	0,66 $\pm$ 0,08
	D	Dia 30	42,4 $\pm$ 16,7	16,8 $\pm$ 9,7	0,66 $\pm$ 0,08
	E	Dia 0	46,1 $\pm$ 18,8	16,1 $\pm$ 8,5	0,66 $\pm$ 0,07
	E	Dia 30	46,2 $\pm$ 16,7	17,5 $\pm$ 7,5	0,67 $\pm$ 0,04
TRATADO	D	Dia 0	54,2 $\pm$ 17,8	18,5 $\pm$ 7	0,67 $\pm$ 0,06
	D	Dia 30	60,2 $\pm$ 32,4	21,3 $\pm$ 16,1	0,67 $\pm$ 0,07
	E	Dia 0	53,1 $\pm$ 16,7	18,4 $\pm$ 7,2	0,68 $\pm$ 0,04
	E	Dia 30	60,1 $\pm$ 27,8	19,8 $\pm$ 11,1	0,67 $\pm$ 0,06

\* Médias diferentes dentro do grupo pelo Teste de SNK ( $p < 0,05$ ); § Médias diferentes entre grupos pelo Teste de Tukey ( $p < 0,05$ ). Médias com distribuição normal e homogeneidade das variâncias respectivamente pelos Testes de kolmogorov-smirnov e Brown and Forsythe ( $p > 0,05$ ).

Alguns animais possuíam alterações ultrassonográficas renais e associando com a técnica Doppler, não observou-se aumento no índice de resistividade, demonstrando que a

avaliação Doppler tem sua relevância na avaliação de doenças renais por permitir identificação de padrões anormais de perfusão, sem que se tenham necessariamente alterações ao exame ultrassonográfico convencional em escala de cinza, assim como observado por Melo (2004), porém estudos comparativos, entre valores de IR e achados de biópsia renal, mostram que em alguns casos, rins com doença puramente glomerular podem ter IR dentro dos limites de normalidade e alterações na ecogenicidade (PLATT, 1997). Avaliando-se os valores de IR obtidos no presente estudo, observou-se que este se encontra dentro dos valores de normalidade para a espécie segundo Koch et. al. (1997), que consideraram 0,70 como o limite superior para o IR em cães normais, valor também proposto por Agut et. al. (2020) como o normal para cães. E resultados inferiores ao observados por Zubarev (2001) de 0,71, Novellas et. al. (2007) 0,72 e Baltazar et. al. (2016) 1,1 , esses resultados podem ser influenciados pelo local de mensuração na artéria renal.

Avaliando-se os índices obtidos no que se refere à avaliação da artéria renal, os valores das médias de velocidade de pico sistólico obtidos, os animais tratados com miltefosina (53,1 a 60,2cm/s) possuíam valores superiores ao G1 (47 a 53,8cm/s) e estes valores maiores são inferiores aos encontrados por Melo et al. (2006) de 79,96 cm/s, bem como pelo descrito na literatura humana que considera velocidades normais entre 60 e 100 cm/s (ZUBAREV, 2001).

Nas velocidades diastólicas finais observou-se resultados inferiores aos mostrados por Melo et. al (2006) que obtiveram média de  $28,86 \pm 8,82$  cm/s. No entanto é notória a diferença entre os grupos, uma vez que as alterações de velocidade de fluxo tanto sistólicas (42,4 a 60,2 cm/s) e diastólicas (14,5 a 21,3 cm/s) podem ter algum significado clínico, como alterações vasculares oriundas de processos agudos e sem alteração laboratorial.

Não foi utilizado protocolo sedativo, evitando assim interferência na frequência cardíaca e respiratória, que se mantiveram dentro dos limites fisiológicos e o ramo arterial avaliado foi exclusivamente as artérias renais direita e esquerda. Novellas et. al., (2007) determinaram referências de normalidade no índice de resistividade da artéria intrarenal em cães e gatos não sedados, pois sabe-se que esses índices podem auxiliar na detecção de alterações do fluxo sanguíneo do leito renal.

IR do presente estudo se apresentou dentro dos níveis de normalidade, demonstrando que os animais avaliados não se encontravam em quadros de lesão parenquimatosa intrarrenal. Os índices de resistividade aumentados podem se relacionar a quadros terminais da doença renal, demonstrando lesão parenquimatosa intrarrenal, embora alguns parâmetros

sistêmicos como frequência cardíaca, possam influenciar nesses índices (RADERMACHER et. al., 2002; RADERMACHER et. al., 2003; REBELO et. al., 2021).

Os valores do IR, embora sem oscilação se encontravam dentro dos parâmetros das avaliações (IR 0,62 a 0,69), sendo inferior aos dados de Baltazar et. al. (2016) e Lotério et. al. (2018). Essa inferioridade observada com os dados de Baltazar et. al. (2016), pode ser justificada, pois nesse estudo os cães se apresentavam com alteração morfológica, histológica e bioquímica, diferindo dos presentes dados expostos. Em estudo realizado em cães com leishmaniose, avaliando o rim por meio do ultrassom modo B e doppler, Baltazar et. al., (2016) e Oliveira et. al. (2018) obtiveram valores elevados de IR (1,1 e 0,67, respectivamente), apresentando também correlação positiva entre C/IR. Ostrowska et. al. (2016) ao avaliar o IR de cães saudáveis com idade média de seis anos, obteve valores de 0,64 e Lotério et. al. (2018), que ao avaliar cães cardiopatas e com piometra, obteve valores de 0,73 a 0,85, indicando que as alterações pré-existentes estavam causando alterações renais. Durante o desenvolvimento de cães, avaliando animais com um dia de vida a adulto, Agut et. al. (2020) observaram que os valores do IR de filhotes até 20 semanas (0,64 a 0,89) foi superior ao de adultos (0,66) e que depois de um ano de vida houve estabilização dos valores.

A literatura veterinária diverge entre os valores de normalidade de IR renal, possuindo um intervalo grande entre os estudos (MORROW et. al., 1996). Este mesmo autor ao comparar IR de cães normais e nefropatas, concluiu que 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% a 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, justifica a investigação adicional, como por exemplo, por biópsia renal.

Os parâmetros avaliados no presente estudo se encontram dentro da normalidade para a espécie, corroborando com os resultados de Lotério et. al. (2018), os quais observaram que os valores de IR possuem correlação positiva com as dosagens de C. Segundo Lotério et. al. (2018), as alterações mais severas de IR acontecem nos ramos distais arteriais, sendo mais significativo a avaliação desses seguimentos.

Os cães do presente estudo possuíam valores de normalidade de IR e C, não sendo enquadrado em quadros nefróticos agudos. Segundo Lotério et. al. (2018) justificaram a correlação IR/C com os quatro estágios da insuficiência renal aguda (IRA). Onde o primeiro ou fase inicial 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. Conseqüentemente 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). O aumento no IR pode ser revelado já no segundo estágio onde são observadas as alterações na impedância vascular (PLATT et. al.,1991), enquanto o aumento da creatinina é apenas observado no terceiro estágio com a queda da taxa de filtração glomerular (LOTÉRIO et. al., 2018).

A correlação positiva entre os valores de creatinina e os IR das artérias renais 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, LOTÉRIO et. al., 2018).

Os presentes resultados de normalidade dos parâmetros bioquímicos e ultrassonográficos, mesmo diante dos desafios impostos pelo tratamento, demonstra a viabilidade do exame doppler para o estadiamento do tratamento da leishmaniose, corroborando com Dadalto et. al. (2020), os quais concluíram que o exame ultrassonográfico Doppler mostrou-se uma técnica viável com informações hemodinâmicas do comprometimento da perfusão renal, pois o índice de resistividade se apresentou superior em relação aos valores de normalidade descritos anteriormente, resultados esses que precederam a alteração do biomarcador SDMA, uma vez que tiveram comprovação histológica da lesão.

Após a realização do histograma escala de cinzas das imagens ultrassonográfica dos rins e procedendo-se análises estatísticas comparativas com as demais variáveis, não foram observadas diferenças estatísticas entre a correlação dos pixels da região cortical e medular, com os grupos e entre as avaliações. Com os valores variando de 63,4 a 89,2 pixels para cortical e 36,2 a 49,6 pixels para medular (Tabela 3).

TABELA 3 - Comparativos dos valores médios ( $\pm$  desvio padrão) de PIXELS das regiões corticais e medulares em rins (D – direito; E – esquerdo) avaliados em dois momentos (1ª avaliação; 2ª avaliação) em cães negativos, positivos sem tratamento (POSITIVO) e positivos com tratamento (TRATADO) para *Leishmania sp.*

GRUPO	RIM	AVAL	PARAMETRO	
			CORTICAL	MEDULAR
NEGATIVO	D	1 <sup>a</sup>	73,6 $\pm$ 16	49,6 $\pm$ 13
	D	2 <sup>a</sup>	63,4 $\pm$ 11,4	36,2 $\pm$ 11,8
	E	1 <sup>a</sup>	72,4 $\pm$ 18,9	44,2 $\pm$ 18,8
	E	2 <sup>a</sup>	64,3 $\pm$ 16,4	36,9 $\pm$ 12,9
POSITIVO	D	1 <sup>a</sup>	89,2 $\pm$ 38,5	42,7 $\pm$ 28,5
	D	2 <sup>a</sup>	79,4 $\pm$ 28,5	43,4 $\pm$ 23,4
	E	1 <sup>a</sup>	85,5 $\pm$ 32,6	49,5 $\pm$ 29,1
	E	2 <sup>a</sup>	85,9 $\pm$ 17,5	46,2 $\pm$ 16,4
TRATADO	D	1 <sup>a</sup>	68,9 $\pm$ 16,1	38,2 $\pm$ 13
	D	2 <sup>a</sup>	69 $\pm$ 18,5	40,8 $\pm$ 15,1
	E	1 <sup>a</sup>	76,8 $\pm$ 18,9	45,4 $\pm$ 22
	E	2 <sup>a</sup>	71,5 $\pm$ 14,8	39 $\pm$ 18,6

\* Médias diferentes dentro do grupo pelo Teste de SNK ( $p < 0,05$ ); § Médias diferentes entre grupos pelo Teste de Tukey ( $p < 0,05$ ). Médias com distribuição normal e homogeneidade das variâncias respectivamente pelos Testes de Cramer-von Mises e Brown and Forsythe ( $p > 0,05$ ).

Os presentes valores encontrados no histograma renal da presente pesquisa foram superiores ao observado por Karakurum et al. (2020), que ao aliar o histograma da cortical renal de coelhos clinicamente saudáveis, obtiveram valores de 59,2 pixels e realizaram a comparação com a avaliação subjetiva de dois observadores, os quais caracterizaram as corticais como isoecóica e hiperecóica. Essa diferença pode ser influenciada pela diferença de porte entre as espécies, além da deposição de gordura em parênquima renal.

Os valores do presente estudo foram inferiores a investigação ultrasonográfica de cães saudáveis, feita por Ivancíc & Mai (2008), que compararam a ecogenicidade de cortical renal e fígado, obtendo valores médios de intensidade de pixels para a cortical de 41. A diferença de intensidade de pixels pode sofrer influência do ganho na imagem, deposição de gordura, alterações na ecogenicidade renal, a distância entre o órgão e o transdutor (YEAGER & ANDERSON, 1989; LAMONT et al., 1995; NYLAND & MATTOON, 1995; MANLEY et al., 2001; KARAKURUM et al. 2020).

O aumento da ecogenicidade renal pode se correlacionar a doenças diagnosticadas por meio do exame histopatológico (MARIAN et al., 1999; MOGHAZI et al., 2005; SONG et al., 2007; YABUKI et al., 2008; ALM-ELDEEN & TOUSSON, 2012; DEMIR et al., 2015) e sua diminuição a quadros de disfunção renal como a hidronefrose (CHI et al., 2006).

A biópsia renal guiada por ultrassom pode ser realizada para diagnóstico definitivo, no entanto é um método invasivo e não utilizado na rotina. O histograma renal pode ser utilizado para diminuir a necessidade da realização de biópsia renal para diagnóstico definitivo e monitoramento por meio de avaliação seriada da progressão da doença e eficácia do tratamento (NEWELL et al., 1998).

Ao correlacionar os pixels dos rins com os parâmetros dopplervolumétricos (Velocidade sistólica, Velocidade diastólica e Índice de resistividade) de animais pertencentes ao grupo 1, observou-se forte correlação entre o índice de resistividade com os valores dos pixels da medular do rim direito na segunda avaliação e, cortical e medular do rim esquerdo na primeira avaliação (Tabela 4). Não foi observada correlação entre o histograma renal de cães pertencentes ao grupo 1, com os parâmetros de pressão, RPCU, creatinina e uréia.

TABELA 4 - Correlação entre os valores de pixels dos rins D (direito) e E (esquerdo) com os valores de VS, VD e IR em cães negativos para *Leishmania* sp.

GRUPO	RIM	AVALIAÇÃO	ZONA	PARÂMETROS		
				VS	VD	IR
NEGATIVOS	D	1 <sup>a</sup>	CORTICAL	0,1 (0,75)	0,07 (0,83)	0,3 (0,69)
			MEDULAR	-0,03 (0,91)	-0,23 (0,47)	0,52 (0,08)
		2 <sup>a</sup>	CORTICAL	-0,13 (0,68)	-0,01 (0,96)	-0,16 (0,61)
			MEDULAR	-0,53 (0,07)	-0,28 (0,37)	-0,65 (0,02)
	E	1 <sup>a</sup>	CORTICAL	0,11 (0,72)	0,19 (0,55)	0,61 (0,03)
			MEDULAR	0,33 (0,29)	0,39 (0,21)	0,63 (0,02)

		2 <sup>a</sup>	CORTICAL	0,05 (0,88)	0,05 (0,89)	0,08 (0,81)
			MEDULAR	-0,01 (0,99)	-0,25 (0,43)	0,19 (0,55)

Índice de correlação de Pearson.

Significativo quando  $p < 0,05$ .

Observou-se correlação entre os pixels dos rins de cães pertencentes ao grupo 2, nos parâmetros de VS com a medular do rim esquerdo na primeira avaliação e cortical da segunda avaliação. Resultado semelhante foi observado na VD com correlação entre cortical e medular da segunda avaliação do rim esquerdo (Tabela 5).

TABELA 5 - Correlação entre os valores de pixels dos rins D (direito) e E (esquerdo) com os valores de VS, VD e IR em cães POSITIVOS e não tratados para *Leishmania sp.*

GRUPO	RIM	AVALIAÇÃO	ZONA	PARÂMETROS		
				VS	VD	IR
POSITIVOS	D	1 <sup>a</sup>	CORTICAL	0,006 (0,98)	0,24 (0,46)	-0,48 (0,11)
			MEDULAR	-0,22 (0,47)	-0,01 (0,96)	-0,47 (0,12)
		2 <sup>a</sup>	CORTICAL	-0,02 (0,93)	-0,09 (0,79)	-0,17 (0,59)
			MEDULAR	-0,32 (0,30)	-0,37 (0,22)	-0,21 (0,51)
	E	1 <sup>a</sup>	CORTICAL	-0,51 (0,08)	-0,46 (0,13)	0,06 (0,85)
			MEDULAR	-0,67 (0,02)	-0,52 (0,08)	0,03 (0,93)
		2 <sup>a</sup>	CORTICAL	0,59 (0,04)	0,64 (0,02)	-0,07 (0,81)
			MEDULAR	0,27 (0,4)	0,60 (0,03)	0,09 (0,78)

Índice de correlação de Pearson.

Significativo quando  $p < 0,05$ .

Ao se correlacionar as variáveis do histograma de cães pertencentes ao grupo 2, com a pressão arterial sistêmica, RPCU, creatinina e uréia, observou-se uma forte correlação entre os pixels de cortical e medular da primeira avaliação do rim direito com a creatinina. Uma correlação fraca entre os pixels de cortical e medular da primeira avaliação do rim esquerdo com a creatinina e entre a cortical do rim esquerdo na primeira avaliação com a pressão (Tabela 6).

TABELA 6 - Correlação entre os valores de pixels dos rins D (direito) e E (esquerdo) com os valores de PRESSÃO (P), RPCU, CREATININA (C), UREIA (U) e DENSIDADE (DENS) em cães POSITIVOS não tratados (NEG) para *Leishmania sp.*

GRUPO	RIM	AVAL	ZONA	PARÂMETROS				
				P	RPCU	C	U	DENS
POSITIVO	D	1 <sup>a</sup>	CORT	0,45 (0,14)	0,24 (0,45)	0,83 (0,0007)	0,45 (0,14)	0,15 (0,65)
			MED	0,49 (0,09)	0,18 (0,59)	0,92 ( $<0,001$ )	0,44 (0,15)	0,27 (0,40)
		2 <sup>a</sup>	CORT	-0,28 (0,36)	-0,11 (0,73)	0,28 (0,38)	0,08 (0,78)	-0,11 (0,72)
			MED	-0,15 (0,63)	-0,30 (0,33)	0,20 (0,52)	-0,09 (0,76)	-0,1 (0,77)
	E	1 <sup>a</sup>	CORT	0,31 (0,32)	0,27 (0,40)	0,63 (0,02)	0,34 (0,28)	0,28 (0,37)
			MED	0,14 (0,66)	0,40 (0,19)	0,65 (0,02)	0,54 (0,07)	0,11 (0,73)
		2 <sup>a</sup>	CORT	-0,60 (0,03)	-0,13 (0,68)	0,19 (0,53)	0,03 (0,91)	-0,1 (0,75)
			MED	-0,43 (0,16)	-0,06 (0,85)	0,36 (0,26)	0,14 (0,66)	-0,36 (0,25)

Índice de correlação de Pearson.

Significativo quando  $p < 0,05$ .

Quando nos referimos aos indivíduos pertencentes ao grupo 3, observou-se baixa correlação entre as variáveis do histograma da cortical do rim esquerdo na primeira avaliação com o índice de resitividade e uma fraca correlação entre o histograma da cortical do rim direito na primeira avaliação com a pressão e a medular do rim esquerdo na primeira

avaliação com RPCU. Não apresentando correlação entre as demais variáveis dopplervolumétricas, pressão, RPCU, Cr, U e histograma renal de indivíduos do grupo 3.

As correlações observadas entre histograma renal com o índice de resistividade, velocidade sistólica, diastólica, creatinina e pressão podem ser associados a variantes de parâmetros renais que se alteram juntamente com características da doença renal. Observou-se que a cortical renal se apresentou mais ecogênica que a medular, indicando que o histograma renal pode ajudar na indicação de exames complementares e estadiamento renal do paciente, como forma de avaliação menos subjetiva que a visão humana e interpretação individual.

Os presentes resultados se assemelham aos observados por Castiglioni et al. (2018), que ao realizarem histograma renal, observaram que a cortical renal é mais ecogênica que a medular. No entanto, rins contralaterais com ecogenicidade diferente, podem ser histologicamente semelhantes, sendo a localização anatômica um fator determinante (SMITH-LEVITIN, ET AL. 1997; MANLEY & O'NEILL, 2001; GHOSAL, ET AL. 2014).

Uma biópsia renal pode ser realizada para uma avaliação histológica e diagnóstico definitivo, no entanto, é um método invasivo e de pouca utilização. O histograma aumenta a precisão entre a aparência ultrassonográfica normal, anormal e não é invasivo (ROBINSON, et al., 1986; CHI, et al., 2006). Podendo ser uma avaliação seriada mais segura e adequada para monitorar a progressão de doenças e eficácia no tratamento (NEWELL, et al., 1998). Seu uso já vem sendo recomendado para o diagnóstico de nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeos, possuindo maior sensibilidade que a avaliação visual do ultrassonografista, durante os estágios iniciais da doença (RIVERS, et al., 1996).

A cortical renal é preenchida por quantidade abundante de vacúolos de gordura, que pode afetar a ecogenicidade renal (YEAGER & ANDERSON, 1989). Ressaltando a importância de comparação com os dados quantitativos para determinação de alterações. Os resultados do presente estudo podem ser utilizados para uma avaliação quantitativa renal de cães com leishmaniose e durante o uso do milteforan, determinando quantitativamente a ecogenicidade. Destacando-se a importância de um método não invasivo para monitorar a progressão de alterações renais.

## 6. CONCLUSÃO

- Não houve diferença entre os parâmetros ultrassonográficos e bioquímicos renais de cães após o tratamento com miltefosina.
- Os cães positivos para *Leishmania sp.* apresentaram como alteração ultrassonográfica a esplenomegalia e pontos de mineralização renal.
- Não houve alteração nos parâmetros do mapeamento Doppler pulsado das artérias renais após o tratamento com miltefosina.
- Observou-se hipovascularização dos pequenos vasos intrarenais de cães positivos para *Leishmania sp.* com o uso do Doppler colorido.
- Os parâmetros de avaliação urinária não sofreram influência do uso da miltefosina.
- A pressão arterial dos cães positivos para *Leishmania sp.* foi superior aos cães negativos e não sofreu influência da miltefosina.
- Com o histograma renal, observou-se correlação entre o índice de resistividade, cortical medular renal e creatinina, demonstrando que são variáveis dependentes.
- A ultrassonografia modo B pode detectar alterações renais progressivas e a ultrassonografia Doppler permite identificar alterações do aumento do IR das artérias renais em cães com leishmaniose. Mesmo com algumas alterações ultrassonográficas e hemodinâmicas, os valores de ureia e creatinina se apresentaram dentro da normalidade para a espécie, demonstrando a importância do exame ultrassonográfico para diagnóstico precoce de nefropatias. O histograma renal pode servir de subsídio para a avaliação quantitativa em imagens ultrassonográficas, podendo determinar a ecogenicidade e alterações iniciais. Contribuindo para a avaliação da integridade renal e estadiamento da doença por um método não invasivo para determinar a progressão da alteração.

## REFERÊNCIAS

- ABBIATI, T.C.; FREITAS, D.M.; ALVES, L.C.; ET AL. Leishmaniose visceral canina: Relato de caso. **Pubvet**, v.13, n.4, a307, p.1-8, Abr. 2019.
- ACIERNO, M.J.; LABATO, M.A. Hypertension in dogs and cats. **Comp. Cont. Edu.**, v.26, n.4, p.336-345, 2004.
- ACIERNO, M. J.; LABATO, A. Hypertension in renal disease: diagnosis and treatment. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**. Baton Rouge, 20(3): 23-30, 2005.
- ACIERNO MJ, BROWN S, COLEMAN AE, ET AL. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **J Vet Intern Med**. 1–20. 2018;
- AGUT, A.; SOLER, M.; M. DEL PALACIO, M.J.F. Changes in Renal Resistive Index Values in Healthy Puppies during the First Months of Life. **Animals**, 10, 1338, 2020. doi:10.3390/ani10081338
- ALEMAYEHU B, ALEMAYEHU M. Leishmaniasis: A review on parasite, vector and reservoir host. **Health Science Journal**. 11(4):1-6, 2017.
- ALEXANDRE-PIRES, G.; DE BRITO, M. T. V.; ALGUERÓ, C.; MARTINS, C.; RODRIGUES, O. R.; DA FONSECA, I. P.; SANTOS-GOMES, G. Canine leishmaniasis. Immunophenotypic profile of leukocytes in different compartments of symptomatic, asymptomatic and treated dogs. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.137, n.3, p. 275-83, 2010.
- ALVAR J., MOLINA R., SAN ANDRÉS M., TESOURO M., NIETO J., VITUTIA M., GONZÁLEZ F., SAN ANDRÉS M.D., BOGGIO J. & RODRÍGUEZ F. Canine leishmaniasis: clinical, parasitological and entomological follow-up after chemotherapy. **Ann. Trop. Med. Parasitol**. V. 88, p.371-378, 1994.
- ALVARENGA, D. G. et al. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 43, n. 2, p. 194-197, 2010.
- AMUSATEGUI, I. et al. Distribution and relationships between clinical and biopathological parameters in Canine Leishmaniasis. **European Journal of Epidemiology**, v. 18, n. 2, p. 147-156, 2003.
- ANDRADE, G. B.; BARRETO, W. T. G.; SANTOS, L. L.; RIBEIRO, L. R. R.; MACEDO, G. C.; SOUSA, K. C. M.; ANDRE, M. R.; MACHADO, R. Z.; HERRERA, H. M. Pathology of dogs in Campo Grande, MS, Brazil naturally co-infected with *Leishmania infantum* and *Ehrlichia canis*. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**. v.23, n.4, p.509-515, 2014.
- BALTAZAR PI, MOURA LS, PESSOA GT, ET AL. Comparative B-mode and Doppler renal ultrasonography with histopathological findings in dogs positive for

canine visceral leishmaniasis. **Microscopy research and technique**. 79:637-345, 2016.

BANETH, G.; KOUTINAS, A.F.; SOLANO-GALLEGO, L.; BOURDEAU, P.; FERRER, L. Canine leishmaniosis – new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one. **Trends in Parasitology**, v.24, n.7, p.324-329, 2008.

BANETH, G.; SOLANO-GALLEGO, L. Canine leishmaniosis, In: GREENE, C. E. **Infectious diseases of the dog and cat**. 4.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.

BARR, F.J.; PETTESON, M.W.; LUCKE, V.M.; GIBBS, C. Hipercalcemic nephropathy in three dogs: sonographi appearance. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v.30, p.169-173, 1989.

BARR FJ, HOLT PE, GIBBS C. Ultrasonographic measurement of normal renal paramenters. **Journal of Small Practice**. v. 31. p. 180-184, 1990.

BARRETO M., TEIXEIRA M.G., BASTOS F., XIMENES R.A.A., BARATA R.B. & RODRIGUES L.C. Sucessos e fracassos no controle das doenças infecciosas no Brasil: o contexto social e ambiental, políticas, intervenções e necessidades de pesquisa. **Lancet**: p. 47-60. 2011.

BEEVERS, G.; LIP, G, Y H; O'BRIEN, EOIN. ABC of hypertension The pathophysiology of hypertension. **British Medical Journal**. Reino Unido, p. 912-916. 14 abr. 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1120075/pdf/912.pdf>>. Acesso em: 02 fev. 2022.

BILLER, D.S.; BRADLEY, G.A.; PARTINGTON, B.P. Renal medullary rim sign: ultrasonographic evidence of renal disease. **Veterinary Radiology Ultrasound**, v.33, n.5, p. 286-290, 1992.

BIRCHARD, S. J; SHERDING, R.G. Manual Saunders Clínica de Pequenos Animais. 3a ed. São Paulo: Ed. Roca, 2008 (p 888 – 894).

BIGÉ, N.; LÉVY, P. P.; CALLARD, P.; FAINTUCH, J. M.; CHIGOT, V.; JOUSSELIN, V.; BOFFA, J. J. I. Renal arterial resistive index is associated with severe histological changes and poor renal outcome during chronic kidney disease. **BMC nephrology**, v. 13, n. 1, p. 1, 2012.

BONFANTI, U.; ZATELLI, A. Evaluation of proteinuria in leishmaniotic patient. In: INTERNATIONAL CONGRESS ON CANINE LEISHMANIASIS. Nápoles. Abstract book of the International congress on canine leishmaniasis, Nápoles: [s.n.], p.13-18, 2004.

BODEY, A.R.; MICHELL, A.R.; BOVEEE, K.C. et al. Comparison of direct and indirect (oscillometric) measurement of arterial pressure in conscious dogs. **Res. Vet. Sci.**, v.61, p.17-21, 1996.

BRAGA, E.T.; LEITE, J.H.; ROSA, F.A.; TIVELLI, P.; ARAÚLO, A.M.; ALMEIDA, B.F.M.; FERRARI, H.F.; CIARLINI, P.C.; MACHADO, G.F.; MARCONDES, M.

Hypertension and its correlation with renal lesions in dogs with leishmaniosis. **Revista Brasileira de Parasitologia**, v.24, n.1, p.45-51, 2015.

BRAGATO, N.; BORGES, N. C.; FIORAVANTI, M. C. S. B-mode and Doppler ultrasound of chronic kidney disease in dogs and cats. **Veterinary Research Communications**, v. 41, n. 4, p. 307-315, 2017.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. 120 p. Acesso em: 30 de janeiro de 2021. Disponível em:

[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_controle\\_leishmaniose\\_visceral.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral.pdf)

BRASIL. Guia de orientação para vigilância de leishmaniose visceral canina (LVC). Santa Catarina, 2015. 24p.

BRASILEISH. Diretrizes para o diagnóstico, estadiamento, tratamento e prevenção da leishmaniose canina. Diretrizes. Belo Horizonte: Brasileish; 2018. Disponível em: <https://www.brasileish.com.br/diretrizes.html>

BIRCHARD, S. J; SHERDING, R.G. Manual Saunders Clínica de Pequenos Animais. 3a ed. São Paulo: Ed. Roca (p 888 – 894). 2008.

BRITES MG. **Trombocitopenia imunomediada em cães: revisão bibliográfica e relato de casos** [monografia] [Internet]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2007. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/13361>

BROWN, S.; FINCO, D.; NAVAR, L. et al. Impaired renal autoregulatory ability in dogs with reduced renal mass. **J. Am. Soc. Nephrol.** v.5, p.1768, 1995.

BROWN SA. Diagnosis an management of chronic renal failure in dogs. In: Urinary tract disease in dogs and cats. British Small Animal Veterinary Association Conference. Waltham USA, p.18–23. 1998.

BROWN, S.A.; HENIK, R.A. Hipertensão Sistêmica. In: TILLEY, L.P.; GOODWIN, J.K. Manual de Cardiologia para Cães e Gatos. São Paulo: Editora Rocca, 3ed., 2002. p.313-319.

BROWN, S.; ATKINS, C.; BAGLEY, R.; CARR, A.; COWGILL, L.; DAVIDSON, M.; LITTMAN, M. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 3, p. 542-558, 2007.

BROWN S. Introduction from the international renal interest society. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, p. 1939-1676, 2013

CABRAL, R.R. et al. Valores da pressão arterial em cães pelos métodos oscilométrico e Doppler vascular. **Arg. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.62, n.1, p.64-71, 2010.

CALDART, E.T.; FREIRE, R.L.; FERREIRA, F.P.; RUFFOLO, B.B.; SBEGHEN, M.R.; MAREZE, M.; GARCIA, J.L.; MITSUKA-BREGANÓ, R.; NAVARRO, I.T. Leishmania in synanthropic rodents (*Rattus rattus*): new evidence for the urbanization of *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, Jaboticabal, v.26, n.1, p.17-27, 2017.

CAREY, R. M.; SIRAGY, H. M. Newly recognized components of the rennin-angiotensin system: Potential roles in cardiovascular and renal regulation. **Endocrine Reviews**, Indonesia, v. 24, n. 3, p. 261-271, 2003.

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.

CASTIGLIONI, MCR; VETTORATO, M.C.; FOGAÇA, J.L.; PUOLI FILHO, J.N.P.; MACHADO, V.M.V. QUANTITATIVE ULTRASOUND OF KIDNEYS, LIVER, AND SPLEEN: A COMPARISON BETWEEN MULES AND HORSES. **JOURNAL OF EQUINE VETERINARY SCIENCE**. 70, 71-75, 2018.

CASTRO, M. C. N. Prolongando a vida do paciente com doença renal crônica. **Revista Clínica Veterinária**. São Paulo, ano 20 n.58, p. 50 – 56, set/out 2005.

CHETBOUL, V.; DASTE, T.; GOUNI, V.; CONCORDET, D.; TREHIOU-SECHI, E.; SERRES, F.; POUCHELON, J.L.; GERMAIN, C.A.; LAYSSOL-LAMOUR, C.; LEFEBVRE, H.P. Renal resistive index in 55 dogs with degenerative mitral valve disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.26, n.1, p.101-108, 2011.

CHEW, D.J.; DIBARTOLA, S.P.; SCHENCK, P.A.; Urinálise. In: Urologia e nefrologia do cão e do gato. Rio de Janeiro: Elsevier, cap. 1, p. 1-31, 2011.

CHI, T.; FELDSTEIN, V.A.; NGUYEN, H.T. Increased echogenicity as a predictor of poor renal function in children with grade 3 to 4 hydronephrosis. **J Urol**, 175, 1898–1901, 2006.

CIARAMELLA, P.; OLIVA, G.; DE LUNA, R.; GRADONI, L.; AMBROSIO, R.; CORTESE, L.; SADONE, A.; PERSECHINO, A. A retrospective clinical study of canine leishmaniasis in 150 dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. **Veterinary Record**. v. 141, p. 539 - 543, 1997.

CIARAMELLA, P. CORONA, M. Canine leishmaniasis: therapeutic aspects. **Compendium**, 25, 370-375, 2003.

CIARAMELLA, P.; PELAGALLI, A.; CORTESE, L.; PERO, M. E.; CORONA, M.; LOMBARDI, P.; AVALLONE, L.; PERSECHINO, A. Altered platelet aggregation and coagulation disorders related to clinical findings in 30 dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. **The Veterinary Journal**, v. 169, n. 3, p. 465-467, 2005.

CORTADELLAS, O. Manual de Nefrologia e Urologia Clínica Canina e Felina. MedVet Ltda, São Paulo, p. 246, 2012.

CORTESE, L.; TERRAZZANO, G.; PIANTEDOSI, D.; SICA, M.; PRISCO, M.; RUGGIERO, G.; CIARAMELLA, P. Prevalence of anti-platelet antibodies in dogs naturally co-infected by *Leishmania infantum* and *Ehrlichia canis*. **The Veterinary Journal**, v.188, p.118-121, 2011.

COSTA, F.A.; GOTO, H.; SALDANHA, L.C.; SILVA, S.M.; SINHORINI, I.L.; SILVA, T.C.; GUERRA, J.L.: Histopathologic patterns of nephropathy in naturally acquired canine visceral leishmaniasis. **Veterinary Pathology**, v.40, n. 6, p. 677-684, 2003.

COSTA-VAL, A.P. Tratamento da Leishmaniose Visceral canina com antimonial pentavalente encapsulado em lipossomas. 125p. Tese (Doutorado em Ciência Animal) - Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. 2004.

COSTA, C. H. N. How effective is dog culling in controlling zoonotic visceral leishmaniasis? A critical evaluation of the science, politics and ethics behind this public health policy. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 44, n. 2, p. 232-242, 2011.

COSTA, K. Insuficiência renal e cardíaca em bovino (abordagem semiológica e relato de caso) AREIA-PB 2018.

DADALTO, CARMEL REZENDE. Aspectos doppler e elastográficos renal e esplênicos na leishmaniose visceral canina. Botucatu, 2020. Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. 2020.

DANTAS-TORRES F. The role of dogs as reservoirs of *Leishmania* parasites, with emphasis on *Leishmania (Leishmania) infantum* and *Leishmania (Viannia) braziliensis*. **Vet. Parasitol.** v. 149, p. 139-146, 2007.

DA COSTA-VAL, A.P.; CAVALCANTI, R.R.; DE FIGUEIREDO GONTIJO, N.; MICHALICK, M.S.; ALEXANDER, B.; WILLIAMS, P.; MELO, M.N. Canine visceral leishmaniasis: relationships between clinical status, humoral immune response, haematology and *Lutzomyia (Lutzomyia) longipalpis* infectivity. **Veterinary Journal**, v.174, n.3, p.636-43, 2007.

DA SILVA S.M., AMORIM I.F., RIBEIRO R.R., AZEVEDO E.G., DEMICHELI C., MELO M.N., TAFURI W.L., GONTIJO N.F., MICHALICK M.S. & FRÉZARD F. Efficacy of combined therapy with liposome-encapsulated meglumine antimoniate and allopurinol in treatment of canine visceral leishmaniasis. **Antimicrob. Agents Chemother.** v. 56, p. 2858-2867, 2012.

De LAHUNTA, E. The Urogenital System. In: EVAN, A; de LAHUNTA, E. Miller’s Anatomy of the Dog. 4 ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2013, p.361-374.

DIAS, E. L.; BATISTA, Z.S.; GUERRA, R.M.S.N.C.; CALABRESE, K.S.; LIMA, T.B.; ABREU-SILVA, A.L. Canine Visceral Leishmaniasis (Cvl): seroprevalence, clinical, hematological and biochemical findings of dogs naturally infected in na endemic

area of São José de Ribamar municipality, Maranhão State, Brazil, **Ciência Animal Brasileira**, Goiânia, v.9, n. 3, p. 740-745, 2008.

DiBARTOLA, S. P.; WESTROPP, J. L. Manifestações Clínicas das Doenças do Trato Urinário. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Medicina Interna de Pequenos Animais. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier. p.629-652, 2015.

DIETZE, R.; BARROS, G.B.; TEIXEIRA, L.; HARRIS, J.; MICHELSON, K.; FALQUETO, A.; COREY, R. Effect of eliminating seropositive canines on the transmission of visceral leishmaniasis in Brazil. **Clinical Infectious Diseases**, v.25, p.1240–1242, 2007.

DILEK, Ö.G.; ERDEN, H.; TURAN, E.; DIMITROV, R.; STAMATOVA-YOVICHEVA, K.; KARAKURUM, E. The qualitative and quantitative assessment of the renal cortex of the clinically healthy rabbits. **Ankara Univ Vet Fak Derg**, 67, 381-386, 2020.

ELLENPORT CR. Aparelho urogenital do carnívoro. In: ROSENBAU, CE, GHOSHAL NG, HILLMANN D, GETTY R. Anatomia dos animais domésticos. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, v. 2, p. 1481-93, 1986.

ETTINGER SJ, FELDMAN EC. Tratado de Medicina Interna Veterinária. Los Angeles, Califórnia, Vol 3, p.2394-428, 1998.

ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. Textbook of veterinary internal medicine. St. Louis: Saunders Elsevier, 2010, p. 1990-2021.

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.

FEENEY DA, ANDERSON KL, ZIEGLER LE, ET AL. Statistical relevance of ultrasonographic criteria in the assessment of diffuse liver disease in dogs and cats. **Am J Vet Res**; v. 69, p. 212-221, 2008.

FEITOSA, M.M.; IKEDA, F.A.; LUVIZOTTO, M.C.R.; PERRI, S.H.V. Aspectos clínicos de cães com leishmaniose visceral no município de Araçatuba São Paulo (Brasil). **Clínica Veterinária**, ano V, n.28, p.36-44, 2000.

FERRER, L. Clinical aspects of canine leishmaniasis. In: PROCEEDINGS OF THE INTERNATIONAL CANINE LEISHMANIASIS FORUM. Barcelona, Spain. Canine Leishmaniasis: an update. Wiesbaden: Hoeschst Roussel Vet. p.6, 1999.

FIGHERA, R. A. Causas de morte e razões para eutanásia em cães. 2008. 171 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2008.

FONSECA JÚNIOR JD. Casuísticas de cães atendidos com leishmaniose no hospital veterinário do centro universitário luterano de palmas durante o período de agosto a dezembro de 2018 (Trabalho de conclusão de curso). Palmas: Centro Universitário Luterano de Palmas; 2019.

FONTES, S.D.; SILVA, A.S.A. Leishmaniose visceral canina. **Anais III SIMPAC**.Viçosa- MG, v.3, n.1, p.285-290, 2011.

GALLEGO LS, KOUTINAS A, MIRO G, ET AL. Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and preventions of canine leishmanosis. **Veterinary Parasitology**.165:1-18, 2009.

GAO, J.; NG, A.; SHIH, G.; GOLDSTEIN, M.; KAPUR, S.; WANG, J.; MIN, R.J. Intrarenal color Doppler ultrasonography: a window to vascular complications of renal transplants. **Journal Ultrasound Medicine**, v.26, p.1403-1418, 2007.

GENARO, O. Leishmaniose visceral canina experimental.1993. 202p. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG. 1993.

GHOSHAL G, OELZE ML, O'BRIEN JR WD. CHAPTER 2: Quantitative ultrasound history and success. IN: MAMOU J, OELZE ML. (EDS.). Quantitative ultrasound in soft tissues, **NEW YORK: SPRINGER**; 2014. P. 21-42.

GODOY K.C.S., BRAZ P.H., ASSIS A.R., ANTUNES T.R., GOMES D.C. & SOUZA A.I. Avaliação dos indicadores de lesão miocárdica em cães com leishmaniose visceral. Arq. **Bras. Med. Vet. Zootec**. V. 68(2), p. 313-320, 2016.

GONZÁLEZ, F.H.D.; SILVA, S.C. Patologia clínica veterinária: texto introdutório. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008. Acesso em 30 de janeiro 2022. Cap. 6, p. 178-181. Disponível em <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/148180/001000745.pdf?sequence=1>

GRADONI L., MAROLI M., GRAMICCIA M. & MANCIANTI F. Leishmania infantum infection rates in Phlebotomus perniciosus fed on naturally infected dogs under antimonial treatment. **Med Vet Entomol**. V. 1, p. 339-342, 1987.

GRAUER GF. Urinary tract disorders, In R.W. NELSON & C.G. COUTO, Small Animal Internal Medicine (4th edition). St. Louis: Elsevier Mosby, 2009.

GRAUER, G. F. Proteinúria: Measurement and Interpretation. **Topics in Companion Animal Medicine** v.26 n. 3 p. 121 127, 2011

GREEN RW. Kidneys. In: \_\_\_\_\_. Small Animal Ultrasound, Philadelphia, Ed. Lippincott – Raven. p. 197-210, 1996.

GREENE, Craig E. Infectious Diseases of the Dog and Cat-E-Book. Elsevier Health Sciences, 2013.

GOMES, Y.M.; CAVALCANTI, M.P.; LIRA, R.A.; ABATH, F.G. ALVES, L.C. Diagnosis of canine visceral leishmaniasis: biotechnological advances. **The Veterinary Journal**, v.175, n.1, p.45-52, 2008.

GRANATA, A.; FIORINI, F.; ANDRULLI, S.; LOGIAS, F.; GALLIENI, M.; ROMANO, G.; SICUREZZA, E. FIORE, C.E. Doppler ultrasound and renal artery stenosis: na overview. **Journal of Ultrasound**, v.12, p.133-143, 2009.

GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, p. 338-349, 2004.

HALL JA, MACLEAY J, YERRAMILLI M, et al., Positive impact of nutritional interventions on serum symmetric dimethylarginine and creatinine concentrations in client owned geriatric dogs. **Journal Plos One**. 11(4):1-16. 2016.

HARHAY MO, OLLIARO PL, COSTA DL, COSTA CH. Urban parasitology: visceral leishmaniasis in Brazil. **Trends Parasitol**. V. 27(9), p. 403-9, 2011.

HARLEY, LEYENDA; CATHY LANGSTON. Proteinúria in Dogs and Cats. **The Canadian Veterinary Journal**. V.53, n.6, p. 631–638. 2012

HONSE, C.O.; FIGUEIREDO, F.B.; ALENCAR, N.X.; MADEIRA, M.F.; GREMIÃO, I.D.F.; SCHUBACH, T.M.P. Disseminated intravascular coagulation in a dog naturally infected by *Leishmania* (*Leishmania*) *chagasi* from Rio de Janeiro – Brazil. **BCM Veterinary Research**, v.9, n.43, p.1-5, 2013.

HÜTTIG A. Urine collection in dogs and cats. IRIS (International Renal Interest Society), 2013. Acesso em 25 de fevereiro de 2022. Disponível em <http://www.iris-kidney.com/education/urine-collection.html>

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY (IRIS). IRIS Guidelines (online). 2015. Acesso em 25 de fevereiro de 2022. Disponível em: <http://www.iris-kidney.com/guidelines/>.

IRIS. Staging of CKD, 2019. Acesso em. 10 jan. 2022. Disponível em [http://www.iriskidney.com/guidelines/en/staging\\_ckd.shtml](http://www.iriskidney.com/guidelines/en/staging_ckd.shtml).

JACOB, F. et al. Association between initial systolic blood pressure and risk of developing a uremic crisis or of dying in dogs with chronic renal failure. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Minnesota, v. 222, n. 3, p. 322-329, 2003.

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.

JANTHUR M, LUERSSSEN D. Abdominal and pelvic cavity. In: NAUTRUP, C.P., TOBIAS, R. An. Atlas and Textbook of Diagnostic Ultrasonography of the Dog and Cat, Hannover, Ed. Manson Publishing. p. 210-227, 1998.

JEPSON RE, ELLIOTT J, BRODBELT D, SYME HM. Effect of control of systolic blood pressure on survival in cats with systemic hypertension. **J Vet Intern Med**. 21:402-409, 2007.

JEPSON, R.E.; SYME, H.M.; VALLANCE, C.; ELLIOTT, J. Plasma asymmetric dimethylarginine symmetric dimethylarginine, l-arginine, and nitrite/ nitrate

concentrations in cats with chronic kidney disease and hypertension. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v.22, n.2, p.317-324, 2008.

JEPSON R. E. Feline systemic hypertension: Classification and pathogenesis. *J Feline Med Surg*, 13, 25-34, 2011.

JERICÓ, M. M., KOGIKA, M. M., ANDRADE, J. P. N. Doença renal crônica. \_\_\_\_\_ In: Tratado de medicina interna de cães e gatos. 1 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015.

Junqueira LC, Carneiro J. Aparelho urinário. \_\_\_\_\_ In: Histologia básica. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 315-331, 1999.

KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. Clinical biochemistry of domestic animals. Philadelphia: Elsevier Saunders. p. 879-895, 2008.

KIRAL, F.K.; SEYREK, K.; PASA, S. Some Haematological, Biochemical and Electrophoretic Findings in Dogs with Visceral Leishmaniasis. **Revue Médecine Vétérinaire**, v.155, n.4, p.226-229, 2004.

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.

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.

KÖNIG HE, LIEBICH HG. Anatomia dos Animais Domésticos. 4ª Edição, p.411-420, Porto Alegre: Artmed, 2011.

KRÜGER, B. C.; FERREIRA, A. L. M.; SILVA, G. E.; et al. Leishmaniose visceral canina – relato de caso. **Enciclopédia biosfera**, Centro Científico Conhecer – Jandaia-GO, v.18 n.35; p. 127, 2021.

LAINSON, R. Espécies neotropicais de Leishmania: uma breve revisão histórica sobre sua descoberta, ecologia e taxonomia. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v.1, n.2, p.13-32, 2010.

LAMB, C. R.; DIRRIG, H.; CORTELLINI, S. Comparison of ultrasonographic findings in cats with and without azotaemia. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, p. 1098612X17736657, 2017.

LEITE, R.S.; SOUZA, N.A.; BARBOSA, A.D.; FERREIRA, A.L.C. ANDRADE A.S.R. Evaluation of conjunctival swab as a mass-screening tool for molecular diagnosis of canine visceral leishmaniasis. **Parasitology Research**. v. 144, n. 6, p. 2255-2262, 2015.

LEES, G.E.; BROWN, S.A.; ELLIOT, J.; GRAUER, G.F.; VADEN, S.L. Assessment and management of proteinúria in dogs and cats: 2004 ACVIM forum consensus statement (small animal) **Journal Veterinary of Internal Medicina**. n. 19, p. 377–385, 2005.

LENNON, E.M.; HANEL, R.M.; WALKER, J.M.; VADEN, S.L. Hypercoagulability in dogs with protein – losing nephropathy as assessed by thromboelastography. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v.27, p.462-468, 2013.

LISBOAJ. C. L.; URZULINH. A.; ARAUJOK. S.; SANTANAM. A.; BENTOS. G. R.; NOGUEIRAF. S. Acompanhamento clínico e laboratorial de cães parasitologicamente positivos para leishmaniose visceral submetidos à terapia com miltefosina associada ao alopurinol. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 16, n. 3, p. 79-80, 11 dez. 2018.

LITTMAN, M. P.; DAMINET, S.; GRAUER, G. F.; LEES, G. E.; DONGEN, A. M. Consensus recommendations for the diagnostic investigation of dogs with suspected glomerular disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. s1, 2013.

LOTÉRIO, MAYARA PEREIRA, 2018. Dopplerfluxometria na avaliação da doença renal em cães. – Viçosa, MG, 2018. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa. f. 52-64.

LOPES, S. T; BIONDO W.; SANTOS, P. Manual de Patologia Clínica Veterinária. 3a ed. Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria, 2007 (p 60 – 74).

LOPES, E.G.P.; MAGALHÃES, D.F.; SILVA, J.A.; HADDAD, J.P.A.; MOREIRA, E.C. Distribuição temporal e espacial da leishmaniose visceral em humanos e cães em Belo Horizonte - MG, 1993-2007. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.62, n.5, p.1062-1071, 2010.

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

MACHADO, M.M.; ROSA, A.C.F.; BARROS, N.D., et al. Doppler evaluation in portal hypertension. **Radiologia Brasileira**.V. 37, p.35-39, 2004.

MACHADO, LETICIA. Hipertensão arterial sistêmica secundária a endocrinopatias em cães. 2016. 56 f. Monografia (Especialização) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

MAGGIO F., DAVIDSON M. G.. The eye as a target organ. In B. EGNER, A. CARR, S. BROWN, Essential Facts of Blood Pressure in Dogs and Cats (3rd ed., pp. 112-120), 2003.

MAMPRIM, M.J., ASSIS, M.M.Q., MULLER, T.R., DOICHE, D.P., TAKAHIRA, R.K., RAHAL, S. C., DADALTO, C.R. Values of resistivity index of renal, interlobar, and arcuate arteries in healthy dogs of different age groups. **Vet Radiol Ultrasound**. p.26. 2018.

MANLEY JA, O'NEILL WC. How echogenic is echogenic and quantitative acoustics of renal cortex. **AM J KIDNEY DIS**. 2001; 37(4):706-11.

MARTÍN, C.M.; KOGIKA, M.M.; MIYASHIRO, S.I.; FONSECA-PINTO, A.C.B.C. Ultrassonografia modo B e Doppler na avaliação renal de cães submetidos à tomografia computadorizada. **Pesq. Vet. Bras.** 37(7):759-772, julho 2017.

MARZOCHI MC, SCHUBACH A. American cutaneous leishmaniasis in two cats from Rio de Janeiro, Brazil: first report of natural infection with *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis*. **Trans R Soc Trop Med Hyg.** v.98 (3), p. 165-167, 2004.

MATTOON JS, NYLAND TG. Small animal diagnostic ultrasound: Saunders, 2002.

MATTOS Jr, D.G.; PINHEIRO, J.M.; MENEZES, R.C.; COSTA, D.A. Aspectos clínicos e de laboratório de cães soropositivos para leishmaniose. **Arquivo Brasileiro de medicina Veterinária e Zootecnia**, v.56, n.1, p.119-122, 2004.

MEDEIROS, C.M.O.; MELO, A.G.C.; LIMA, A.K.F.; SILVA, I.N.G.; OLIVEIRA, L.C.; SILVA, M.C. Perfil hematológico de cães com leishmaniose visceral no município de Fortaleza, Ceará. **Ciência Animal**, v.18, n.1, p. 43-50, 2008.

MELO, M.N. Leishmaniose visceral no Brasil: desafios e perspectivas. **Revista Brasileira Parasitologia Veterinária**, v.7, n.3, p.338-349, 2004.

MELO, M. B.; VEADO, J. C. C.; SILVA, E. F.; MOREIRA, S. M.; PASSOS, L. M. F. Dopplerfluxometria das artérias renais: valores normais das velocidades sistólicas e diastólicas e do índice resistivo nas artérias renais principais. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.58, n.4, p.691-693, 2006.

MIRÓ G., GALVEZ R., FRAILE C., DESCALZO M.A. & MOLINA R. Infectivity to *Phlebotomus perniciosus* of dogs naturally parasitized with *Leishmania infantum* after different treatments. **Parasites Vectors.** V.4, p.52, 2011.

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.

MUCHA, C.J.; CAMACHO, A.A. Hipertensão arterial. In: BELERENIAN, G.C.; MUCHA, C.J.; CAMACHO, A.A. **Afeções Cardiovasculares em Pequenos Animais**. Interbook, São Caetano do Sul – SP, p. 212 – 217, 2003.

NABITY, M.B.; LEES, G.E.; BOGGESS, M.M.; YERRAMILLI, M.; OBARE, E.; YERRAMILLI, M. RAKITIN, A.; AGUIAR, J.; RELFORD, R. Symmetric Dimethylarginine assay validation, stability, and evaluation as a marker for the early detection of chronic kidney disease in dog. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.29,n.4, p.1036-1044, 2015.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Medicina interna de pequenos animais. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. 1084p

NERY G, BECERRA DRD, BORJA LS, MAGALHÃES-JUNIOR JT, SOUZA BMPS, FRANKE CR, et al. Avaliação da infectividade parasitária a *Lutzomyia longipalpis* por xenodiagnóstico em cães tratados para leishmaniose visceral naturalmente adquirida. **Pesqui Vet Bras.** 37(7):701-7. 2017. doi: 10.1590/S0100-736X2017000700009.

SM, SELCER BA, GIRARD E, ET AL. Correlations between ultrasonographic findings and specific hepatic diseases in cats: 72 cases (1985–1997). **J Am Vet Med Assoc**, 213, 94–98, 1998.

NIETO, C. G.; NAVARRETE, I.; HABELA, M. A.; SERRANO, F.; REDONDO, E. Pathological changes in kidneys of dogs with natural Leishmania infection. **Veterinary Parasitology**, v. 45, n. 1-2, p. 33-47, 1992.

NOVELLAS, R.; ESPADA, Y.; DE GOPEGUI, R. R. Doppler ultrasonographic estimation of renal and ocular resistive and pulsatility indices in normal dogs and cats. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 48, n. 1, p. 69-73, 2007.

NOGUEIRA, T.Q.; POGGIANI, S.S.C. Hipertensao sistêmica associada a doença renal crônica, revisão de literatura. **PUBVET**, Londrina, V. 7, N. 1, Ed. 224, Art. 1484, 2013.

SILVEIRA, N.S.D.; MENDES, E.M.; PEREIRA, M.L.; *et al.* Leishmaniose visceral em cães. **Acta Scientiae Veterinariae**. 49(Suppl 1): 610. 2021.

NYLAND, THOMAS G. et al. Ultrasound-guided biopsy. **Small Animal Diagnostic Ultrasound**, v. 2, p. 30-48, 2002.

NYLAND TG, FISCHER PE, DOVERSPIKE M, HORN OF JW, OLANDER HJ. Diagnosis urinary tract obstruction in dogs using duplex Doppler ultrasonography. **Vet. Radiol. Ultrasound**. v. 34, n. 5, p. 348-352, 2002.

NYLAND TG, MATTON JS, HERRSELL EJ, WISNER ER. Trato urinário. \_\_\_\_\_ In: Ultra-som diagnóstico em pequenos animais. 2 ed. São Paulo: Roca, p. 161-198, 2005.

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

OLIVEIRA, H.S. Avaliação ultrassonográfica hepática de cães naturalmente infectados com leishmanioses e visceral canina. Botucatu. 2015. 45p. Dissertação (Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu), Universidade Estadual Paulista, 2015.

OLIVEIRA, HUGO SALVADOR. Avaliação renal e esplênica por meio da ultrassonografia modo – B e Doppler de cães naturalmente infectados por leishmaniose visceral. Botucatu, 2018 Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

OSTROWSKA J, KIEŁBOWICZ Z, ZALESKA-DOROBISZ U, ATAMANIUK W, PIETSCH-FULBISZEWSKA A AND KINDA W. Resistive index (RI) obtained in renal interlobar arteries of normal dogs and cats by means of Doppler ultrasonography. **Pak Vet J**, 36(1): 45-48, 2016.

PAPADOGIANNAKIS, E.I.; KOUTINAS, A.F. Cutaneous immune mechanisms in canine leishmaniosis due to *Leishmania infantum*. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.163, n.3, p.94-102, 2015.

PALTRINIERI, S.; SOLANO-GALLEGO, L.; FONDATI, A.; LUBAS, G.; GRADONI, L.; CASTAGNO, M.; CROTTI, A.; MAROLI, M.; OLIVA, G.; ROURA, X.; ZATELLI, A.; ZINI, E. Guidelines for diagnosis and clinical classification of leishmaniasis in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.36, n.11, p.1184-1191, 2010.

PALTRINIERI, S., GRADONI, L., ROURA, X., ZATELLI, A., & ZINI, E. Laboratory tests for diagnosing and monitoring canine Leishmaniasis. **Veterinary Clinical Pathology**, 45, 552-578, 2016.

PARDO-MARIN, L.; MARTINEZ-SUBIELA, S.; PASTOR, J., et al. Evaluation of various biomarkers for kidney monitoring during canine leishmaniosis treatment. **BCM Veterinary Research**. 13(31):1-7, 2017.

PASSANTINO A., RUSSO M. & COLUCCIO P. Canine leishmaniosis and eutanásia in Italy: a critical legal-ethical analysis. **Revta Scient Technol**. V. 29, p. 537-548, 2010.

Penninck DG, Eisenberg HM, Teuscher EE, Vrinz A. Equine renal ultrasonography: normal and abnormal. **Vet Rad Ultrasound**. 27(3):81-4, 1986.

PENNINCK, D.; D'ANJOU, M.A. Rins e ureteres. In: D'ANJOU, M.A. Atlas de ultrassonografia de pequenos animais. 1.ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2011, p.337-362.

PENNINCK, D.; D'ANJOU, M.A. **Atlas of small animal ultrasonography**. 2a ed., John Wiley & Sons, 97p. 2013.

PIXEL, D. Fundamentos da ultrassonografia em ginecologia e obstetrícia. Campinas. 2016. Acesso em: 10 de fevereiro de 2022. Disponível em: <https://www.fcm.unicamp.br/drpixel/conteudo/fundamentos-da-ultrassonografia-emginecologia-e-obstetricia>

PLATINGA E, EVERTS H, KASTELEIN A, BEYNEN A. Retrospective study of the survival of cats with acquired chronic renal insufficiency offered different commercial diets. p. 157, 185–87. 2005. Acesso em: 10 de fevereiro de 2022. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15551624>.

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.

POLZIN D, OSBORNE C, O'BRIEN T. Moléstias dos rins e ureteres. In: ETTINGER EJ. Tratado de Medicina Interna Veterinária. São Paulo: Manole p. 2047–38, 1992.

POLZIN DJ et al. Chronic kidney disease. In: ETTINGER SJ, FELDMAN EC. Textbook of veterinary internal medicine. St. Louis: Elsevier Saunders. p.1756-1785, 2005.

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

PRANDO, A.; CASERTA, N. M. G. Estudos de Imagem em Urologia. In: NETO Jr., N. R.; D'ANCONA, C. A. L. D.; PALMA, P. C. R.; NEVES, P. A. Urologia Prática. 5 ed. São Paulo: Roca, p.35-40. 2008.

QUINNELL R.J. & COURTENAY O. Transmission, reservoir hosts and control of zoonotic visceral leishmaniasis. **Parasitology**. V.136, p. 1915-1934, 2009.

RADERMACHER, J.; ELLIS, S.; HALLER, H. Renal resistance index and progression of renal disease. **Hypertension**, v. 39, n. 2, p. 699-703, 2002.

RADERMACHER, J., et al. The renal arterial resistance 1 index and renal allograft survival. **New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 2, p. 115-124, 2003.

RANDALL, D; BURGGREN, W; FRENCH, K. Fisiologia Animal Mecanismos e adaptações. 4a ed. Rio de Janeiro: Ed: Guanabara, (p 546 – 553), 2000.

REBELO, J.F.P. Contribuição para o estudo da leishmaniose canina e a sua importância em saúde pública. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. Dissertação Faculdade de Medicina Veterinária. Lisboa, 2021.

REECE, W.O. Fisiologia dos animais domésticos. 12a ed. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara Koogan, 2006. (p 67 – 96; 175 a 183).

REECE, W. O. Anatomia e fisiologia dos animais domésticos. 3. ed. São Paulo: Roca, 2008. 468 p.

REEF VB. Equine diagnostic ultrasound. 1ST ED. PHILADENPHIA: SAUNDERS; 1998.

REINE NJ, LANGSTON CE. Urinalysis interpretation: how to squeeze out the maximum information from a small sample. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, Philadelphia. v. 20, n. 1, p. 2-10, 2005.

REIS, A.B.; MARTINS-FILHO, O.A.; TEIXEIRA-CARVALHO, A.; CARVALHO, M.G.; MAYRINK, W.; FRANÇA-SILVA, J.C.; GIUNCHETTI, R.C.; GENARO, O., CORREAOLIVEIRA, R. Parasite density and impaired biochemical / hematological status are associated with severe clinical aspects of canine visceral leishmaniasis. **Research in Veterinary Science**, v. 81, n. 1, p. 68-75, 2006.

REIS, A.B.; MARTINS-FILHO, O.A.; TEIXEIRA-CARVALHO A.; GIUNCHETTI, R.C.; CARNEIRO, C.M.; MAYRINK, W.; TAFURI, W.L.; CORRÊA-OLIVEIRA, R. Systemic and compartmentalized immune response in canine visceral

leishmaniasis. **Veterinary Immunology Immunopathology**, v.128, n.1-3, p.87-95, 2009.

RIBEIRO, J. M.; FLORÊNCIO, L. P. Bloqueio farmacológico do sistema reninaangiotensina- aldosterona: inibição da enzima de conversão e antagonismo do receptor AT1. **Revista Brasileira de Hipertensão**, Belo Horizonte, v. 7, n. 3, p.293-302, set. 2000.

RIBEIRO R.R., MOURA E.P., PIMENTEL V.M., SAMPAIO W.M., SILVA S.M., SCHETTINI D.A., ALVES C.F., MELO F.A., TAFURI W.L., DEMICHELI C., MELO M.N., FRÉZARD F. & MICHALICK M.S. Reduced tissue parasitic load and infectivity to sand flies in dogs naturally infected by *Leishmania (Leishmania) chagasi* following treatment with a liposome formulation of meglumine antimoniate. **Antimicrob. Agents Chemother.** v. 5, p. 2564-2572, 2008.

RIBEIRO, R.R.; DA SILVA, S.M.; FULGÊNCIO, G.O.; MICHALINCK, M.S.M.; FRÉZARD, F.J.G. Relationship between clinical and pathological signs and severity of canine leishmaniasis. **Revista Brasileira de Patologia**, v.22, n.3, p. 373-378, 2013.

REUSCH, C E.; SCHELLENBERG, S; WENGER, M. Endocrine hypertension in small animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 40, n. 2, p. 335-352, 2010.

RIGO, R.S.; CARVALHO, C.M.E.; HONER, M.R.; et al. Renal histopathological findings in dogs with visceral leishmaniasis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. 55 (2):113-6, 2013.

RIVERS BJ, WALTER PA, HOLM JC, ET AL. Gray-scale sonographic characterization of aminoglycoside-induced nephrotoxicosis in a canine model. **Invest radiol**, 31, 639–651, 1996.

RIVERS, B.J.; WALTER, P.A.; LETOURNEAU, J.G.; FINLAY, D.E.; RITENOUR, E.R.; KING, V.L. Duplex Doppler estimation of resistive index in arcuate arteries of sedated, normal female dogs: implications for use in the diagnosis of renal failure. **Journal American Animal Hospital Association**. v.33, n.1, p.69-76, 1997.

ROBINSON DE, GILL RW, KOSSOFF G. Quantitative sonography. **Ultrasound Med Biol**, 12, 555–565, 1986.

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

RUBIN, S.I., et al. Chronic renal failure and its management and nephrolithiasis. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**. v.27(6), p. 1331-1354. 1997.

SANTOS, R. A. S.; FERREIRA, A. J.; PINHEIRO, S. V. B. Papel dos principais componentes na gênese da hipertensão arterial: sistema renina-angiotensina. In: BRANDÃO, A. A.; AMODEO, C.; NOBRE, F. Hipertensão. 2º ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012, cap, 8, p. 61-70, 511p.

SANTOS S, RIBEIRO A, CONTI A. A MILTEFOSINA NO TRATAMENTO DE CÃES COM LEISHMANIOSE E SEUS EFEITOS HEMATOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS. **Original Article. J Business Techn.** ISSN 2526-4281 18(4): 174-207; 2020.

SERTICH PL, TURNER RM. **EQUINE DIAGNOSTIC ULTRASOUND.** 1ST ED. PHILADELPHIA: W.B. SAUNDERS COMPANY; 1998.

SIERRA, LILA K.; SAVINO, EMILY. Blood Pressure Monitoring from a Nursing Perspective: Part 1: overview of blood pressure monitoring. **Today's Veterinary Practice.** New York, p. 54-58. jan. 2015.

SILVA, F.S., et al. Patologia e patogênese da leishmaniose visceral canina. **Rev Trop Cienc Agrar Biol.** 1(1):20, 2007.

SILVA, V.C.; MAMPRIM, M.J.; VULCANO, L.C. Ultra-sonografia no diagnóstico das doenças renais em pequenos animais. **Veterinária e Zootecnia,** v.15, n.3, p.435-444, 2008.

SILVA, J. M.C.; SILVA, M.C.; MONTEIRO, C.L.B.; Aspectos clínicos, laboratoriais e ultrassonográficos de cães naturalmente infectados com *leishmania spp.* **Ciência Animal,** v.29, n.4, p.84-100, 2019.

SLOVIS N. CHAPTER 23: Ultrasonography of the liver, spleen, kidney, bladder, and peritoneal cavity. IN: KIDD J, LU KG, FRAZER ML. (EDS.). Atlas of equine ultrasonography. WEST SUSSEX: JOHN WILEY & SONS; 2014. P.409–27.

SMITH-LEVITIN M, BLICSTEIN I, ALBRECHT-SHACH AA, ET AL. Quantitative assessment of gray-level perception: observers' accuracy is dependent on density differences. **Ultrasound obstet gynecol.** 1997; 10(5):346-9.

SODRÉ, F. L., et al. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. **J Bras Patol Med Lab,** v. 43, n. 5, p. 329-337. 2007.

SOLANO-GALLEGO L.; KOUTINAS A.; MIRÓ G.; et al. Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis. **Veterinary Parasitology.** 165 (1-2):1-18, 2009.

SOLANO-GALLEGO, L.; MIRÓ, G.; KOUTINAS, A. *et al.* LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. **Parasitol. Vectors,** v.86, p.1-16, 2011.

SOUZA, M. H. L.; ELIAS, D. O. Fisiologia renal. In: Fundamentos da circulação extracorpórea. Rio de Janeiro: Centro Editorial Alfa Rio, 2 ed., p. 101-113. 2006.

SOUSA, T.C.; FRANCISCO, A.K.P.R.; SANTOS, B.S. Leishmaniose Canina em Brasília, DF: Uma Revisão da Literatura. **Tempus Actas de Saúde Coletiva,** Brasília, v.9, n.3, p.187– 202, 2015.

SPARKES, A.H., et al. Diagnosis and management of chronic renal failure in cats. In: Urinary tract disease in dogs and cats. **British Small Animal Veterinary Association Conference.** Waltham USA, Inc. p. 24–31, 1998.

STEPIEN R. L. Hypertension in cats and dogs. The 26 th Annual Waltham Diets, Symposium small animal cardiology. Ohio, USA [2002]. Acesso em 15 de janeiro de 2021. Disponível em <http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WALTHAMOSU2002&PID=2989>.

STEPIEN, R. L. Diagnostic blood pressure measurement. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. (Ed.). Textbook of Veterinary Medicine. 7. Ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2010. p. 398-402.

STOCKHAM SL, SCOTT MA. Urinary system. In: STOCKHAM S.L, SCOTT M.A., editors. Fundamentals of veterinary clinical pathology. Iowa: Blackwell Publishing; p. 415-94, 2008.

SVS/MS. Ministério da Saúde, 2017. Acesso em 10 de fevereiro de 2022. Disponível em: <http://saude.gov.br/saude-de-a-z/leishmaniose-visceral>

SYSTEMIC HYPERTENSION IN DOGS & CATS. New York, out. 2011. Acesso em 10 de fevereiro de 2022. Disponível em: <file:///C:/Users/joelm/Desktop/TCC/TCC HAS/systemic hypertension in dogs e cats.pdf>.

SZATMÁRI, V.; SÓTONYI, P.; VOROS, K. Normal duplex Doppler waveforms of major abdominal blood vessels in dogs: a review. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v.42, n.2, p.93-107, 2001.

TABANEZ P, RIBEIRO V. Estadiamento e tratamento da LVC [Internet]. Belo Horizonte: Brasileish; 2017. Acesso em 10 de fevereiro de 2022. Disponível em [https://www.brasileish.com.br/assets/files/brasileish18\\_12\\_2017.pdf](https://www.brasileish.com.br/assets/files/brasileish18_12_2017.pdf)

TATIBANA, L. S.; COSTA-VAL, A. P. Relação homem-animal de companhia e o papel do médico veterinário. **Revista Veterinária e Zootecnia**. v. 28, n. 1, p. 12-18, 2009.

TEIXEIRA, M.C.; STOBBE, N.S.; SCHMIDT, V.; LIMA, V.M.F.; TARTAROTTI, A.L.; RAMOS, R.R.; ARAÚJO, F.A.P. Soroepidemiologia de *Leishmania infantum* em cães de uma área com ocorrência de casos no município de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **Semina: Ciências Agrárias**, v.37, n.6, p.4077-4084, 2016.

TERRAZZANO, G.; CORTESE, L.; PIANTEDOSI, D.; ZAPPACOSTA, S.; DI LORIA, A.; SANTORO, D.; RUGGIERO, G.; CIARAMELLA, P. Presence of anti-platelet IgM and IgG antibodies in dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.110, p.331-337, 2006.

TORRENT E, PLANELLA M, ORDEIX L, PASTOR J, RODON J, SOLANO-GALLEGO L. Serum symmetric dimethylarginine as an early marker of excretory dysfunction in canine leishmaniosis (*L. infantum*) induced nephropathy. **Veterinary Medicine International**. 1-8. 2018.

VADEN, S. L.; ELLIOTT, J. Management of Proteinúria in Dogs and Cats with Chronic Kidney Disease. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 46, n. 6, p. 1115-1130, 2016.

- VERLANDER, J. W. Fisiologia e metabolismo gastrointestinal. In: KLEIN, B. G. Cunningham. **Tratado de fisiologia Veterinária**. São Paulo: Elsevier Brasil, 2014.
- VIDES, J.P.; MORAES, L.R.S. Tratamento da Leishmaniose visceral canina com miltefosina –relatos de casos. **Rev Educ Contin Med Vet Zootec CRMV-SP**. 16(3):80, 2018.
- VIEIRA, V.P.C.; FIGUEIREDO, N.M. Leishmaniose Visceral Canina: Breve revisão e relatos de casos. **Vet. e Zootec**. v28: 001-012. 2021.
- VISCHER, C., GROUSSON, D.; MÉDAILLE, C. Preliminary safety study of the combination therapy of miltefosine and allopurinol in dogs [abstract]. In Proceedings of the 32nd annual world congress of the World Small Animal Veterinary Association, Sydney, Australia, 19-23 August. 2007.
- VON-HENDY- WILLSON, V.E.; PRESSLER, B.M. An overview of glomerular filtration rate testing in dogs and cats. **The Veterinary Journal**, v.188, p.156-165, 2011.
- WALTER PA, JOHSTON GR, FEENEY DA, O'BRIEN TD. Applications of ultrasonography in the diagnosis of parenchymal kidney disease in cats: 24 cases. **JAVMA**. v. 192, n. 1, p. 92-98. 1998.
- WARE, W. A. Distúrbios do Trato Urinário. In: NELSON R. W.; COUTO C. G. Medicina Interna de Pequenos Animais. Rio de Janeiro: Elsevier. p.547-625, 2006.
- WERNECK, G.L. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 26, n.4, p.644-645, 2010.
- WERNECK, G.L. Controle da leishmaniose visceral no Brasil: o fim de um ciclo? **Caderno de Saúde Pública**, v.32, n.6, 2016.
- WHO- WORLD HEALTH ORGANIZATION/ PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. 2019. Acesso em 15 de janeiro de 2022. Disponível em: [https://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2019/en/](https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2019/en/)
- YAMATO, R.J. Utilização do controle arterial na prática clínica: palestra de Ronaldo Jun Yamato [out. 2010]. São Paulo: CONPAVEPA – **ANAIS**: Congresso Paulista de Clínicos Veterinários de Pequenos animais, 2010.
- YEAGER AE, ANDERSON WI. Study of association between histologic features and echogenicity of architecturally normal cat kidneys. **Am J Vet Res**. 50, 860-863, 1989.
- ZATELLI, A.; BORGARELLI, M.; SANTILLI, R.; BONFANTI, U.; NIGRISOLI, E.; ZANATTA, R.; TARDUCCI, A.; GUARRACI, A. Glomerular lesions in dogs infected with Leishmania organisms. **American Journal of Veterinary Research**, v.64, n.5, p.558-561, 2003.
- ZATZ, R.; SEGURO, A. C.; MALNIC, G. Bases Fisiológicas da Nefrologia. São Paulo: Atheneu, 2012. 394p.

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