

Priscila Fonte Boa Rabelo

**ENVOLVIMENTO DAS HEMOPARASITOSE E LEISHMANIOSE NAS
DOENÇAS RENAI DE CÃES PROVENIENTES DA REGIÃO
METROPOLITANA DE BELO HORIZONTE, MINAS GERAIS.**

Dissertação apresentada ao programa de Pós Graduação *Scripto Sensu* da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Única.

Orientador: Prof. Dr. Jonas Moraes Filho

São Paulo

2022

R114e Rabelo, Priscila Fonte Boa.

Envolvimento das hemoparasitoses e leishmaniose nas doenças renais de cães provenientes da região metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais / Priscila Fonte Boa Rabelo. — São Paulo, 2023.

103 p.: il., color.

Dissertação (Mestrado em Saúde Única) —
Universidade Santo Amaro, 2023.

Orientador: Prof. Me. Dr. Jonas Moraes Filho.

1. *Ehrlichia canis*. 2. Babesia. 3. *Leishmania infantum*. I. Moraes Filho, Jonas, orient. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.



Programa de Pós-graduação Stricto Sensu
Medicina Veterinária e Bem-Estar Animal - Mestrado
Ata de Defesa

Ao **décimo quarto dia do mês de dezembro do ano de dois mil e vinte e dois**, Presencial, conforme Regimento Geral e Regulamento de Pós-graduação da UNISA teve início às 14h00min, o exame de defesa intitulada: **“Envolvimento das hemoparasitoses e leishmaniose nas doenças renais de cães provenientes da região metropolitana de Belo Horizonte, Minas gerais”**. ” Do(a) mestrando(a) **Priscila Fontes Boa Rabelo**, regularmente matriculado(a) no programa de Mestrado em Medicina Veterinária e Bem-Estar Animal. Os requisitos exigidos foram cumpridos conforme registros constantes nos arquivos da Secretaria de Pós-graduação segundo encaminhamento da Prof. Doutor Rafael Garabet Agopian, Coordenador do Programa. Os trabalhos foram instalados pelo presidente da banca examinadora e orientador Prof. Doutor Jonas Moraes Filho, Doutor pela USP, Prof. Doutor Arlei Marcili, Doutor pela USP e Prof. Doutor Ryan Emiliano da Silva, Doutor USP. A banca examinadora, tendo decidido aceitar a pesquisa, passou à arguição do(a) aluno(a). Encerrados os trabalhos, deram o parecer final conforme consta a seguir:

Prof. Doutor Jonas Moraes Filho

Parecer: Aprovada Assinatura: 

Prof. Doutor Arlei Marcili

Parecer: Aprovada Assinatura: 

Prof. Doutor Ryan Emiliano da Silva

Parecer: Ryan Emiliano da Silva Assinatura: Ryan Emiliano da Silva

Campus Interlagos: Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 - Jardim das Imbuías, São Paulo - SP

Campus Metrô Adolfo Pinheiro: Rua Isabel Schmidt, 349 - Santo Amaro, São Paulo - SP

Campus Metrô Marechal Deodoro: Rua Dr. Gabriel dos Santos, 30 - Santa Cecília, São Paulo - SP

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

PARECER N. 34/2021

Projeto de Pesquisa: "Envolvimento de doenças causadas por vetores na injúria renal de cães provenientes da região metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais."

Pesquisadores Responsáveis: Prof. Jonas Moraes Filho
Priscila Fonte Boa Rabelo

Curso: Medicina Veterinária

Prezado Pesquisador:

Ao se proceder à análise do processo em questão, coube a seguinte deliberação:

O Comitê de Ética em Pesquisa no Uso de Animais (**CEUA-UNISA**), seguindo as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo animais, conforme a Lei federal nº 11.794 (Lei Arouca), as resoluções do CONCEA, que estabelecem os procedimentos para o uso científico de animais no país e a Lei Estadual nº 11.977/05 que institui o Código de Proteção aos Animais do Estado de São Paulo, deliberando pela **Aprovação** do Projeto **"Envolvimento de doenças causadas por vetores na injúria renal de cães provenientes da região metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais."**

*** Prezado responsável, o CEUA solicita:**

- **Relatório ao término do prazo estipulado para a pesquisa.**
- **Ser informado sobre qualquer alteração na metodologia e cronograma informados.**

São Paulo, 16 de setembro de 2021.





COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

PROFA. DRA. VALERIA CASTILHO ONOFRIO

Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA
UNISA - Universidade Santo Amaro

**DIRETRIZ BRASILEIRA PARA O CUIDADO E A UTILIZAÇÃO DE ANIMAIS PARA FINS
CIENTÍFICOS E DIDÁTICOS – DBCA
CONCEA**

5.2.9. Relatório de projetos ou protocolos

5.2.9.1. O responsável pelo projeto ou protocolo encaminhará à CEUA, ao final do estudo, um relatório de uso de animais. O relatório deverá conter informações básicas acerca do projeto ou protocolo baseando-se nos itens descritos no Anexo I (Formulário Unificado para Solicitação de Autorização para Uso de Animais em Ensino e/ou Pesquisa) da Resolução Normativa nº 04 do CONCEA, de 18 de abril de 2012.

VI. RESPONSABILIDADES DOS PESQUISADORES E PROFESSORES

VI.1. GERAIS

6.1.1. Pesquisadores e professores são responsáveis por todas as questões relacionadas ao bem-estar dos animais utilizados e devem agir de acordo com as exigências desta Diretriz. Essa responsabilidade se inicia quando os animais são alocados para uso em um projeto e se finaliza com término do mesmo.

6.1.2. Para garantir o bem-estar dos animais utilizados, os usuários de animais (pesquisadores, professores, alunos e técnicos) devem assegurar que a qualidade da supervisão do pessoal envolvido no cuidado e manejo dos animais usados esteja de acordo com a responsabilidade e com o nível de competência do pessoal.

6.1.3. Antes do início de qualquer atividade científica ou didática envolvendo o uso de animais, os pesquisadores e professores devem enviar uma proposta à CEUA indicando que o planejamento do projeto ou protocolo se encontra de acordo com esta Diretriz, com a Lei nº 11.794 e seus instrumentos de regulamentação.

6.1.4. Pesquisadores, professores, alunos e técnicos não podem iniciar atividade científica ou didática envolvendo o uso de animais antes de obter a aprovação por escrito da CEUA, cumprindo todas as exigências solicitadas por esta.

6.1.5. Ao solicitar a aprovação para uma proposta, usuários de animais (pesquisadores, professores, alunos, técnicos) devem informar à respectiva CEUA sobre outras Instituições científicas ou didáticas participantes do projeto ou protocolo.

6.1.6. Pesquisadores, professores, alunos e técnicos envolvidos em projetos com animais devem disponibilizar meios para que possam ser contatados em casos de emergência.

6.1.7. Os pesquisadores e professores devem garantir que a escolha da espécie animal a ser utilizada encontra-se apropriada ao fim científico ou didático. Devem ser observadas as condições de padrão genético, a ausência de patógenos específicos, a documentação de padrão sanitário, os históricos nutricionais e ambientais, e outros fatores relevantes.

6.1.8. Pesquisadores, professores, alunos e técnicos devem registrar e manter todas as informações sobre o uso e o monitoramento de animais usados para fins científicos ou didáticos. Os registros devem, sempre que possível, incluir a origem e o destino dos animais, o tempo de permanência dos animais no projeto, os procedimentos realizados, o manejo dos animais e as medidas para promoção do bem-estar animal durante seu período em experimentação.

6.1.9. A aprovação da CEUA é obrigatória quando animais são utilizados para adquirir, desenvolver ou demonstrar conhecimentos e técnicas para fins científicos ou didáticos.

6.1.10. Quando animais de produção, domésticos ou de companhia forem utilizados para fins científicos ou didáticos e seus proprietários (ou terceiros) tiverem a responsabilidade pelo tratamento e cuidados diários, a descrição dessas responsabilidades do pesquisador ou professor, assim como as do proprietário do(s) animal(is) ou terceiros devem estar claramente definidas na proposta.

6.1.11. Quando cabível deve ser anexado à proposta o Termo de Consentimento – TC, assinado pelos responsáveis.

6.1.12. Nos casos em que cadáveres ou parte deles sejam oriundos de animais utilizados em experimentos, o profissional responsável pelo protocolo original deverá obter aprovação prévia da CEUA. Nos casos em que

Comissão de Ética no Uso de Animais/CEUA

Pró-Reitoria de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão, Campus I, Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 – Jd. das Imbuías CEP:04829-300, São Paulo – SP, Fone: (11) 2141-8687.

Email: ceua@unisa.br



COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

cadáveres ou parte deles tenham outra origem, o profissional responsável deve informar a procedência deles à CEUA.



As mudanças mais bonitas
não vem com calma e sossego
são uma ventania incontrolável
jogando tudo pra cima
nada cai no mesmo lugar
nem as coisas
nem o coração
nem VOCÊ
- o tempo fechado nos abre
Ryane Leão

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com o apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico CNPq, Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo FAPESP (2016/00167-0), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior CAPES e pela Universidade Santo Amaro (UNISA) em São Paulo.

Teve a participação de vários guardiões que confiaram seus animais ao meus cuidados, dentre eles: Toby, Lilica, Florzinha, Lilo Bob, Zara, Suzy, Sofia, Apolo, Malu, Biscoita, Lua, Fanta, Preto, Raj, Mel, Fred, Lupita, Pandora, Tigrinho, Luna, Dudu, Aghata, Amora, Guto, Rafi, Loba, Ralij, Maria Flor, Nina, Dody, Stark, Laila, Luna, Pitucha, Mel, Tiquinho, Thuco, Zoreia, Batata, Poly, Luke, Mileid, Matilda, Amora, Cookie, Pretinha, Pity, Lorde, Todynho, Luck, Bebella, Kiara, Nina, Zeus, Dinho, Bob, Shake, Princesa, Thomas, Scoby, Saga, Julhy e Nenem. Cada um representa uma estória particular na minha vida e na minha carreira profissional, que me transformou e me reinventou. Alguns ficaram revoltados com o desfecho, e transferiram para mim sua revolta. Eu não estava preparada pra isso! Ainda não estou. A busca dos culpados ainda espirra com muita força no médico veterinário. E suportar isso não é fácil. Questionar o caminho escolhido provoca nó na garganta com reflexões das minhas ações que precisam de apoio amigo, familiar e profissional. Mas muitos guardiões digo muitos, agradecem o trabalho realizado mesmo com o desfecho ruim. Eu percebi isso, e parece que isso equilibra a balaça flutuante ondulante de se atender pacientes com problemas renais, nos quais ainda são encaminhados tardiamente para o atendimento especializado. O trabalho a ser realizado é grande! E ainda enfrentamos muita limitação financeira nos cuidados dos animais críticos. As tecnologias desenvolvidas ainda são honerosas. E é só o conhecimento que permite inserir medidas preventivas, para evitar problemas futuros.

O meu sonho era fazer mestrado, e acho que não teve hora melhor para acontecer. Agradeço ao meu orientador Jonas pela gentileza e paciência com tamanha ansiedade exibida por mim. Aos colaboradores representados pelo professor Arley e Jaciara que contribuíram no processamento do PCR pra *L. infantum*. As aulas multidisciplinares onde pude divagar sobre sociologia e filosofia com o professor Paulo e com a Rebeca e a qualidade de todas as aulas representada por cada professor da UNISA, mesmo sendo online, não perdeu a essência. Agradeço também pela gentileza do Alessandro em realizar sem custos as proteínas séricas desse estudo.

Agradeço imensamente o tempo dedicado à mim da minha amiga Daniela Bastos. A Dani divide comigo a paixão pela pesquisa, pelo descobrimento das coisas e pelos resultados da aplicabilidade das nossas descobertas. Divide também as fofocas dos bastidores, quem não gosta?

A professora Marilene Susan Marques Michalick, que abriu as portas da sua casa para um “cafezim”. Contribuiu de maneira significativa e generosa com minhas angústias. Ter você aqui novamente foi um privilégio enorme, você nem imagina como estou feliz!

Eu, Priscila Fonte Boa Rabelo, só estou aqui porque minha família me deu o suporte necessário para realizar esse sonho. Foi um sonho difícil, na verdade foi um tumulto. “As mudanças mais bonitas não vem com calma e sossego, são uma ventania incontrolável, jogando tudo pra cima, nada cai no mesmo lugar, nem as coisas, nem o coração”.

Como diz o ditado, o exemplo arrasta! Espero que tenha sido um bom exemplo para meus filhos! Agradeço a cada um que participou dessa estória comigo, mesmo não tendo seu nome descrito aqui. A cada um que passou pelo meu caminho e deixou um pouquinho da sua trajetória comigo.

Entrego, confio, aceito e agradeço!

RESUMO

Doenças causadas por agentes transmitidos por vetores são uma ameaça para a vida dos animais de estimação, com grande impacto no seu bem-estar e estão associadas a alta taxa de mortalidade. *Ehrlichia canis*, *Babesia canis vogeli* e *Rangelia vitalii* são patógenos, hemoparasitos em cães, enquanto *Leishmania infantum*, parasita células mononucleares, podendo causar doenças sistêmicas graves. Todos podem ocasionar doenças renais que têm chance de se desenvolver em curto prazo, levando a lesão renal aguda (LRA) ou em longo prazo, contribuindo para a instalação da doença renal crônica (DRC). Este trabalho teve como objetivo investigar a presença das infecções *E. canis*, *B. canis vogeli*, *R. vitalii* e *L. infantum* em sangue periférico de 67 cães selecionados após atendimento médico veterinário e que já apresentavam alteração renal. Os animais desse estudo, por conveniência, estão distribuídos na região metropolitana de Belo Horizonte, em área que exhibe fases de transição entre o Cerrado e Mata Atlântica, que abrigam um elevado número de espécies de vetores, patógenos e animais. Não houve prevalência por sexo na alteração renal apresentada por esses animais, no entanto a idade avançada teve destaque nos pacientes com LRA e DRC. Desses pacientes 63% (42) foram classificados com LRA, estadiados em 9,5% (4/42) no estágio I, 7,1% (3/42) no II, 31% (13/42) no III, 33,3% (14/42) no IV e 19% (8/42) no V. A média do escore de condição corporal (ECC) e do escore de massa muscular (EMM) desse grupo foi 5 (escala 1 a 9) e 2,5 (escala de 0 a 3), respectivamente, e a média da pressão arterial sistêmica (PAS) 193 mmHg. No grupo de pacientes com DRC, 37% (25/67), foram categorizados em 20% (5/25) no estágio I, 64% (16/25) no II, 8% (2/25) no III e 8% (2/25) no IV. A pesquisa inicial envolveu triagem sorológica para anticorpos anti-*Leishmania* sp. com o teste TR DPP[®]. No grupo dos cães com LRA, 54,8% (23/42) foram reagentes e 60,9% (14/23) apresentavam globulina > 4,5 g/dL. Já nos pacientes com DRC 52% (13/25) foram reagentes e 53,8% (7/13) apresentavam globulina > 4,5 g/dL. Nos pacientes com LRA a causa foi identificada pelo exame de PCR em tempo real, onde 11,9% (5/42) foram positivas para *E. canis* e desses cães 60% (3/5) apresentaram globulina > 4,5 g/dL e 2,4% (1/42) para *B. canis vogeli* com globulina > 4,5 g/dL. Já a frequência relativa da presença da infecção para *L. infantum* por PCR nesse grupo com LRA, foi 9,5% (4/42) e 50% (2/4) apresentaram globulina > 4,5 g/dL. No grupo de pacientes com DRC um paciente apresentou-se co-infectado para *E. canis* e *B. canis vogeli*, representando uma frequência relativa de 4% (1/25) respectivamente e globulina > 4,5 g/dL. Nenhum paciente demonstrou positividade para *L. infantum* no grupo com DRC e não houve identificação da presença de *R. vitalii* em nenhum dos grupos estudados. A taxa de mortalidade para os pacientes com LRA foi de 92,9% (39/42) e para os DRC 48% (12/25) durante o período do estudo. Nas condições em que o presente estudo foi conduzido, conclui-se que: infecções por *E. canis*, *B. canis vogeli* e *L. infantum* são causas, em potencial, para a LRA e estão presentes em pacientes DRC estáveis; *R. vitalii* parece não circular entre os animais da região metropolitana de Belo Horizonte; a hiperglobulinemia contribui para o diagnóstico uma vez que está presente na maioria dos animais infectados; o ECC e EMM pode contribuir na diferenciação do paciente com LRA ou DRC; a magnitude da HAS é influenciada por fatores ambientais e pela gravidade da alteração renal; o diagnóstico molecular a partir do sangue periférico pode ter subestimado a incidência das infecções estudadas, e amostras de outros tecidos devem ser incluídas na investigação assim

como avaliação dos títulos de anticorpos na sorologia para diagnóstico individual do paciente.

Palavras-chave: *Ehrlichia canis*, *Babesia canis vogeli*, *Rangelia vitalii*, *Leishmania infantum*, doença renal.

ABSTRACT

Diseases caused by vector-borne agents are a threat to the lives of pets, with a great impact on their well-being and are associated with a high mortality rate. *Ehrlichia canis*, *Babesia canis vogeli* and *Rangelia vitalii* are pathogens, hemoparasites in dogs, while *Leishmania infantum*, parasites mononuclear cells, which can cause serious systemic diseases. All can cause kidney diseases that have a chance of developing in the short term, leading to acute kidney injury (AKI) or in the long term, contributing to the installation of chronic kidney disease (CKD). This study aimed to investigate the presence of *E. canis*, *B. canis vogeli*, *R. vitalii* and *L. infantum* infections in peripheral blood of 67 dogs selected after veterinary medical care and that already had renal impairment. The animals in this study, for convenience, are distributed in the metropolitan region of Belo Horizonte, in an area that exhibits transition phases between the Cerrado and the Atlantic Forest, which harbor a high number of species of vectors, pathogens and animals. There was no prevalence by sex in the renal alteration presented by these animals, however advanced age was highlighted in patients with AKI and CKD. Of these patients, 63% (42) were classified as having AKI, 9.5% (4/42) staged in stage I, 7.1% (3/42) in stage II, 31% (13/42) in stage III, 33.3% (14/42) in IV and 19% (8/42) in V. The mean body condition score (BCS) and muscle mass score (MMS) for this group was 5 (scale 1 to 9) and 2.5 (scale from 0 to 3), respectively, and the mean systemic arterial pressure (SBP) was 193 mmHg. In the group of patients with CKD, 37% (25/67) were categorized into 20% (5/25) in stage I, 64% (16/25) in stage II, 8% (2/25) in stage III and 8% (2/25) in IV. Initial research involved serological screening for anti-*Leishmania* sp. with the TR DPP® test. In the group of dogs with AKI, 54.8% (23/42) were reactive and 60.9% (14/23) had globulin > 4.5 g/dL. In patients with CKD, 52% (13/25) were reactive and 53.8% (7/13) had globulin > 4.5 g/dL. In patients with AKI, the cause was identified by real-time PCR, where 11.9% (5/42) were positive for *E. canis* and of these dogs 60% (3/5) had globulin > 4.5 g/dL and 2.4% (1/42) for *B. canis vogeli* with globulin > 4.5 g/dL. The relative frequency of the presence of infection for *L. infantum* by PCR in this group with AKI was 9.5% (4/42) and 50% (2/4) had globulin > 4.5 g/dL. In the group of patients with CKD, one patient was co-infected with *E. canis* and *B. canis vogeli*, representing a relative frequency of 4% (1/25) respectively and globulin > 4.5 g/dL. No patient was positive for *L. infantum* in the CKD group and there was no identification of the presence of *R. vitalii* in any of the groups studied. The mortality rate for patients with AKI was 92.9% (39/42) and for CKD 48% (12/25) during the study period: *E. canis*, *B. canis vogeli* and *L. infantum* infections are potential causes of AKI and are present in stable CKD patients; *R. vitalii* does not seem to circulate among animals in the metropolitan region of Belo Horizonte; hyperglobulinemia contributes to the diagnosis as it is present in most infected animals; ECC and EMM can contribute to the differentiation of patients with AKI or CKD; the magnitude of SAH is influenced by environmental factors and the severity of the renal alteration; molecular diagnosis from peripheral blood may have underestimated the incidence of the infections studied, and samples from other tissues should be included in the investigation as well as evaluation of antibody titers in serology for individual diagnosis of the patient.

Keywords: *Ehrlichia canis*, *Babesia canis vogeli*, *Rangelia vitalii*, *Leishmania infantum*, kidney disease.

Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Frequência relativa de 67 animais, distribuídos dentro dos municípios da região metropolitana de Belo Horizonte	66
---	----

Lista de Figuras

Figura 1 - Néfron, ou corpúsculo renal	25
Figura 2 - Localização dos pacientes nos municípios da região metropolitana de Belo Horizonte, entre Mata Atlântica e Cerrado, caracterizados conforme positividade para sorologia anti- <i>Leishmania</i> e PCR para <i>Ehrlichia canis</i> , <i>Babesia canis vogeli</i> e <i>Leishmania infantum</i>	66

Lista de Quadros

Quadro 1 - Estadiamento e subestadiamento a lesão renal aguda em cães ...	38
Quadro 2 – Estadiamento da doença renal crônica em cães	40
Quadro 3 – Subestadiamento da DRC com base na proteinúria em cães	41
Quadro 4 – Subestadiamento da DRC pelo valor da pressão arterial sistólica e grau de risco à órgão alvo	41
Quadro 5 – Graduação do escore de condição muscular dos cães	43
Quadro 6 – Graduação do escore de condição corporal dos cães	44
Quadro 7 – Diferenciação da lesão renal aguda e doença renal crônica em cães	45

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Distribuição da faixa etária entre o sexo dos animais e frequência relativa em cada grupo com lesão renal aguda e doença renal crônica	68
Tabela 2 - Frequência relativa dos cães por estadiamento com lesão renal aguda, média do escore de condição corporal, escore de massa muscular e pressão arterial sistólica	69
Tabela 3 - Frequência relativa dos cães por estadiamento com doença renal crônica, média do escore de condição corporal, escore de massa muscular e pressão arterial sistólica	69
Tabela 4 - Frequência relativa dos cães por estadiamento com lesão renal aguda, reagentes no teste TR DPP® e com globulina > 4,5 g/dL	70
Tabela 5 - Frequência relativa dos cães por estadiamento com doença renal crônica, reagentes no teste TR DPP® e com globulina > 4,5 g/dL	70
Tabela 6 - Frequência relativa nos pacientes com lesão renal aguda no PCR para <i>E. canis</i> , <i>B. canis vogeli</i> , <i>R. vitalii</i> e <i>L. infantum</i> e com globulina > 4,5 g/dL	71
Tabela 7- Frequência relativa nos pacientes com doença renal crônica no PCR para <i>E. canis</i> , <i>B. canis vogeli</i> , <i>R. vitalii</i> e <i>L. infantum</i> e com globulina > 4,5 g/dL	71
Tabela 8- Taxa de mortalidade durante o período de estudo dos pacientes com lesão renal aguda	72
Tabela 9- Taxa de mortalidade durante o período de estudo dos pacientes com doença renal crônica	72

Lista de Abreviaturas

DNA	ácido desoxirribonucleico
DRC	doença renal crônica
ECC	escore de condição corporal
ECA	enzima conversora de angiotensina
ECM	escore de condição corporal
LVC	leishmaniose visceral canina
LRA	lesão renal aguda

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	22
2.1	Desenvolvimento embrionário do sistema urinário	22
2.2	Sistema urinário – anatomofisiologia	24
2.3	Patologias do sistema urinário	31
2.4	Disfunção renal	33
2.4.1	Lesão renal aguda	33
2.4.2	Fases da lesão tubular renal	36
2.4.3	Estadiamento da lesão renal aguda	37
2.5	Doença renal crônica	39
2.5.1	Estadiamento e subestadiamento da doença renal crônica	39
2.6	Diferenciação entre lesão renal aguda e doença renal crônica ...	41
2.7	Hemoparasitoses	46
2.7.1	<i>Ehrlichia canis</i>	46
2.7.2	<i>Babesia canis vogeli</i>	49
2.7.3	<i>Rangelia vitalii</i>	53
2.8	Leishmaniose	56
2.8.1	<i>Leishmania infantum</i>	56
3	OBJETIVOS	60
3.1	Objetivo Geral	60
3.2	Objetivos específicos	61
4	MATERIAL E MÉTODOS	61
4.1	Descrição da Região Estudada e animais	61
4.2	Descrições dos animais	62
4.3	Avaliação clínica	62
4.4	Coleta de amostras	63
4.5	Sorologia para <i>Leishmania</i> sp.	63
4.6	Testes moleculares	64
4.6.1	Extração do ácido desoxirribonucleico (DNA)	64
4.6.2	Marcadores moleculares para amplificação de DNA e realização do PCR	64
5	RESULTADOS	66

6	DISCUSSÃO	72
	CONCLUSÃO	81
	REFERÊNCIAS	82
	ANEXO A – Termo de consentimento livre e esclarecido	102

1 INTRODUÇÃO

Doenças causadas por agentes transmitidos por vetores são uma ameaça para a vida dos animais de estimação, com grande impacto no seu bem-estar e estão associadas a alta taxa de mortalidade (BREDA *et al.*, 2018). *Ehrlichia canis*, *Babesia canis vogeli* e *Rangelia vitalii* são patógenos, hemoparasitos em cães, enquanto *Leishmania infantum*, parasita células mononucleares e pode causar doenças sistêmicas graves. Todos podem ocasionar doenças renais que têm chance de se desenvolver em curto prazo, levando a lesão renal aguda (LRA) ou em longo prazo, contribuindo para a instalação da doença renal crônica (DRC) (GRIMALDI & TESH, 1993; MONGRUEL *et al.*, 2017; KULES *et al.*, 2018; MENESES *et al.*, 2020).

Os vetores e as doenças transmitidas por eles têm se expandindo por diferentes regiões do mundo, devido às mudanças climáticas e à grande capacidade de adaptação a diferentes nichos ambientais, incluindo ambientes urbanos (CARVALHO *et al.*, 2020). Estas doenças também estão relacionadas ao ambiente em que o animal vive, tipo de manejo adotado, presença de comorbidades, diversidade de espécies de vetores, acesso às áreas de matas e florestas (BURTON *et al.*, 2020).

O carrapato *Rhipicephalus sanguineus*, específico de cães de zona urbana, é reconhecido como vetor de *E. canis* e da *B. canis vogeli* (SHAW *et al.*, 2001), podendo causar infecções isoladas ou mistas (DANTAS-TORRES, 2010). Já o carrapato *Amblyomma aureolatum* é responsável pela transmissão da *R. vitalii*, que é pouco relatada e pode estar em expansão, sendo associado a canídeos silvestres e a cães de ambientes periurbanos e rurais (LORETTI & BARROS, 2004; FIGHERA *et al.*, 2010; SILVEIRA *et al.*, 2016; GOTTLIEB *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2019^a).

A *L. infantum* é transmitida por fêmeas de dípteros da família Psychodidae infectadas, sendo o principal representante do Brasil a *Lutzomyia longipalpis* (BARATA *et al.*, 2005). Em alguns estados ao sul de Goiás, Mato Grosso do Sul (divisa com Mato Grosso, São Paulo e Minas Gerais) possuem áreas ambientalmente adequadas a *Lutzomyia cruzi*, que também é considerado vetor da *L. infantum* (OLIVEIRA *et al.*, 2018). Em outras regiões, dípteros da mesma família, como *Migonemyia migonei* e *Pyntomyia fisheri* podem atuar como vetores alternativos de *L. infantum* (GALVIS-OVALLOS *et al.*, 2020).

As hemoparasitoses caninas estão associadas ao desenvolvimento de complicações renais (KULES *et al.*, 2018; BURTON *et al.*, 2020) e são diagnosticadas frequentemente na rotina médico veterinária. Nos EUA, a doença renal crônica (DRC) teve maior incidência em cães que demonstraram teste positivo para anticorpos anti-*Ehrlichia* (BURTON *et al.*, 2020). Quando há infecção por *B. canis*, tanto a lesão renal aguda (LRA) quanto a DRC são frequentes (KULES *et al.*, 2018). Nos casos relatados de cães infectados por *R. vitalii*, foram observadas alterações físicas, clínicas e laboratoriais, muitas vezes semelhantes às aquelas apresentadas pela infecção por *Babesia*, provavelmente, por possuírem associação taxonômica (SILVA *et al.*, 2011).

Embora não seja uma hemoparasitose, a *L. infantum* pode afetar gravemente os rins (BANETH & SOLANO-GALLEGU, 2020), em decorrência da alta antigenicidade do parasito. O mecanismo já é bem estabelecido, resultando da deposição dos imunocomplexos circulantes nos glomérulos (BARBIÉRI, 2006; GALÁN *et al.*, 2018).

O diagnóstico da causa primária de lesão renal é geralmente difícil de ser estabelecido, pois, muitas vezes, as lesões ocorrem de maneira silenciosa. As alterações funcionais aparecem tardiamente nos exames convencionais, pois a concentração de creatinina sérica aumenta apenas quando há comprometimento de pelo menos 75% de massa renal funcional (POLZIN, *et al.*, 2011). Em pacientes com escore de condição corporal ruim ou sobrecarga hídrica, isso pode ser impreciso (HOKAMP & NABITY, 2016).

O diagnóstico precoce da presença desses agentes etiológicos é importante para a implementação de terapêuticas específicas em pacientes que apresentam alterações renais, além de esclarecer a frequência e a intensidade da infecção nesse grupo de animais estudados (IRIS, 2016 e 2019).

Para determinar o envolvimento das infecções parasitárias nos cães com alteração renal, LRA e/ou DRC, em área endêmica para LVC, utilizou-se exame sorológico para anticorpos anti-*Leishmania* sp. e técnicas moleculares por reação em cadeia da polimerase de sangue periférico, para as o diagnóstico das espécies parasitárias *E. canis*, *B. canis vogeli*, *R. vitalii* e *L. infantum*.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Uma breve descrição da embriogênese do sistema urinário é importante para que, mais à frente, a gênese das alterações renais que ocorrem na vida pré natal possa ser melhor compreendida. Assim como a anatomofisiologia para agregar conhecimento sobre as particularidades do sistema urinário e para aplicação prática (PHEMISTER *et al.*, 1973).

Os cães estão propensos a inúmeras patologias relacionadas ao sistema urinário. Congênitas, hereditárias ou adquiridas podem determinar alterações estruturais e funcionais. Etiologias renais intrínsecas podem ser desafiadoras na avaliação, devido a uma grande variedade de lesões que podem ocorrer no rim. Em geral, os danos renais podem ser divididos em quatro agrupamentos estruturais: glomerulares, tubulares, intersticiais e vasculares (LANGSTON & GORDON, 2021), que, independem do tipo de lesão inicial predominante ou do curso clínico ser agudo, crônico ou insidioso (LEES *et al.*, 2005; GRAUER, 2005; POLZIN, 2011).

2.1 Desenvolvimento embrionário do sistema urinário

Nos cães há três intervalos necessários para o desenvolvimento no período gestacional, onde o período inicial (óvulo) ocorre entre os 2 e 17 dias, o período embrionário dos 19 aos 35 dias e fetal dos 35 dias ao nascimento (PHEMISTER *et al.*, 1973). Na fase embrionária ocorre a organogênese, quando a maioria dos órgãos e sistemas são estabelecidos a partir do ectoderma, mesoderma ou endoderma. Na fase fetal ocorre a diferenciação sexual, crescimento e maturação dos órgãos, aparecendo as características da espécie (PRETZER, 2008; PIERI, 2015).

Durante o desenvolvimento embrionário, ocorre a formação do sistema urinário que é dividido em três fases importantes: pronefro, mesonefro e metanefro (HYTTEL, SINOWATZ & VEJLSTED, 2013). Normalmente os embriões de carnívoros domésticos têm características histológicas e macroscópicas específicas em cada etapa do desenvolvimento (PIERI *et al.*, 2015).

Ambos os rins são formados do mesoderma intermediário, a partir da crista urogenital, localizada ao longo da parede posterior da cavidade abdominal, onde uma parte forma o cordão nefrogênico. Desse cordão derivam-se três conjuntos de órgãos excretores no sentido craniocaudal. A porção mais cranial do cordão nefrogênico localizado entre o 7º e o 14º somitos, desenvolve-se como pronefro, que tem existência transitória e não é funcional nos mamíferos, e forma o ducto pronéfrico (HYTTEL, SINOWATZ & VEJLSTED, 2013; SERAKIDES & SILVA, 2016).

Antes do pronefro desaparecer completamente, o mesonefro começa a se desenvolver a partir dos segmentos dorsolombares do cordão nefrogênico, e se projeta na cavidade celômica (SERAKIDES & SILVA, 2016). Os mesonefros possuem numerosos néfrons, cada qual com um glomérulo, e envolvido por cápsula glomerular, túbulo contorcido proximal, distal e coletor que se esvaziam no ducto mesonéfrico (EVAN, GATTONE & BLOMMGREN, 1984).

O metanefro, que dará origem aos rins, é caracterizado pela diferenciação das camadas cortical e medular. A camada cortical apresenta uma estrutura multilobar, que se funde a uma única massa medular envolvida por uma concha cortical contínua, a fusão une as papilas em uma crista renal comum, categorizado como unipiramidal ou diferenciado em unilobado. Além das estruturas presentes no mesonefro, uma invaginação do ducto mesonéfrico, formarão estruturas, cálices, pelve renal, ureter, encontrados na medula e serão responsáveis pela condução da urina (EVAN, GATTONE & BLOMMGREN, 1984; SERAKIDES & SILVA, 2016; CABRERA, 2018; CARVALHO, 2020).

A glomerulogênese metanéfrica dos mamíferos e a tubulogênese seguem um padrão centrifugo ordenado, do córtex interno ao externo. O epitélio visceral glomerular inicialmente tem uma forma colunar que é modificada em uma folha cuboidal possuindo numerosos podócitos. O endotélio começa com uma camada dupla com fenestra mínima. Com a maturação, uma única camada celular é formada possuindo muitas fenestras grandes (EVAN, GATTONE & BLOMMGREN, 1984; SERAKIDES & SILVA, 2016; CABRERA, 2018).

A ramificação capilar, o recrutamento e a diferenciação de células mesangiais prosseguem até a formação do tufo capilar se tornar completo. A porção tubular do néfron sofre alongamento, enquanto o leito capilar glomerular arboriza para formar a

estrutura final. Caso as interações entre o mesenquima metanéfricos e o broto uretérico sejam interrompidos ou desorganizados, o resultado pode ser o desenvolvimento renal anormal. Os cães e gatos saudáveis possuem rins imaturos ao nascimento, com o fluxo sanguíneo renal e taxa de filtração glomerular diminuído até aproximadamente 10 semanas de idade. Assim a nefronogênese e o desenvolvimento continuam durante o período pós-natal, por até duas semanas (SERAKIDES & SILVA, 2016; CRIVELLENTI *et al.*, 2021).

2.2 Sistema urinário - anatomofisiologia

Os rins são estruturas pares que se situam retroperitonealmente na região lombar, mas se projetam cranialmente sob as últimas costelas para a parte intratorácica do abdome, repousando sob os músculos sublombares, frequentemente circundados por gordura, e com a superfície ventral coberta por peritônio transparente, um de cada lado da coluna vertebral. Sua posição muda em metade de uma vértebra com o movimento do diafragma. Tem a forma típica de feijão e seu comprimento pode ser estimado por meio de radiografia lateral e varia entre 2,5 e 3,2 vezes o comprimento da 2ª vértebra lombar. A largura varia de 1,4 a 1,8 para os cães (DYCE *et al.*, 1990; KÖNIG, MAIERL & LIEBICH, 2016; CARVALHO, 2020).

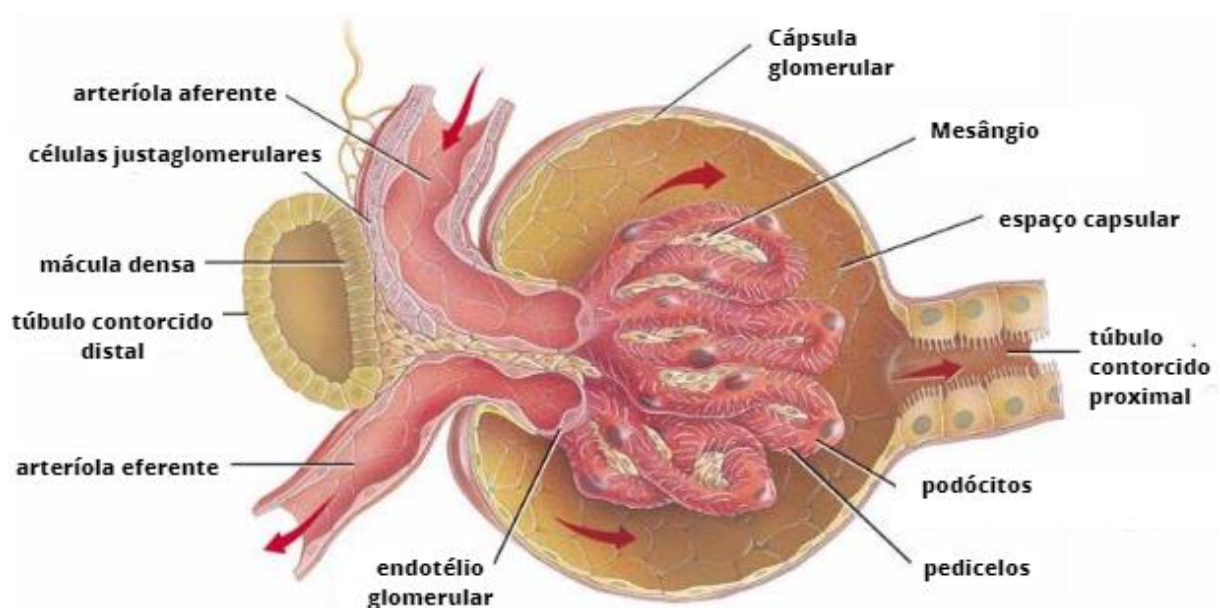
O rim direito se situa mais cranialmente que o esquerdo, e seu polo cranial faz contato com o processo caudado do fígado e com o lobo hepático direito. Ele se posiciona em uma fossa do fígado, a qual ajuda a limitar sua movimentação, e está comumente localizado no espaço correspondente ao intervalo entre a 13ª vértebra torácica e a 1ª vértebra lombar. O rim esquerdo, cuja posição pode variar mais, está localizado no espaço correspondente ao intervalo entre a 2ª e a 4ª vértebra lombar (DYCE *et al.*, 1990; KÖNIG, MAIERL & LIEBICH, 2016; CARVALHO, 2020).

Cada rim tem um polo cranial e um caudal, um bordo medial e um lateral, uma superfície dorsal e uma superfície ventral. Tais referências devem ser empregadas para descrever a posição de alterações renais localizadas e para orientar procedimentos cirúrgicos. No bordo medial está localizado o hilo renal, através do

qual passam o ureter, veias e artérias renais, vasos linfáticos e nervos. O rim é revestido por uma cápsula fibrosa cuja rigidez restringe a habilidade de expansão do tecido renal. O aumento de seu volume que ocorre em certas doenças renais tende a causar compressão do tecido que pode ser seguido de dor (KÖNIG, MAIERL & LIEBICH, 2016; CARVALHO, 2020).

Cada néfron, ou corpúsculo renal, inicia-se proximalmente com uma expansão cega, a cápsula glomerular, de dupla camada que sofre uma depressão pelo plexo de capilares sanguíneos, o glomérulo, figura 1. O glomérulo é uma estrutura estrita ao córtex. A camada parietal de células forma a parede externa da capsula glomerular; a camada visceral forma a parede interna em direção aos capilares sanguíneos do glomérulo. A parede interna é composta de uma camada simples de podócitos planos, os quais formam juntamente com o endotélio da parede capilar e a membrana basilar semipermeável, a barreira hematourinária. O glomérulo consiste em 30 a 50 alças capilares delicadas formadas pela arteríola glomerular aferente, ramificados e anastomosados, contendo uma membrana basal extremamente fina e contornado pela cápsula glomerular (KÖNIG, MAIERL & LIEBICH, 2016; SERAKIDES & SILVA, 2016; CARVALHO, 2020).

Figura 1 - Néfron, ou corpúsculo renal



Fonte: (<https://www.unifal-mg.edu.br/histologiainterativa>. Acesso em: 16 dez. 2022)

Na região central do glomérulo há o mesângio com as células mesangiais que estão em contato direto com as células endoteliais sem a presença da membrana basal. O mesângio é responsável por produzir e degradar a matriz mesangial que, além de prover suporte estrutural ao glomérulo, tem a capacidade de contração e relaxamento, por influência no fluxo de macromoléculas na fisiologia e fisiopatologia renal. No glomérulo normal, esses processos são rigorosamente regulados, entretanto, em várias doenças renais, tais processos são comprometidos, levando à proliferação de células mesangiais e à expansão da matriz mesangial (GRAUER 1996; PINTO, 2009; EATON & POOLER 2009).

As células endoteliais, componentes dos vasos sanguíneos altamente dinâmicos e biologicamente ativos, atuam como barreira de permeabilidade e contribuem para a regulação do tônus vasomotor por meio de: secreção de compostos vasoativos que promovem a contração da célula muscular lisa vascular (endoelina) ou seu relaxamento (óxido nítrico). As células endoteliais podem ser lesadas, direta ou indiretamente, por agentes infecciosos, pela deposição de imunocomplexos e consequente ativação do complemento e por anticorpos específicos anticélula endotelial ou anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (CRIVELLENTI *et al.*, 2021).

O primeiro obstáculo à passagem de macromoléculas é representado pelo endotélio capilar, que é fenestrado. A segunda camada é a membrana basal glomerular. A terceira é a camada epitelial, composta por podócitos e seus prolongamentos (pedicelos). É permeável à água e a pequenos solutos (creatinina, insulina e etc.) e retém moléculas com peso superior a 70.000 daltons (imunoglobulinas). A membrana basal também é composta por glicoproteínas, carregadas negativamente, dificultando a passagem de moléculas com carga negativa, como a albumina. Dessa forma, apenas uma pequena quantidade dessas substâncias passa pela barreira. As células epiteliais viscerais glomerulares (podócitos) são células terminalmente diferenciadas, com organização celular complexa, que apresentam características epiteliais e mesenquimais. São dispostas na parte externa do capilar glomerular, com seus corpos suspensos no espaço urinário do glomérulo. O corpo celular emite expansões citoplasmáticas que originam outros processos (pedicelos) que, por sua vez, envolvem os capilares glomerulares e ancoram o podócito na membrana basal glomerular. Os espaços formados entre

os pedicelos são denominados fendas de filtração, que são atravessadas por junção celular especializada, denominada diagrama de fenda. Essa junção forma a barreira final à perda de proteínas no glomérulo. Isso explica por que a lesão podocitária é tipicamente manifestada por proteinúria grave (CACALCANTE *et al.*, 2015; CRIVELLENTI *et al.*, 2021).

O aparelho justaglomerular, composto pela região da mácula densa de cada néfron, glomérulo adjacente e arteríolas aferentes e eferentes, após várias reações intrínsecas, libera a forma ativa da pró-renina, conhecida como renina, onde é principalmente sintetizada e armazenada pela mácula densa, que inclui as células do tubo contorcido distal em uma região na qual esse segmento aproxima-se estrategicamente do glomérulo e das arteríolas aferente e eferente. Esse complexo está envolvido no processo de autorregulação do fluxo sanguíneo e ritmo da filtração glomerular (KÖNIG, MAIERL & LIEBICH, 2016; SERAKIDES & SILVA, 2016; CARVALHO, 2020; CRIVELLENTI *et al.*, 2021).

A parte restante de cada néfron compõe-se de um tubo contínuo, o qual pode ser dividido em vários segmentos sucessivos. Ele se inicia com o túbulo contorcido proximal, o qual se situa próximo à cápsula glomerular da qual emerge, alça de Henle com três segmentos, o ramo descendente que percorre a medula até aproximar-se da papila antes de formar uma curva e retroceder pelo mesmo caminho, formando o ramo ascendente que corre novamente na região periférica até o córtex ao mesmo tempo em que aumenta de diâmetro. O que diferencia esse segmento dos demais é a estrutura do epitélio, que auxilia no sistema de concentração de urina, reabsorvendo a água da urina primária (CRIVELLENTI *et al.*, 2021).

Existem dois tipos de néfrons: os corticais e os justaglomerulares, sendo esse último provido de alças no néfron profundas, que adentram a medula renal, com alta capacidade de concentrar urina. Néfrons justaglomerulares são encontrados em cães e os gatos, enquanto nos seres humanos apresentam apenas 15% desses néfrons, explicando a diferença da densidade urinária entre as espécies (KÖNIG, MAIERL & LIEBICH, 2016; SERAKIDES & SILVA, 2016; CARVALHO, 2020; CRIVELLENTI *et al.*, 2021).

Na sequência, forma-se uma segunda parte contorcida, que também se localiza próxima ao corpúsculo renal de origem. Um segmento curto de união combina o túbulo contorcido distal a um túbulo coletor reto dentro do raio medular. Um túbulo coletor supre vários néfrons antes de se unir com outros túbulos coletores para formar a papila renal. Apresentam epitélio com receptores para o hormônio antidiurético tendo diferença entre a região cortical e a medular (KÖNIG, MAIERL & LIEBICH, 2016; CARVALHO, 2020).

Os rins movimentam um volume muito grande de líquidos a cada 24 horas. Em cães de grande porte, os rins são perfundidos diariamente com 1.000 a 2.000 litros de sangue, recebendo mais de 20% do sangue arterial que é bombeado pelo ventrículo esquerdo. Do sangue que perfunde o parênquima renal, aproximadamente 90% atravessam a região cortical dos rins, enquanto os 10% restantes são responsáveis pela perfusão da região medular e papilas renais. Essa característica torna a região cortical vulnerável a toxinas circulantes na corrente sanguínea e a medular mais susceptível a isquemia (GOBE & JOHNSON, 2007; KÖNIG, MAIERL & LIEBICH, 2016; CARVALHO, 2020).

O interstício é composto por fibras, matriz e células, e promove suporte estrutural para arquitetura renal. As células predominantes são os fibroblastos, macrófagos e células dendríticas que produzem estroma para manter as conexões estruturais e atuam no sistema imune. Os vasos linfáticos são satélites de vasos sanguíneos localizados predominantemente no córtex renal associados aos glomérulos e túbulos chegando até a cápsula renal e terminam nos linfonodos lombares. Os linfonodos dessa série, situado mais próximo dos rins são os linfonodos renais. Os rins recebem fibras simpáticas e parassimpáticas do plexo celíaco, as quais alcançam o órgão no sentido das artérias renais. As fibras simpáticas formam sinapses no gânglio celíaco, gânglio mesentérico cranial e em gânglios menores do plexo renal. O ramo dorsal, o vago, contribui com as fibras parassimpáticas (KÖNIG, MAIERL & LIEBICH, 2016; CARVALHO, 2020; CRIVELLENTI *et al.*, 2021).

O ureter proximal se inicia com uma expansão comum, a pelve renal, no qual se abrem todos os ductos papilares. A pelve renal é localizada no interior do seio renal, mas está fusionada com o tecido renal apenas ao redor das papilas. A pelve

renal se molda ao redor da crista renal e se prolonga ventral e dorsalmente para formar recessos da pelve ou quais se separam um dos outros, por projeções de tecido renal. O ureter é um tubo muscular posicionado caudalmente no espaço retroperitoneal na extensão da parede corporal dorsal. Ele pode ser dividido em uma parte abdominal e uma parte pélvica. Ao alcançar a cavidade pélvica, volta-se medialmente para entrar no ligamento largo do útero nas fêmeas e no mesoducto deferente nos machos. O ureter termina em uma inserção na face dorsolateral da vesícula urinária dentro de seu ligamento lateral. No macho, cruza dorsalmente ao ducto deferente correspondente. O ureter penetra a vesícula urinária em sentido oblíquo próximo e corre intramuralmente entre a camada muscular e a mucosa da vesícula urinária por cerca de 2 cm antes de abrir-se no lúmen da vesícula urinária por dois óstios (KÖNIG, MAIERL & LIEBICH, 2016; CARVALHO, 2020).

O comprimento do trajeto intramural impede o refluxo da urina para o ureter quando a pressão se eleva dentro da vesícula urinária, mas não atrapalha a continuação de seu preenchimento, já que a resistência costuma ser superada por contrações peristálticas da parede uretérica, que pode entrar em espasmos na presença de irritações, tais como provocadas por cálculos urinários. Por se tratar de estrutura de acesso difícil, o ureter pode ser negligenciado no exame físico do paciente, entretanto ele pode ser sede de anomalias congênitas ou de processos obstrutivos adquiridos que resultam em danos renais graves (KÖNIG, MAIERL & LIEBICH, 2016; CARVALHO, 2020).

A vesícula urinária pode ser dividida em colo caudal o qual é contínuo a uretra, corpo e vértice cranial. A área triangular compreendida entre os dois meatos ureterais e o início da uretra é denominada trígono vesical. Existe um mecanismo para prevenir a perda de urina durante a fase de enchimento vesical envolvendo, principalmente, a musculatura estriada disposta ao redor da uretra, além de elementos da própria uretra. A vesícula urinária é sustentada por camadas duplas de peritônio, as quais se voltam das faces lateral e ventral da vesícula para as paredes laterais da cavidade pélvica e para o assoalho abdominal. No feto, o ligamento mediano contém o úraco; o pedúnculo da vesícula alantoide embrionária e os ligamentos laterais pares transportam as artérias umbilicais até o umbigo. O úraco pode persistir em alguns indivíduos (KÖNIG, MAIERL & LIEBICH, 2016; CARVALHO, 2020).

A uretra do macho leva urina, sêmen e secreções seminais para o orifício uretral externo, na extremidade distal do pênis. No macho o início da uretra está inteiramente circundado pela próstata que é dividida em parte pélvica e parte peniana ou esponjosa. Durante a micção ou ejaculação, a parede da uretra se distende, mas a expansão é limitada na porção cavernosa da uretra que passa pelo sulco ventral do osso peniano. Esta característica anatômica da uretra dos cães é fator predisponente para as obstruções uretrais por cálculos. A uretra da fêmea se origina na bexiga e segue em sentido caudodorsal, com sua parede dorsal em aposição à parede ventral da vagina, e adentra o trato genital caudalmente à junção vaginovestibular na linha média da superfície ventral da vagina. Pode ser visto o tubérculo uretral, uma elevação que demarca o orifício uretral externo, que está localizado cranialmente ao clitóris, cerca de 4 a 5 cm a partir da comissura da vulva (CARVALHO, 2020).

As várias propriedades especiais dos rins fazem destes órgãos essenciais para a homeostase relacionada ao volume e à composição do plasma, por meio da filtração seletiva do sangue e subsequente reabsorção de água, eletrólitos e de outros solutos mantem o volume circulatório adequado (LUNN, 2011; KÖNIG, MAIERL & LIEBICH, 2016; CARVALHO, 2020). É responsável pelo equilíbrio ácido-base, por ser parte integrante de um sistema tampão em conjunto com os pulmões e tampões de líquidos corporais. Os rins são meios primários de eliminação de uréia, do metabolismo de aminoácidos; creatinina, do metabolismo da creatina muscular; ácido úrico, proveniente dos ácidos nucléicos; e produtos finais do metabolismo da hemoglobina, como a bilirrubina. Possuem atividade de regulação glicêmica semelhante à realizada pelo fígado e podem realizar a gliconeogênese em períodos de jejum prolongado (GUYTON & HALL, 2011).

Soma-se a essas funções a habilidade para manter o fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular dentro de um intervalo estreito, face as alterações de pressão arterial sistêmica (PAS), mantendo suas funções homeostáticas normais. Esta propriedade conhecida como autorregulação é eficaz apenas em PAS que variam de 70 a 170 mmHg (LUNN, 2011). Variações agudas da PAS inevitavelmente ativam mecanismos compensatórios autorregulatórios, que causam mudanças no fluxo sanguíneo renal e na taxa de filtração glomerular (TFG), as quais são de curta duração. Esse fenômeno é efetuado por ajustes das arteríolas aferentes, em

decorrência de vasodilatação (redução da resistência arteriolar e aumento da TFG), ou vasoconstricção (aumento da resistência arteriolar e redução da TFG), provavelmente decorrente da combinação de mecanismo de reflexo miogênico, *feedback* túbulo-glomerular e modulação de origem neuro-hormonal. A autorregulação da TFG é exercida quando a PAS está entre 70 e 140 mmHg, quando inferior a este intervalo poderá acarretar lesão renal aguda e quando superior poderá levar a ruptura de alças capilares, de modo agudo ou de modo crônico resultando em lesão glomerular crônica (CRIVELLENTI, 2021).

Possuem funções endócrinas produzindo eritropoietina, fator de crescimento hematopoiético responsável pela estimulação da eritropoiese em resposta a anemia. A renina, enzima circulante liberada pelas células justaglomerulares dos rins (células especializadas da parede da artéria aferente) em resposta a uma série de estímulos fisiológicos e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Sua liberação é estimulada pela diminuição da perfusão renal, catalisa a transformação de angiotensinogênio, produzido pelo fígado, em angiotensina I e esta, por sua vez, é convertida em angiotensina II pela enzima conversora da angiotensina (ECA) localizada principalmente no endotélio vacular do pulmão (SCHMIEDT *et al.*, 2012; KÖNIG, MAIERL & LIEBICH, 2016; CARVALHO, 2020).

Já a trompopoietina é a principal citocina que regula a megacariopoiese e conseqüentemente a produção de plaquetas; calcitriol que tem seu ciclo de produção envolvido com diversos órgãos, glândulas, hormônios e vias com a missão de manter o equilíbrio do cálcio e fósforo (KÖNIG, MAIERL & LIEBICH, 2016; CARVALHO, 2020).

2.3 Patologias do sistema urinário

As nefropatias hereditárias e do desenvolvimento compreendem diferentes alterações, as quais não podem ser classificadas como uma entidade única. Agenesia, aplasia, hipoplasia, rins ectópicos, fusionados, supranumerário, policísticos, cistos e displasia renal são alterações importantes, podem não ter

significado patológico, passar despercebido, ou ser incompatível com a vida (MAXIE & NEWMAN, 2007).

As lesões túbulo intersticiais foram classificadas como: nefrite túbulo intersticial secundária a medicamentos ou etiologias infecciosas (leptospirose), nefrite granulomatosa, necrose tubular aguda, dilatação tubular e presença de pigmento de bile no epitélio tubular (MAXIE & NEWMAN, 2007; SAPIN *et al.*, 2016; LANGSTON & GORDON, 2021).

As lesões na pelve foram agrupadas em pielonefrite, hidronefrose e lesões renais causadas por parasitos. Entre os distúrbios vasculares podem ocorrer secundários à lesão de vasos intra-renais (trombose, hipertensão), diminuindo posteriormente a perfusão renal, como também isquemia e agentes nefrotóxicos (drogas, plantas, etilenoglicol), infarto, congestão, hiperemia, hemorragia e edema (MAXIE & NEWMAN, 2007; SAPIN *et al.*, 2016; LANGSTON & GORDON, 2021).

Os distúrbios glomerulares que se originam no glomérulo, são classificados como primários, independentemente do seu mecanismo patológico, e ter repercussão em outros compartimentos. Já as alterações glomerulares secundárias ocorrem após danos tubulares renais ou em todo néfron (BROWN *et al.*, 2013; LITTMAN *et al.*, 2013). O termo glomerulopatia refere-se a processos que acometem exclusivamente os glomérulos. Dessa forma toda glomerulopatia trata-se de uma nefropatia, mas nem toda nefropatia tem o envolvimento da região glomerular (CRIVELLENTI *et al.*, 2021). Os glomérulos podem ser lesados por diversas condições intrínsecas ou extrínsecas, vulneráveis à agressão por substâncias tóxicas pré-formadas ou localmente metabolizadas que são excretadas pelos túbulos renais. O rim é particularmente susceptível à toxicidade devido ao alto fluxo sanguíneo, a característica do epitélio tubular renal na concentração de urina e seus componentes (NEWMAN, 2013).

As doenças glomerulares são muitas vezes secundárias aos processos de doenças localizados principalmente em outros órgãos e sistemas, e a investigação de qualquer doença ou anormalidade extra renal é essencial. Causas inflamatórias, imunomediadas ou não, condições vasculares não infecciosas, certas doenças endócrinas, neoplasias, fármacos e de origem idiopáticas podem causar lesões glomerulares secundárias (LITTMAN *et al.*, 2013; CRIVELLENTI *et al.*, 2021). As

doenças infecciosas como erliquioses, babesioses, rangeliose, leishmaniose estão entre as categorias que mais provocam lesões glomerulares, glomerulonefrites, de forma secundária (LITTMAN *et al.*, 2013; CRIVELLENTI *et al.*, 2021), principalmente pelo depósito de imunocomplexos no interior dos capilares glomerulares ou pela formação destes *in situ*. Ocorre em maior frequência em animais de meia idade a idosos, e é consequência de infecções persistentes (NEWMAN, 2013; CRIVELLENTI *et al.*, 2021). Imunocomplexos estimulam a produção de citocinas pró-inflamatórias, substâncias vasoativas, fatores de crescimento, proteínas da matriz celular e proteases que contribuem para o desenvolvimento e a progressão da lesão glomerular. À medida que a lesão progride, são produzidas hialinização e esclerose, e, como consequência há lesão glomerular irreversível e, o néfron como um todo, perde sua capacidade funcional (CORTADELLAS, 2011).

A gravidade de uma doença glomerular é geralmente refletida na magnitude da proteinúria, avaliada com a razão proteína-creatinina urinária (RPC) (BROWN *et al.*, 2013). No entanto, nem toda proteinúria é atribuída à doença renal, muito menos glomerular, e requer a investigação de três elementos chave: localização, persistência e magnitude. Uma variedade de doenças infecciosas podem causar proteinúria renal em cães, e a investigação delas deve ser pautada pelo julgamento clínico (LITTMAN *et al.*, 2013).

A classificação das lesões glomerulares pelo *International Veterinary Renal Pathology Service* teve como ponto de partida a classificação da Organização Mundial da Saúde e foram sendo modificadas conforme as peculiaridades para as espécies atendidas na veterinária (NEWMAN, 2013; CRIVELLENTI *et al.*, 2021).

2.4 Disfunção renal

2.4.1 Lesão renal aguda

A lesão renal aguda (LRA) caracteriza o processo agudo e contínuo de insulto aos rins envolvendo manifestações menos graves com potencial para progredir para doença renal terminal com dependência de diálise (COWGILL, 2016). É definida

como um rápido declínio na TFG através da mensuração da creatinina sérica e do débito urinário, resultando em incapacidade em excretar compostos nitrogenados, acompanhada ou não da diminuição da diurese e falha da capacidade de concentrar a urina (LANGSTON & GORDON, 2021). No entanto, quando há baixo nível de disfunção renal, há um desafio no diagnóstico pelo valor laboratorial da creatinina sérica (OSTERMANN *et al.*, 2020).

É uma síndrome que cursa de forma insidiosa, com possibilidade de reversão, em período de horas a dias, porém o risco de morte é alto, principalmente quando não se identifica o insulto primário e há persistência do mesmo (GRAUER, 2001).

Geralmente é causada por agressão de origem tóxica ou isquêmica sobre os rins, com lesão nas células epiteliais dos túbulos contorcidos proximais e porção ascendente da alça de Henle, prejudica o equilíbrio hidroeletrólítico e ácido base (GRAUER, 2001; CARVALHO, 2015; LANGSTON, 2017; LANGSTON & GORDON, 2021).

Clinicamente a LRA é agrupada em três etiologias: pré-renal, renal e pós-renal. A azotemia pré-renal é caracterizada pela diminuição da TFG devido à diminuição da pressão de perfusão renal sem lesão do parênquima renal com possibilidade de resolução desde que a perfusão seja restaurada (BADR, 1988). Situações hemodinâmicas que diminua o fluxo sanguíneo renal, significativa e abruptamente, levam à “LRA pré-renal (LANGSTON, 2008). Uma hipoperfusão prolongada pode resultar em isquemia do tecido, diminuindo a velocidade do fluxo do filtrado tubular e aumento da reabsorção de toxinas que porventura estejam presentes nos túbulos renais, conduzindo à necrose tubular aguda (MUGFORD *et al.*, 2013; LANGSTON, 2017).

Quando ainda não ocorreu necrose tubular aguda, o rim consegue manter a capacidade de concentração de urina com densidade superior a 1,030 em cães. Entretanto, se a capacidade de concentração urinária já estiver previamente comprometida, a distinção entre azotemia pré-renal e renal pode ser dificultada (MUGFORD *et al.*, 2013; LANGSTON, 2017).

As causas pós-renais de LRA são caracterizadas por obstrução do fluxo urinário, por obstrução intra ou extraluminal ureteral ou uretral ou secundária a

traumas, levando a aumento da pressão intratubular, diminuição do fluxo sanguíneo renal, processos inflamatórios, com e consequente diminuição da TFG (HEGARTY *et al.*, 2001; LANGSTON, 2008). A retomada do fluxo urinário geralmente melhora a TFG, desde que resolvida a tempo, pois a recuperação da função renal depende da extensão e da duração da obstrução. A obstrução prolongada do fluxo urinário pode evoluir para lesões do parênquima renal provocando LRA intrínseca irreversível (MUGFORD *et al.*, 2013; LANGSTON, 2017).

A lesão tubular pode surgir tanto de lesão isquêmica (perfusão renal diminuída) quanto de compostos nefrotóxicos (exógenos e endógenos), sendo os fármacos potencialmente uma das principais causas (GRAUER, 2005; MELCHERT *et al.*, 2007).

A glomerulonefrite aguda grave, secundária à doença do complexo imune causa dano glomerular, como as hemoparasitoses e leishmanioses (KRAWCZAK *et al.*, 2015). O dano intersticial pode resultar de nefrite intersticial aguda secundária a medicamentos ou etiologias infecciosas, que diminui a perfusão renal e altera a taxa de filtração glomerular (BASILE, ANDERSON & SUTTON, 2012).

Algumas das etiologias possuem características sistêmicas e focais, no entanto essa classificação é teórica, pois, geralmente, ocorrem interações entre as estruturas renais envolvidas. Deve ser verificada ainda a possibilidade de relação entre necrose tubular aguda (MUGFORD *et al.*, 2013; GIOVANINNI & PIRES, 2017; LANGSTON, 2017).

De modo geral, a LRA pré e pós-renal podem ser rapidamente revertidas quando a causa de base é corrigida, porém, se a causa persiste por longo tempo, pode progredir para LRA de origem renal (LANGSTON, 2017). Sabe-se que fatores pré-renais, renais ou pós-renais podem provocar LRA em indivíduos com DRC. Por isso, a presença de doença renal preexistente, em que há condição de parênquima renal diminuído, tem sido considerada como fator de risco importante para o desenvolvimento de lesão glomerular, túbulo-intersticial ou vascular e o prognóstico tende a ser ruim (MUGFORD *et al.*, 2013; GIOVANINNI & PIRES, 2017).

2.4.2 Fases clínicas da lesão tubular renal

O curso clínico da lesão tubular renal está diretamente relacionado aos eventos celulares que ocorrem durante o processo de lesão e recuperação, e ainda pode prever o caráter de continuidade e a possibilidade de interrupção da LRA (GIOVANINNI & PIRES, 2017). A LRA é didaticamente dividida em quatro fases de evolução, definidas em: fase de iniciação, extensão, manutenção recuperação ou resolução (LANGSTON & GORDON, 2021).

A fase de iniciação da LRA acontece no momento que o agente agressor se encontra atuante, ocorre diminuição do fluxo sanguíneo renal, resultando em depleção de ATP celular e subsequente lesão das células epiteliais tubulares. Isso altera a função normal (reabsorção e secreção), bem como a capacidade renal de regular uma variedade de quimiocinas e citocinas para iniciar uma cascata inflamatória (RABB *et al.*, 1997).

A segunda fase é a de extensão, que é definida pela persistência do insulto e caracterizada por hipóxia contínua. Após o evento isquêmico inicial, ocorre uma resposta inflamatória mais proeminente, na região medular externa do rim. As células da região medular externa sofrem lesão e morte por necrose e apoptose (KELLY *et al.*, 2001). A lesão celular nessa região leva à redução contínua da TFG, enquanto córtex externo, onde o fluxo sanguíneo retornou, ocorre reparo celular (SUTTON, FISHER & MOLITORIS, 2002). As anormalidades clínica e laboratorial podem não ser evidentes nessas duas primeiras fases (ROSS, 2022).

A terceira, ou fase de manutenção, consiste em células que sofrem reparo, migração, apoptose e proliferação para restabelecer e manter a integridade celular e tubular. A TFG geralmente permanece estável no nível determinado pela gravidade do evento inicial, geralmente é caracterizada por azotemia, uremia ou ambas e pode durar dias a semanas (ROSS, 2022). O reparo e a reorganização celular resultam na melhora lenta da função celular, contribuindo para a recuperação da função do órgão. O fluxo sanguíneo retorna para as células normais e epiteliais estabelecem a homeostase intracelular e intercelular (SUTTON, FISHER & MOLITORIS, 2002). A produção de urina pode ser variável, sendo possível ocorrer oligúria (<0,5 mL de urina/kg/h) ou anúria (sem produção de urina) (ROSS, 2022).

Na quarta fase de recuperação ou resolução, a diferenciação celular continua, a polaridade epitelial é restabelecida, e função celular orgânica retorna a normalidade. Alternativamente ao reparo renal e recuperação importante da função renal, ocorre formação de cicatrizes (fibrose) no parênquima com inflamação e rarefação vascular, levando ao mau funcionamento persistente de células, o que poderá resultar em disfunção do órgão em longo prazo, ou seja, desenvolvimento de DRC (FORNI *et al.*, 2017). A recuperação de lesão celular tubular, restaurando os néfrons lesionados, pode ser alcançada desde que as membranas basais tubulares estejam preservadas e existam células viáveis em quantidade suficiente. Embora não possam ser produzidos novos néfrons e aqueles irreversivelmente lesados também não possam ser reparados, a hipertrofia funcional e morfológica dos néfrons sobreviventes, frequentemente, pode compensar sua função. Essa etapa pode se prolongar por vários meses, manifestando isostenúria e poliúria, como resultado da restauração parcial da função tubular renal e diurese osmótica dos solutos acumulados (ROSS, 2022).

A definição de recuperação renal está longe de ser simples devido em parte às limitações dos testes disponíveis para avaliar a função renal (FORNI *et al.*, 2017), sendo definida pela ausência de critérios de classificação de LRA. A recuperação parcial é definida como uma queda entre os estádios de LRA acompanhada principalmente pela mensuração da creatinina sérica e proteinúria. A falta de recuperação completa nos primeiros 90 dias é definida como DRC (LANGSTON & GORDON, 2021). Os fatores de risco para a não recuperação da LRA são: idade, DRC, comorbidade, maior gravidade da LRA e escores de doença aguda (COWGILL *et al.*, 2016; FORNI *et al.*, 2017). Cada categoria de doença renal, aguda x crônica, tem características distintas e foi definida por esquemas de categorização exclusivos.

2.4.3 Estadiamento da lesão renal aguda

A Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS) em 2016 elaborou o sistema de estadiamento da LRA, estabelecendo cinco estádios, baseados na

concentração sérica de creatinina e subclassificado na produção de urina em não oligúrico ou oligúrico-anúrico. Os estádios, descritos no Quadro 1 representam o momento em que a doença se encontra, e altera à medida que a condição piora, melhora ou evolui para a DRC. Esta classificação permite o reconhecimento precoce, estratificação terapêutica, categorização das previsões de gestão e avaliação de seus resultados.

O comprometimento renal em exames de urina pode ser detectado por meio de glicosúria sem hiperglicemia, cilindúria (hialino, epitelial, leucocitário, hemático, granuloso, céreo ou graxo, que de acordo com sua composição tem importância diagnóstica), presença de células epiteliais renais, micro ou macro hematúria (IRIS, 2016; GIOVANINNI & PIRES, 2017; ROSS, 2022).

Quadro 1 - Estadiamento e subestadiamento da lesão renal aguda em cães

Estádio	Creatinina mg/dL	Descrição
I	<1,6	Paciente não azotêmico, mas com evidência de LRA documentada (exames retrospectivos, história clínica, evidência de imagem da LRA, presença de oligúria/anúria), paciente portador de DRC prévia, cardiopatias, em uso de medicamentos com potencial nefrotóxico, hipovolêmico, hipotenso, em choque, dentre outros. Aumento de creatinina sérica de 0,3 mg/dL em relação à creatinina de base em até 48 horas deve-se considerar a possibilidade de LRA em progressão. Pacientes que apresentarem oligúria (débito urinário \leq 1 mL/kg/h) ou anúria por um período superior ou igual a 6 horas e responderem ao ajuste da terapia com fluidos e manejo da pressão arterial, podem ser considerados como portadores da condição denominada LRA responsiva a reposição volêmica
II	1,7 a 2,5	Considerados os critérios elencados no estágio I
III	2,6 a 5	Considerados os critérios elencados no estágio I, diferenciando-se pelo grau de azotemia e pela consequente associação com piora do prognóstico.
IV	5,1 a 10	Considerados os critérios elencados no estágio I, diferenciando-se pelo grau de azotemia e pela consequente associação com piora do prognóstico.
V	>10	Considerados os critérios elencados no estágio I, diferenciando-se pelo grau de azotemia e pela consequente associação com piora do prognóstico.

Fonte: (Adaptado de International Renal Interest Society –Grading of acute kidney injury (2016))

A progressão da LRA pode ser minimizada nos paciente internados com a monitoração do estado hídrico, eletrolítico, ácido base, pressórico e do débito urinário (GIOVANINNI & PIRES, 2017).

2.5 Doença renal crônica

A doença renal crônica (DRC) é definida pela presença de alteração renal persistente (geralmente mais de três meses), caracterizada pela perda definitiva e irreversível de massa funcional e estrutural de um ou ambos os rins, em consequência de diferentes afecções que acometem os rins, ou uma combinação de insultos que, independentemente da causa leva a lenta destruição dos néfrons e a progressiva disfunção renal (IRIS, 2019). A perda progressiva da função renal pode resultar de diminuição linear, alternância entre períodos de estabilidade e/ou queda ingreme, até que a doença evolua para a fase terminal (LESS, 2004; POLZIN, 2011).

Para o desenvolvimento de DRC já foram documentados múltiplos fatores de risco, incluindo idade, hipertensão, proteinúria, agentes infecciosos, endócrinos, predileções por raça, LRA, cardiopatia, entre outros. A progressão da DRC para o estágio terminal pode ocorrer gradualmente a partir de insultos ativos ou esporádicos, evidentes ou subclínicos e de etiologias semelhantes ou diferentes. O estresse ativo e contínuo, desregulação metabólica e perda de integridade morfológica e funcional do epitélio tubular leva a inflamação e fibrose (COWGILL *et al*, 2016; EDDY & NEILSON, 2006).

2.5.1 Estadiamento e subestadiamento da doença renal crônica

O estadiamento da DRC em cães, de acordo com a IRIS, 2023, disponibiliza guias de orientação, formadas a partir do consenso entre pesquisadores da área e baseado em evidências científicas. Essas diretrizes devem ser aplicadas após o diagnóstico da doença, pelo menos em duas ocasiões distintas, no paciente hidratado, estável e em jejum de 9 a 12 horas. A definição do estágio em que o animal se encontra, estabelecido entre I a IV, se dá pelos valores das concentrações séricas de creatinina e da dimetilarginina simétrica (SDMA), quadro 2.

O paciente é subestadiado com base na proteinúria e na pressão arterial sistêmica (PAS), quadro 3 e 4, ambos associados à maior progressão da DRC e pior prognóstico. O objetivo é identificar a proteinúria renal, excluindo causas pós e pré-

renais. A quantificação da proteinúria é essencial na avaliação da DRC, pois permite avaliar a gravidade das lesões renais e progressão da doença (JACOB *et al.*, 2005). Avaliações seriadas ou sequenciais com intervalos de 2 a 4 semanas, por três vezes identificam se é persistente ou transitória, avaliam a magnitude e podem identificar a origem da proteinúria (IRIS, 2023). As lesões renais podem levar não apenas a complicações decorrentes do acúmulo de toxinas urêmicas, desequilíbrios eletrolíticos e ácido base, mas também da hipertensão arterial sistêmica (HAS), agravando o quadro e comprometendo outros órgãos (SCHIFFRIN *et al.*, 2007). O termo HAS é aplicado a aumentos sustentados da PAS e geralmente pode ser categorizado em hipertensão situacional, secundária ou idiopática. A DRC está associada à hipertensão secundária e, a HAS, é um marcador de risco contínuo para a progressão da doença renal (ACIERNO *et al.*, 2018).

Quadro 2 - Estadiamento da doença renal crônica em cães

Estádio	Creatinina mg/dL	SDMA µg/dL	Função remanescente	Fósforo mg/dL	Descrição
I	<1,4	<18			Estado não azotêmico, ou discreto aumento de creatinina ou concentração elevada de SDMA (>14 µg/dL) pode ser usado para diagnosticar DRC precoce. Pode apresentar palpação renal anormal ou achados alterados na imagem renal, histopatologia renal anormal, proteinúria de origem renal que podem estar acompanhadas ou não de HAS.
II	1,4 a 2,8	18 a 35	33%	<4,5	Azotemia em grau discreto e persistente. E os cães apresentam manifestações clínicas leves ou ausentes.
III	2,9 a 5	36 a 54	25%	<5	Azotemia renal em grau moderado. Muitos sinais extrarenais podem estar presentes, mas sua extensão e gravidade podem variar. Se sinais estão ausentes, o caso pode ser considerado como estágio inicial, enquanto que a presença de muitos ou sinais sistêmicos pode justificar a classificação como estágio avançado.
IV	>5	>54	<10%	<6	Azotemia renal intensa, com importante perda de função renal, com diversas alterações sistêmicas devido a uremia. O tratamento sintomático melhora a qualidade de vida e se torna mais relevante do que projetar tratamentos para retardar a progressão da DRC.

Fonte: (Adaptado de International Renal Interest Society - IRIS Staging of CKD – (modified 2019 e 2023)).

Quadro 3 - Subestadiamento da DRC com base na proteinúria em cães

RPC	Subestádios
<0,2	Não proteinúrico
0,2 a 0,5	Limítrofe
>0,5	Proteinúrico

Fonte: (Adaptado de International Renal Interest Society - IRIS Staging of CKD – (modified 2019 e 2023))

Quadro 4 - Subestadiamento da DRC pelo valor da pressão arterial sistólica e grau de risco à órgãos alvo

PAS mmHg	Risco à órgãos alvo (coração, SNC, rins)	Estadiamento
<140	Mínimo	Normotenso
140 a 159	Baixo	Limítrofe
160 a 179	Moderado	Hipertensão
≥180	Elevado	Hipertensão grave

Fonte: (Adaptado de International Renal Interest Society - IRIS Staging of CKD – (modified 2019 e 2023))

A HAS é problemática porque o aumento sustentado perpetua os danos vasculares, aumenta os níveis periféricos de resistência vascular e causam lesões em tecidos como rins, olhos, cérebro e coração (JACOB *et al.*, 2005; SCHIFFRIN *et al.*, 2007; ACIERNO *et al.*, 2018). A HAS e proteinúria renal podem ocorrer em qualquer estágio da DRC (POLZIN, 2013) e tem sido associada a progressão mais rápida da doença renal e aumento da mortalidade (ACIERNO *et al.*, 2018). Os estádios e os subestádios atribuídos ao paciente devem ser revisados periodicamente, pois as mudanças que ocorrem nas concentrações de creatinina ou SDMA podem alterar o estágio exigindo alterações na conduta e tratamento (IRIS, 2019).

2.6 Diferenciação entre lesão renal aguda e doença renal crônica

Muitas vezes os pacientes já chegam com a diminuição da função renal, representada pela azotemia, que deve ser investigada para estabelecer o diagnóstico adequado, prognóstico e tratamento sendo fundamental a monitoração

do estado hídrico, eletrolítico, ácido base, além do débito urinário e urinálise, especialmente em paciente internado com doenças graves (CRIVELLENTI, LONDOÑO & GIOVANINNI, 2021).

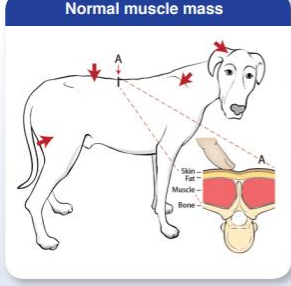
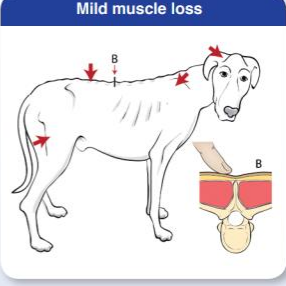
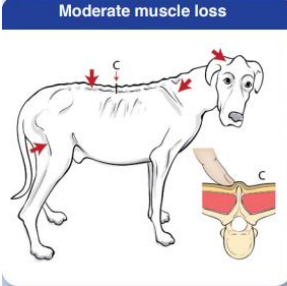
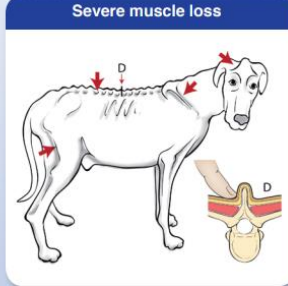
É necessário determinar se há alteração aguda ou descompensação de uma DRC anterior. Essa distinção é crítica, pois a LRA é passível de reversão, enquanto a DRC é irreversível. Provavelmente a LRA ocorre mais frequentemente do que é diagnosticada, pois geralmente passa despercebida, ou então é confundida com DRC, já que as alterações bioquímicas seriadas (aumento da creatinina, uréia, SDMA) podem estar alteradas nos dois casos, sendo necessária uma abordagem clínica ampla para a diferenciação dessas duas complicações (CRIVELLENTI, LONDOÑO & GIOVANINNI, 2021). Nos estádios precoces de disfunção renal, seja na LRA ou DRC, podem não ser diferenciados. No entanto, a DRC é percebida de início lento, caracteristicamente progressivo ao longo do tempo e irreversível, enquanto a LRA se desenvolve rapidamente e mantém o potencial de reparo e retorno da função. A DRC é fator de risco para o desenvolvimento de LRA, que por sua vez, tem sido reconhecida como potencial para a progressão da DRC (CHAWLA *et al.*, 2014; COWGILL *et al.*, 2016).

A natureza progressiva da DRC pode ser sinalizada pelo aparecimento e agravamento de características clínicas evidentes de disfunção renal, incluindo inapetência, perda de peso, polidipsia, poliúria, distúrbios da micção, letargia e vômitos. Porém é desconhecido o padrão ou a natureza da progressão, que podem ser subclínicos e não detectados, até que exceda a capacidade de reserva renal ou adaptações compensatórias dos rins (COWGILL *et al.*, 2016; FUHRMAN & KELLUM, 2016). Na ausência de lesão ativa, a função normalmente permanece estável (COWGILL *et al.*, 2016).

A maior causa de mortalidade em cães com DRC é a desnutrição. A importância de uma avaliação nutricional aprofundada aumenta à medida que aumentam os fatores predisponente e a sua gravidade (WSAVA, 2011). O acompanhamento do peso do animal, escore de condição muscular (ECM) e escore de condição corporal (ECC) em cada reavaliação clínica ao longo do tempo é valiosa para uma intervenção bem sucedida. As escalas empregadas para avaliação do

ECC e EMM são descritas no quadro 5 e 6, e não estão diretamente correlacionadas (LAFLAMME, 1997).

Quadro 5 - Graduação do escore de condição muscular dos cães

Normal muscle mass	Mild muscle loss	Moderate muscle loss	Severe muscle loss
			
Normal	Perda de massa muscular		
3 Ausência de perda muscular, massa muscular normal	2 leve	1 moderada	0 acentuada

Fonte: (WSAVA. Global Nutrition Guideline: Muscle-Condition-Score-Chart-for-Dogs.pdf (wsava.org). 2011).

A transição de estágio I para o II da DRC está associada a perda de EMM, assim como a transição de um estágio para o outro (COWGILL *et al.*, 2016). Geralmente na LRA não há modificações no ECC e EMM, nem na pelagem (CRIVELLENTI, LONDOÑO & GIOVANINNI, 2021).

A exacerbação aguda da DRC representa um desafio ainda maior, pois as características da LRA e da DRC estão presentes concomitantemente, podendo ser de menor intensidade em alguns cães com DRC avançada ou de maior intensidade nos estádios iniciais da DRC. Um paciente com azotemia aguda, exames retrospectivos de creatinina são importantes para identificar uma projeção prognóstica e se a disfunção renal já estava presente. Quando isso não é possível, a diferenciação entre LRA e DRC baseia-se principalmente na história clínica, nos achados do exame físico, nos dados clínico patológicos, achados ultrassonográficos e ocasionalmente na histologia, conforme o exemplo descrito na quadro 7. Animais que se recuperam da LRA devem ser monitorados prospectivamente como pacientes com DRC, mesmo que haja recuperação clínica e normalização dos valores séricos de creatinina (SEGEV *et al.*, 2022).

Quadro 6 - Graduação do escore de condição corporal dos cães

Magro demais	Ideal	Acima do peso
<p>1 Costelas, vértebras lombares, ossos pélvicos e todas as proeminências ósseas visíveis à distância. Ausência de gordura corporal perceptível. Perda de massa muscular evidente.</p> <p>2 Costelas, vértebras lombares e ossos pélvicos facilmente visíveis. Ausência de gordura palpável. Algumas proeminências ósseas podem estar visíveis. Perda mínima de massa muscular.</p> <p>3 Costelas facilmente palpáveis e podem estar visíveis sem gordura palpável. Ossos pélvicos tornando-se visíveis. Topo das vértebras lombares visível. Cintura e reentrâncias abdominais evidentes.</p>	<p>4 Costelas facilmente palpáveis com cobertura adiposa mínima. Vista de cima, a cintura é facilmente observada. Reentrância abdominal evidente.</p> <p>5 Costelas palpáveis sem cobertura adiposa excessiva. Vista de cima, a cintura é observada atrás das costelas. Abdome retraído quando visto de lado.</p>	<p>Acima</p> <p>6 Costelas palpáveis com leve excesso de cobertura adiposa. Cintura visível quando vista de cima, mas não é acentuada. Reentrância abdominal aparente.</p> <p>7 Costelas palpáveis com dificuldade; grossa cobertura adiposa. Depósito de gordura evidente sobre a área lombar e a base da cauda. Cintura ausente ou sutilmente visível. A reentrância abdominal pode estar presente.</p> <p>8 Impossível palpar as costelas situadas sob cobertura adiposa muito densa ou palpáveis somente com pressão acentuada. Denso depósito de gordura sobre a região lombar e a base da cauda. Cintura inexistente. Ausência de reentrância abdominal, podendo existir distensão abdominal evidente.</p> <p>9 Depósitos de gordura maciços sobre tórax, espinha e base da cauda. Depósitos de gordura no pescoço e membros. Distensão abdominal evidente.</p>

Fonte: (Adaptado WSAVA. Body Condition Score: 2020. Disponível em: Body-Condition-Score-Dog.pdf (wsava.org) Acesso em: 8 out. 2022)

Assim nas manifestações iniciais ou nos estádios mais avançados da LRA e DRC, é possível reconhecer e antecipar cuidados para os riscos potenciais e as circunstâncias clínicas que podem predispor a disfunção renal (COWGILL *et al.*, 2016).

Quadro 7 - Diferenciação da lesão renal aguda e doença renal crônica em cães

Parâmetro	LRA	DRC	Comentários
História			
Sinais clínicos compatíveis com histórico	Ausente e ou apresentados de forma aguda acompanhada de comorbidades e complicações simultâneas: pancreatite, gastroenterite, lesão pulmonar, etc	Presente, com intensidade crescente de sinais clínicos, com azotemia encontrada ocasionalmente. A baixa capacidade de concentrar urina ocorre antes que a creatinina exceda seu limite superior. Poliúria e polidipsia.	Os sinais clínicos podem estar ausentes ou ignorados pelos tutores, especialmente na DRC Estádio 1- 2
Exame físico			
Atitude	Normal a gravemente doente	Variam com o estágio da doença, mas geralmente menos doentes em comparação com a LRA para o mesmo grau de azotemia	A LRA pode ser subclínica nos estádios iniciais. A intensidade dos sinais clínicos em animais com DRC varia entre os indivíduos (especialmente na doença congênita)
Escore de condição corporal (ECC)	normal	normal a diminuído	A perda de peso não é esperada na DRC até o estágio 3
Mucosas	normal	pode ser pálido	A anemia se desenvolve apenas nos estádios finais da DRC
Dados clínico-patológicos			
Azotemia	Qualquer um	É improvável que seja grave na ausência de sinais clínicos	
Fósforo	Aumenta substancialmente comparado com o aumento da creatinina sérica	Inicialmente dentro do intervalo, aumenta proporcionalmente com a diminuição da função renal	
Cálcio	normal a diminuído	normal a aumentado	Intoxicação por uvas e passas ou vitamina D pode estar associada à hipercalcemia
Anemia	ausente	Presente em fases tardias da DRC Estádio 3 - 4	Animais com LRA podem apresentar anemia devido à inflamação ou sangramento gastrointestinal
Urinálise	Glicosúria por danos tubulares com normoglicemia e cilindúria em 30% dos pacientes	isostenúria	
Imagem			
Nos EUA	Rins grandes com arquitetura normal com hiperecogenicidade da cortical	Rins pequenos com margens irregulares, hiperecogenicidade da cortical e pouca diferenciação corticomedular	Exceções: DRC: algumas etiologias resultam em rim aumentado (por exemplo, infiltração neoplásica, amiloidose, hidronefrose)

...continua

.....continuação

Parâmetro	LRA	DRC	Comentários
Patologia			
Biópsia renal	Depende da etiologia, fibrose ausente	Depende da etiologia, fibrose é indicativa de DRC	

Fonte: (SEGEV *et al.*, 2022)

2.7 Hemoparasitoses

2.7.1 *Ehrlichia canis*

Ehrlichia canis é uma bactéria gram-negativa da família Anaplasmataceae da ordem Rickettsiales (DUMLER *et al.*, 2001; VIEIRA *et al.*, 2011). São pleomórficas, intracelulares obrigatórias de aproximadamente 0,5 µm, que se desenvolvem no interior de vacúolos originários da membrana plasmática de células do sistema fagocitário mononuclear de seus hospedeiros. Após a infecção ocorre a divisão por fissão binária até apresentar-se como mórula. O seu ciclo biológico envolve um hospedeiro vertebrado e um vetor invertebrado (WOODY & HOSKINS, 1991; DUMLER *et al.*, 2001).

A transmissão de *Ehrlichia canis* pode ocorrer por meio de transfusões sanguíneas (SILVA, 2015), porém é transmitida principalmente através da picada de um carrapato infectado. O *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato (s.l.) é o vetor principal, se não o único, e frequente reservatório, que tem transmissão transtadial, mas não transovariana, de forma que as larvas não são vetores importantes (DUMLER *et al.*, 2001). A transmissão intraestadial em carrapatos machos, aumenta o risco de transmissão de *E. canis* uma vez que além de permanecer por mais tempo no hospedeiro, pode transitar em diferentes indivíduos (BREMER *et al.*, 2005). Quando a bactéria alcança o intestino dos carrapatos, há invasão de células epiteliais e hemócitos e, após esse período de replicação inicial, o microrganismo coloniza vários tecidos do carrapato, incluindo as glândulas salivares (DUMLER *et al.*, 2001).

O *R. sanguineus* s.l. é um carrapato exótico que provavelmente chegou ao Brasil parasitando cães transportados pelos europeus, adaptando-se ao ambiente

urbano brasileiro. Em 1973, ocorreu em Belo Horizonte, o primeiro relato dessa infecção em cães, após a primeira descrição em 1935 na Argélia por Donatien e Lestoquard (COSTA *et al.*, 1973). Esse carrapato tem como hospedeiro preferencial o cão. Por apresentar boa adaptação ao clima tropical brasileiro e ter hábito nidícola, as populações de *R. sanguineus* s.l. conseguem se perpetuar por várias gerações, mesmo com apenas um cão no ambiente (LABRUNA & PEREIRA, 2001; RODRIGUES *et al.*, 2008).

O carrapato *R. sanguineus* s. l. é cosmopolita, possui distribuição espacial em diferentes biomas, e se adapta a ambientes antropizados, permitindo sua sobrevivência dentro de casa ou canis, em íntima relação com os cães domésticos. Há duas populações de *R. sanguineus* s.l., uma no estado do Rio Grande do Sul (clima temperado) e outra no restante do Brasil (clima tropical), sendo a primeira população de baixa eficiência do carrapato para a transmissão de *E. canis* (MORAES-FILHO *et al.*, 2011). Casos de ectoparasitismo por *R. sanguineus* s.l. em humanos, são raros no Brasil (DANTAS-TORRES *et al.*, 2006).

A erliquiose canina é uma doença de distribuição mundial, que apresenta caráter endêmico em todo o território brasileiro com exceção do estado do Rio Grande do Sul (KRAWCZAR *et al.*, 2012). É caracterizada por ser multissistêmica, de sintomatologia complexa, que varia na intensidade de acordo com as fases, aguda ou subclínica. Os animais podem permanecer por anos infectados por *E. canis* servindo de fonte de infecção ou avançam para a fase crônica (HARRUS *et al.*, 1997; HARRUS *et al.*, 1998). Essas fases não são tão diferenciadas nas infecções naturais, e podem ocorrer sobreposição delas (SYKES, 2010). As alterações no organismo do animal, que desencadearão a doença, são causadas principalmente por distúrbios imunológicos, induzidos pelo agente etiológico (CODNER *et al.*, 1985; HARRUS *et al.*, 1996, HARRUS *et al.*, 1999).

Os sinais clínicos variam de acordo com diferentes isolados, além das diferenças imunológicas inerentes aos indivíduos infectados (NYINDO *et al.*, 1980). A fase aguda ocorre por volta de 8 a vinte dias pós-infecção, o animal apresenta sinais clínicos inespecíficos que leva uma expressão imunológica inflamatória, pró-inflamatória, com sinalização purinérgica e liberação de citocinas nos quais levam a apatia, anorexia, vômito, febre, secreção ocular e nasal, anemia, lesões oculares,

alterações renais, alterações neurológicas, dermatites, epistaxe, perda de peso, linfadenopatia (plasmocitose e hiperplasia linfocítica), hepatoesplenomegalia, cardiomiopatia, dispneia, hematoquezia, melena, petéquias causados por distúrbios plaquetários e vasculite. Os achados hematológicos nesta fase podem incluir anemia normocítica normocrômica, leucocitose com desvio para esquerda e trombocitopenia (UNVER *et al.*, 2006; VIEIRA *et al.*, 2011). A trombocitopenia pelo aumento no sequestro de plaquetas pode ocorrer por diversos fatores imunológicos, como anticorpos antiplaquetários (HARRUS *et al.*, 1996; HARRUS *et al.*, 1997). Ainda, os processos inflamatórios no endotélio vascular, aumentam o consumo de plaquetas, distúrbios que diminuem a vida média como o aumento do sequestro esplênico, além da alteração na adesividade plaquetária e inibição da formação dos pseudópodes, pela liberação de uma proteína que atua inibindo a função normal das plaquetas (ABEYGUNAWARDENA *et al.*, 1990).

Ainda pode ocorrer leve glomerulopatia evidenciada pela fusão dos processos podocitários levando a proteinúria (CODNER *et al.*, 1992). Muitos cães podem se recuperar dessa fase com terapia apropriada, embora cães não tratados ou tratados inadequadamente possam desenvolver doença que pode persistir por meses a anos (GREENE, 2006).

A fase subclínica geralmente começa seis a nove semanas após a infecção, e é caracterizada por anemia, leucopenia e persistência da trombocitopenia leve a moderada (VIEIRA *et al.*, 2011). Altos títulos de anticorpos pelo estímulo constante parasitário são observados por um longo período, caracterizando essa fase (WANER *et al.*, 1997). Verifica-se o espessamento da membrana basal do glomérulo, proliferação mesangial, glomeruloesclerose segmentar focal e sinéquia, e a deposição de imunocomplexos que pode desencadear a lesão renal (CRIVELLENTI *et al.*, 2015).

Na fase crônica da doença é comum os cães apresentarem emaciação, fraqueza, distúrbios hematológicos e mucosas pálidas. Pode ocorrer hipergamaglobulinemia associada a uma hipoalbuminemia, com inversão da relação albumina/ globulina (HARRUS & WANER, 2011). Os cães infectados não conseguem desenvolver uma resposta imune efetiva, e a estimulação crônica pode induzir alterações glomerulonefróticas silenciosas que contribuem para o

desenvolvimento da DRC (HEIENE *et al.*, 2007; GOLDSTEIN *et al.*, 2013; BURTON *et al.*, 2020). A morte pode ocorrer com a pancitopenia devido ao envolvimento da medula óssea, e a hemorragia secundária a trombocitopenia ou a infecções em pacientes neutropênicos (HARRUS *et al.*, 1997; SANTAREM, 2003).

Vários métodos com graus de sensibilidade e especificidade diferentes podem ser usados para o diagnóstico que pode ser feito com base na visualização de mórulas em células dos esfregaços de sangue periférico ou capa leucocitária, além da sorologia, cultura do microrganismo, teste de imunoaglutinação e PCR (COSTA, 2007). Este último pode ser realizado a partir de material genético extraído de sangue total, medula óssea, linfonodos, soro ou aspirado de baço (HARRUS *et al.*, 2004). Um aumento de anticorpos IgG quatro vezes ao longo do tempo sugere infecção contínua (MAGGI & KRÄMER, 2019). A precisão do diagnóstico foi melhorada pela introdução da cultura e técnicas moleculares. Detecção molecular do gênero *Ehrlichia* por reação em cadeia da polimerase (PCR), nested-PCR e PCR em tempo real, têm sido usados para identificar indivíduos infectados experimentalmente ou naturalmente em casos agudos e na fase crônica (HARRUS & WANER, 2011).

A PCR é um teste direto, que aumenta sua especificidade ao detectar o DNA do agente etiológico nos cães positivos, antes da soroconversão, sendo um excelente teste para fins de diagnóstico individual (HARRUS & WANER, 2011). É importante conhecer as fases da doença e a dinâmica de infecção por *E. canis* para escolher o melhor método diagnóstico, associando os achados clínicos e hematológicos e escolha da terapêutica (NAKAGHI *et al.*, 2008).

2.7.2 *Babesia canis vogeli*

Os protozoários do gênero *Babesia*, pertencem ao Filo Protozoa, Sub-filo Apicomplexa, Classe Sporozoa, Subclasse Coccidiasina, Ordem Piroplasmorida, Família Babesiidae (O'DWYER & MASSARD, 2002).

Em seu ciclo biológico, são dependentes de um hospedeiro vertebrado e um invertebrado e é transmitida naturalmente ao cão, por meio de um carrapato infectado *Rhipicephalus sanguineus* s.l., com o esporozoíto. O *R. sanguineus* s.l. exige mais de um hospedeiro para o seu ciclo evolutivo, o que permite também, a transmissão transtadiária (SHORTT, 1936; BRUMPT, 1937; UILENBERG, 2006; CHAUVIN *et al.*, 2009).

Foram descritas duas espécies de parasitando o cão: *Babesia canis* medindo aproximadamente 3–5 µm, conhecida como grande babesia e *Babesia gibsoni* com 1–3 µm, como pequena babesia (IRWIN, 2009), morfologicamente distintas nos eritrócitos. Nas observações desta classificação, foi encontrado diferenças na patogenicidade dos isolados de *B. canis*, então reclassificada em três subespécies: *B. canis canis*, *B. canis rossi* e *B. canis vogeli*, para posteriormente serem consideradas espécies separadas (CARRET *et al.*, 1999).

Nas células sanguíneas do hospedeiro vertebrado, apresentam morfologia piriforme, podendo se agrupar em pares, unidas pela extremidade mais afilada, os merozoítos, ou apresentarem-se de forma redonda, oval, alongada ou ameboides em razão do seu desenvolvimento, diferente em relação aos merozoítos, tais como trofozoítos, esporozoítos e pré-gametócitos. Formas extracelulares no plasma podem também ser visualizadas, decorrentes da ruptura das células parasitadas (O'DWYER & MASSARD, 2002; CHAUVIN *et al.*, 2009; IRWIN, 2010). O gênero *Babesia* possui um metabolismo que degrada a hemoglobina dos eritrócitos com maior eficiência no hospedeiro vertebrado, em todas as suas fases além de serem eficientes na transmissão transovariana no hospedeiro invertebrado (UILENBERG, 2006).

A *B. canis vogeli* é a principal subespécie na América (DANTAS-TORRES *et al.*, 2006; EIRAS *et al.*, 2008; PASSOS *et al.*, 2005; SOLANO-GALLEGO *et al.*, 2008), podendo ser considerada causadora de doença endêmica no Brasil (DANTAS-TORRES *et al.*, 2006), tanto em cães de ambiente urbano (PASSOS *et al.*, 2005), quanto das áreas rurais (COSTA-JÚNIOR *et al.*, 2009). Ao alimentar, o artrópode ingere várias formas do parasito presente nas hemácias, que são destruídos no intestino, entretanto, os gamontes, formas infectantes, invadem as células intestinais e transforma-se em corpos raiados. A partir desta fase, haverá a

fusão destes gametas de forma sexuada, surgindo um zigoto, que passará por mudanças até se tornar esporocinetos, que saem das células intestinais e invadem vários tecidos do carrapato via hemolinfa, inclusive os ovários, os ovos da fêmea e as glândulas salivares, o que permite também transmissão vertical (SHORTT, 1936; BRUMPT, 1937; UILENBERG, 2006; CHAUVIN *et al.*, 2009).

Os parasitos que atingem a glândula salivar são ativados entre 2 a 3 dias, multiplicam e formam os esporozoítos, formas infectantes, que são transmitidos aos hospedeiros vertebrados por ocasião da picada, após a fixação do carrapato no hospedeiro vertebrado (VIDOTO & TRAPP, 2004; UILENBERG, 2006; CHAUVIN *et al.*, 2009). Após a invasão eritrocitária do hospedeiro, os trofozoitos sofrem uma esquizogonia com a mudança fenotípica para merozoítos que emergem das células lisadas para invasão de novas hemácias, recomeçando o ciclo de replicação (MEHLHORN & SCHEIN, 1993; CHAUVIN *et al.*, 2009). Alguns merozoítos mudam para uma forma ovoide e desenvolvem-se em gamontes intraeritrocitos ou não (MEHLHORN & SCHEIN, 1993). É sabido que a diferença nas linhagens de *R. sanguineus* s.l. seja possivelmente sua competência vetorial (MORAES-FILHO *et al.*, 2011). A *B. canis vogeli* ocorre em várias regiões, tropicais e subtropicais, ao redor do mundo demonstrando que diferentes linhagens de carrapatos *R. sanguineus* s.l. podem ser vetores competentes (RENÉ-MARTELLET *et al.*, 2015).

B. canis vogeli é a espécie que apresenta menor virulência em comparação com as outras (UILENBERG *et al.*, 1989) e são fatores individuais como coinfeções, imunodepressão e cães esplenotomizados que contribuem para o desenvolvimento da babesiose. A doença pode manifestar-se sob as formas hiperaguda, aguda, subclínica e crônica, com risco de óbito em infecções superagudas (SHAW *et al.*, 2001; SOLANO-GALLEGO *et al.*, 2008). As infecções por *Babesia* spp. costumam ser crônicas e podem durar longos períodos e, em alguns casos, toda a vida do animal. Isso ocorre devido a diversos mecanismos de escape do sistema imune que permitem ao parasito manter-se em processo de replicação, mesmo considerando o ambiente hostil no hospedeiro (ALLRED, 2003). A resposta imune humoral se inicia em torno de sete dias após a infecção (BRANDÃO *et al.*, 2003). A resposta imune celular é a mais importante no combate às infecções por *Babesia* spp. (VIDOTTO & TRAPP, 2004), entretanto, não há imunidade cruzada entre as subespécies de *B. canis*. Anticorpos podem ser detectados cinco a doze dias pós-infecção, alcançando

um valor máximo em torno do 21^o dia, e a imunidade subespécie-específico apresenta duração de aproximadamente cinco meses, estando o hospedeiro susceptível à reinfecção após este período (VERCAMMEN *et al.*, 1997).

Os sinais clínicos mais comumente observados são decorrentes da hemólise intravascular e extravascular. A hemólise intravascular se inicia pós infecção devido ao processo de replicação e por danos diretos causados pelo parasito no processo de invasão celular, ou por alterações osmóticas nos eritrócitos infectados, sem necessariamente ocorrer manifestações clínicas nos cães (MAKINDE & BOBADE, 1994; O'DWYER & MASSARD, 2002). A hemólise intravascular é responsável pela hemoglobinemia e hemoglobinúria (STOCKHAM & SCOTT, 2008). Já a hemólise extravascular ocorre pelo sequestro dos eritrócitos pelo sistema mononuclear fagocítico, principalmente no baço e no fígado. A presença de antígenos do parasito na membrana dos eritrócitos infectados e a aderência de antígenos solúveis da *Babesia* à membrana de hemácias não infectadas e plaquetas, além da reação imunológica contra autoantígenos, levam a uma ligação de anticorpos e ativação do sistema complemento contra plaquetas e eritrócitos, provocando à hemólise intravascular e/ ou extravascular e trombocitopenia (SHAW *et al.*, 2001). A destruição de hemácias na infecção por *B. canis vogeli* é responsável pela anemia regenerativa, geralmente acompanhada de reticulócitos e hemácias nucleadas quando a infecção passa para uma fase mais crônica de maior resposta medular (O'DWYER & MASSARD, 2002).

No Brasil, a forma subclínica da babesiose canina é provavelmente a apresentação predominante nos cães infectados (IRWIN, 2009) e ocorre quando conseguem debelar a infecção aguda, e passa a portar o hemoparasito em órgãos, como baço e fígado. Nesta fase os cães não apresentam sintomatologia evidente, evoluindo para a forma crônica. Na forma crônica os animais podem apresentar episódios de reagudização da doença, seja devido à ocorrência de doenças concomitantes ou situações de estresse e imunossupressão, levando a quadros de apatia, anorexia, prostração, petéquias, perda de apetite, febres intermitentes, mucosas hipocoradas e fraqueza (O'DWYER & MASSAARD, 2002).

Alguns animais podem apresentar complicações no quadro clínico, hepatopatia, LRA, coagulação intravascular disseminada e síndromes respiratórias.

Na LRA há uma diminuição da TFG, causando azotemia e uremia em alguns cães (MATHE *et al.*, 2006). Na fase aguda da doença ocorre um desbalanço imunológico e a resposta do tipo celular protetora (Th1) é deslocada para uma resposta imune humoral (Th2), com alta produção de anticorpos, que leva a efeitos sistêmicos como hipergamaglobulinemia, anticorpos autoreativos e a deposição de imunocomplexos que podem se acumular na úvea, rins, articulações e sistema nervoso central (SHAW *et al.*, 2001). O potencial de envolvimento renal em cães com babesiose tem recebido atenção nos últimos anos e estudos com novos biomarcadores sugerem dano glomerular e tubular proximal em cães com *Babesia canis* (KULES *et al.*, 2018). Hipotensão sistêmica, levando a vasoconstrição nos rins, pode ser a causa mais importante de hipóxia renal, porém a anemia também pode contribuir pela oxigenação inadequada (MÁTHÉ *et al.*, 2007).

A microscopia de amostras de leitos capilares (ponta de orelha, unha do pé), continua sendo o teste de diagnóstico mais simples e acessível durante infecções agudas, com alta especificidade, porém baixa sensibilidade. A fase crônica, devido à baixa parasitemia representa um desafio para o diagnóstico. Na detecção de anticorpos, as técnicas de imunofluorescência indireta e ensaio imunoenzimático são utilizadas para demonstrar exposição ao parasito, muito útil em levantamentos epidemiológicos e em cães com baixa parasitemia (ARAUJO *et al.*, 2015), sem no entanto, diferenciar se a infecção é ativa (WAGNER *et al.*, 1992). A PCR também fornece meio prático para detectar e diferenciar infecções com várias *Babesia* spp e constitui ferramenta sensível para avaliar o resultado do tratamento. O PCR proporciona capacidade de realizar medições muito sensíveis, precisas e reprodutíveis de DNA específico, presente em uma amostra (IRWIN, 2009; COSTA-JÚNIOR *et al.*, 2012). E pode ser uma alternativa para cães cronicamente infectados (INOKUMA *et al.*, 2004).

2.7.3 *Rangelia vitalii*

A *Rangelia vitalii*, é um protozoário da família Babesiidae, ordem Piroplasmida dentro do filo Apicomplexa, que infecta cães domésticos no Brasil, Uruguai,

Argentina e Paraguai (FRANÇA *et al.*, 2010; SÁNCHEZ *et al.*, 2017). Foi considerada por outros pesquisadores como o mesmo microrganismo causador de babesiose canina, por muitos anos (FRANÇA *et al.*, 2010). É transmitido por carrapatos da espécie *Amblyomma aureolatum* que está restrito ao sul e sudeste do Brasil e é o vetor exclusivo (SOARES *et al.*, 2018; SOARES *et al.*, 2011). Hospedeiros vertebrados silvestres, como canídeos, foram identificados infectados com *R. vitalii* (PARAENSE & VIANNA, 1948; RUAS, 2005) e são hospedeiros naturais da fase adulta do *Amblyomma aureolatum* na área nativa de Mata Atlântica, que oferece condições ideais, com alta umidade e temperaturas médias entre 18°C e 22°C (LABRUNA *et al.*, 2011). A infecção é mantida no *A. aureolatum* por transmissão vertical e perpetuação transestadial (SOARES, 2014; SOARES *et al.*, 2018).

Nas áreas urbanas próximas a fragmentos de Mata Atlântica os cães domésticos desempenham melhor hospedeiro do carrapato, porém roedores e pequenas aves podem ser encontradas com a fase de larva e ninfa do *A. aureolatum* (QUADROS *et al.*, 2015; PINTER *et al.*, 2016). Essa proximidade dos cães domésticos, susceptíveis ao vetor, predispõe a infecção por *R. vitalii* (SOARES *et al.*, 2014). Entretanto a taxa de infestação em cães causada por *A. aureolatum*, é considerada baixa quando comparada as altas taxas encontradas na infestação causada por *R. sanguineus* s.l. (PINTER *et al.*, 2016). *A. aureolatum* participa do ciclo de transmissão de *Rickettsia rickettsii*, uma bactéria de alta letalidade, causadora da febre maculosa (LABRUNA *et al.*, 2011).

A rangeliose é atualmente reconhecida como uma doença reemergente. O protozoário pode ser visto durante os picos de febre, livre no plasma, em eritrócitos, monócitos e citoplasma de células endoteliais, nos capilares cerebrais, veia jugular e aorta. A infecção natural por *R. vitalii* tem sido demonstrada em cães selvagens e carnívoros de cativeiro, nos quais não se observa a alta patogenicidade e letalidade demonstrada em cães domésticos, o que pode sugerir falta de coevolução com este protozoário (FIGHERA *et al.*, 2010; ALVARADO-RYBAK *et al.*, 2016).

As características clínicas apresentadas pelos cães são compatíveis com doenças transmitidas por carrapatos: febre, anemia hemolítica extravascular, icterícia, hepatoesplenomegalia, sangramento por orifícios naturais e principalmente

bordas de orelhas (EIRAS *et al.*, 2014; SOARES *et al.*, 2015; BORRÁS *et al.*, 2020). Em cães experimentalmente infectados, houve trombocitopenia grave durante a fase aguda (PAIM *et al.*, 2012). As alterações hematológicas são referentes a uma anemia hemolítica extravascular regenerativa e a uma trombocitopenia imunomediada, que pode estar associada a casos de diátese hemorrágica. Assim, há uma redução na contagem eritrocítica, na hemoglobina e no hematócrito. No início tem-se uma anemia normocítica normocrômica, devido ao tempo necessário para ocorrer a resposta medular. Anemia macrocítica hipocrômica, anisocitose, policromasia, reticulocitose e metarubricitemia indicam a presença de resposta medular (anemia regenerativa). Esferocitose, eritrofagocitose e presença de corpúsculo de Howell-Jolly indicam anemia hemolítica imunomediada (FRANÇA *et al.*, 2010).

As alterações no leucograma são variáveis, podendo apresentar leucocitose com neutrofilia e desvio à esquerda, porém pode ocorrer leucopenia com neutropenia, além de linfocitose e monocitose. Plasma icterico é um achado frequente. Redução da agregação plaquetária e coagulação intravascular disseminada podem ocorrer. Na medula ocorre aumento da linhagem eritroide (FRANÇA *et al.*, 2010). Cães com rangeliose podem ter aumento nas proteínas de fase aguda, hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia (PAIM *et al.*, 2013). A enfermidade pode manifestar-se de três formas clínicas: forma aguda ou icterica (três dias), subaguda ou hemorrágica (oito a quinze dias) e forma crônica (dezoito a vinte e cinco dias), sendo esta última, leve ou benigna (LORETTI & BARROS, 2004).

No exame de esfregaço sanguíneo, *R. vitalii* possui forma intraeritrocitária similar ao piroplasma *B. canis vogeli* (EIRAS *et al.*, 2014) e por ser considerada por outros pesquisadores como o mesmo microorganismo causador de babesiose canina, houve redescritção dos aspectos patológicos, sorológicos e morfológicos da doença sendo necessário uma caracterização molecular (SOARES *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2011; LORETTI & BARROS, 2005). Portanto, o diagnóstico molecular por PCR é o método de escolha para diferenciar essas espécies com sondas específicas ou por sequenciamento genético (SOARES *et al.*, 2018). Em Minas Gerais, há a possibilidade de subdiagnóstico da rangeliose, visto que o parasito foi detectado em cães (MOREIRA *et al.*, 2013) e em lobo-guará (*Chrysocyon brachyurus*) (SILVEIRA *et al.*, 2016), bem como é conhecida a presença de *A.*

aureolatum em ambientes silvestres, neste estado e a semelhança dos sinais clínicos com outras hemoparasitoses (RODRIGUES *et al.*, 2002).

2.8 Leishmaniose

2.8.1 *Leishmania infantum*

Leishmanioses compreendem um grupo de doenças causada por protozoários intracelulares obrigatórios, digenético, pertencentes ao gênero *Leishmania* (ROSS, 1993) da família Trypanosomatidae e a ordem Kinetoplastida (LAINSON *et al.*, 1987). A espécie causadora da leishmaniose visceral pertence a família *Leishmania donovani* complexo do subgênero *L. (Leishmania)* no qual estão incluídas: *L. (L.) donovani*, que causa a leishmaniose visceral antroponótica na Índia, Bangladesh, Nepal e Paquistão; *L. (L.) infantum*, responsável por leishmaniose zoonótica na região do mediterrâneo (Europa e África); e em diferentes países das Américas *L. (L.) infantum chagasi* também responsável por leishmaniose zoonótica, que apresenta alta similaridade genética, sem distinção em múltiplas análises pautadas em biologia celular e molecular entre *L. (L.) infantum* e *L. (L.) chagasi* (DANTAS-TORRES, 2006; LUKES *et al.*, 2007; MARCILI *et al.*, 2014).

O cão é considerado o principal reservatório doméstico da infecção por *L. (L.) infantum*, independente da condição de domiciliados, semi-domiciliados, vagantes ou selvagens, apresentando alta competência na transmissão do protozoário para o vetor natural, e seu papel na epidemiologia da infecção não pode ser subestimado (WHO, 2010). A leishmaniose visceral canina (LVC) é uma infecção crônica generalizada e fatal quando não tratada, que acomete órgãos ricos em células do sistema fagocítico mononuclear como o fígado, baço, medula óssea, rins, pele e trato gastrointestinal (MAURICIO *et al.*, 2000).

A principal forma de transmissão ocorre durante repasto sanguíneo de fêmea de flebotomíneo infectada. No Brasil e países do Novo Mundo, o principal gênero é a *Lutzomyia*, dípteros da família Psychodidae, com ampla distribuição desde regiões do sul até o norte do país, sendo a espécie mais importante a *Lutzomyia longipalpis*

(LAINSON *et al.*, 1982; WHO, 2010), embora seja possível a participação de outras espécies (DANTAS-TORRES *et al.*, 2010). *Lutzomyia cruzi* no sul do Brasil (OLIVEIRA *et al.*, 2018). Há regiões, em que são relatados casos de LVC sem a ocorrência do *L. longipalpis*, e a presença de outros dípteros da mesma família, como *Migonemyia migonei* e *Pyntomyia fisheri*, associados à transmissão de *L. infantum*, permanece em discussão (GALVIS-OVALLOS *et al.*, 2020).

A grande capacidade de adaptação do vetor *L. longipalpis* aos ambientes urbanos, tanto no intra como no peridomicílio, e a temperaturas variadas, tem influenciado a dinâmica de transmissão da infecção (LOPES *et al.*, 2010). Quando a *L. longipalpis* se alimenta em um hospedeiro mamífero infectado com *L. infantum*, ingere formas amastigotas, aflageladas do parasito (QUINNELL & COURTENAY, 2009), que chegando ao tubo gastrointestinal dos flebotomíneos, transformam-se em promastigotas. As formas promastigotas são flageladas e móveis, multiplicam na parte distal do intestino, até que evoluem para as formas infectantes, promastigota metacíclica, em média, entre oito a 10 dias (KAMHAWI, 2006). Estas migram para o esôfago, faringe e probóscide do inseto (KILLICK-KENDRICK & RIOUX, 2002; SACKS *et al.*, 2001).

Ao realizar novo repasto sanguíneo em hospedeiro vertebrado susceptível, as formas infectantes de *Leishmania* são inoculadas diretamente da probóscida e por regurgitação, junto com a saliva do inseto (SACKS *et al.* 2001). Estas promastigotas são internalizadas via receptores por macrófagos, permanecem em vacúolo parasitóforo (fagolisossoma), estrutura envolvida na destruição do parasito. Porém, o parasito apresenta mecanismos capazes de evadir da ação microbicida do macrófago, transformando-se em amastigotas. Inicia-se, então, o processo de multiplicação, que se estende, até a ruptura da célula, quando as amastigotas são liberadas para infectar outros macrófagos, propagando a infecção. Durante este processo ocorre, ainda, a liberação de produtos antigênicos que serão apresentados ao sistema imune, gerando uma resposta imune específica (BLAVIER *et al.*, 2001).

O desenvolvimento e progressão da LVC é altamente variável. Em torno de 60 a 80% dos cães que vivem em áreas endêmicas podem ter contato com o parasito e não desenvolver sinais clínicos da doença, pois o período de incubação varia de meses a anos (SOLANO-GALEGO *et al.*, 2011). O estabelecimento de

resposta imune, protetora ou não, é essencialmente mediada por células T que podem ser subdivididas em linhagens Th1 e Th2, distinguíveis pelas citocinas produzidas e pelos efeitos imunológicos que elas comandam (PINELLI *et al.*, 1994; NOGUEIRA & RIBEIRO, 2015). As células Th1, consideradas pró-inflamatórias iniciam imunidade celular mediada e citotoxicidade, resultando no combate eficiente ao parasito e consequente resistência à infecção (PINELLI *et al.*, 1994). As células Th2 medeiam a imunidade humoral e podem ser consideradas anti-inflamatórias secretando principalmente citocinas que estimulam a proliferação de linfócitos B com plasmocitose, caracterizados por uma resposta imunológica do tipo humoral e consequente susceptibilidade à doença. Os anticorpos produzidos via resposta humoral, imunoglobulinas (Ig) de todas as classes, principalmente da classe IgG são incapazes de debelar a infecção, resultando em altas cargas parasitárias e aparecimentos de sinais clínicos da doença (PINELLI *et al.*, 1994; GOTO & LINDOSO, 2004).

Como consequência, ocorre formação de grande quantidade de imunocomplexos circulantes que se deposita em vasos e órgãos, determinando o desenvolvimento de reações inflamatórias que levam a vasculites, anormalidades dermatológicas (hiperqueratose, descamações, despigmentações e ulcerações principalmente localizadas no espelho nasal e nas extremidades das orelhas e membros), uveítes, artrites, além de glomerulonefrites (SLAPPENDEL & FERRER, 1990; NIETO *et al.*, 1992; SOLANO-GALEGO *et al.*, 2011). Fatores como raça, imunossupressão, doença concomitante e estado nutricional podem influenciar o resultado da infecção. A gravidade da doença está correlacionada positivamente com altos níveis de anticorpos e aumento da carga parasitária (NOGUEIRA & RIBEIRO, 2015; LOPES *et al.*, 2018).

Os danos renais, quando avaliados em microscopia, em cães naturalmente infectado à microscopia são glomerulares túbulo-intersticiais enumerados em: 1.) glomerulonefrite membranoproliferativa e/ou mesangioproliferativa; 2.) glomerulonefrite crescêntica e membranosa e 3.) glomerulonefrite esclerosante. Os mecanismos das glomerulonefrites na LVC estão relacionados as hipersensibilidades do tipo II, mediada pela deposição de imunocomplexos nas membranas basais (TAFURI *et al.*, 1989; ALVES, 2018 e 2022). Essas lesões estruturais podem

provocar insuficiência renal nos cães (NIETO *et al.*, 1992; TAFURI *et al.*, 2001; ALVES *et al.*, 2022).

O diagnóstico da LVC é complexo e múltiplas estratégias precisam ser utilizadas. Em regiões endêmicas é baseado em sinais clínicos e/ ou alterações clínico patológicas compatíveis com a doença, combinado com a avaliação de resposta imunológica e a demonstração da presença do parasito, entretanto os valores de sensibilidade são bastante variáveis (IKONOMOPOULOS *et al.*, 2003; MIRÓ *et al.*, 2008; SOLANO-GALLEGO *et al.*, 2009). Métodos parasitológicos para observação direta podem ser conduzidos em amostras provenientes de aspirado de linfonodo, medula óssea, baço, fígado, pele e sangue, nos quais a presença intracelular das formas amastigotas caracterizam resultados positivos (FARIA, 2012; AZEVEDO *et al.*, 2021). Esse método pode apresentar especificidades que chegam a 100%, entretanto a sensibilidade é variável e apresenta-se reduzida em amostras de sangue periférico, swabs de mucosas ou urina (HERNÁNDEZ *et al.*, 2015).

A imunohistoquímica e os métodos moleculares são variantes do método parasitológico. A imuno-histoquímica é uma técnica de diagnóstico direto que se baseia na detecção do parasito em secções coradas de tecidos. A detecção é feita utilizando anticorpo secundário biotilado de cabra anticamundongo, e demonstrando especificidades compatíveis com aquelas obtidas empregando-se anticorpos monoclonais (TAFURI *et al.* 2004; FARIA, 2012).

As técnicas sorológicas baseadas na resposta imune do hospedeiro indectado incluem: reação de fixação do complemento, hemaglutinação, reação de imunofluorescência direta, reação de imunofluorescência indireta, aglutinação em látex, ensaio de imunoabsorção enzimática, imunocromatográfico, western blot e testes combinados a citometria de fluxo, incluindo a utilização de esferas revestidas de partículas antigênicas e mesmo o uso consorciado de antígenos em métodos multiplex (MIRÓ *et al.*, 2008; SOLANO-GALLEGO *et al.*, 2009; FARIA, 2012; AZEVEDO *et al.*, 2021).

Ensaio de biologia molecular baseados na reação de cadeia em polimerase (PCR), com abordagens que variam desde reações em formato convencional até modelos quantitativos baseados em reação em tempo real, podem ser utilizados com marcadores moleculares variáveis, com diferentes razões de acurácia

diagnóstica e múltiplas derivações técnicas (AZEVEDO *et al.*, 2021). Este teste pode ser realizado em diferentes amostras, tais como aspirados de medula, aspirados de linfonodos, sangue e urina e biópsias de pele (FARIA, 2012). Xenodiagnóstico e cultura de sangue ou fragmentos de tecidos são utilizados em instituições de pesquisa (NERY *et al.* 2017). No entanto as autoridades sanitárias brasileiras recomendam um número restrito de exames, que equivalem principalmente a provas sorológicas com base na utilização sequencial de um teste imunocromatográfico para triagem, seguido de um teste ensaio de imunoabsorção enzimática para confirmação. Este último tendo sua utilização atrelada a rede de laboratórios de referência que integram o Sistema nacional de laboratórios de saúde pública (BRASIL, 2016).

Além dos exames para o diagnóstico em um cão suspeito, outros complementares como hemograma, perfis bioquímicos renais e hepáticos, eletroforese de proteínas séricas são utilizados para avaliar a presença de hipergamaglobulinemia com relação albumina/ globulina reduzida e urinálise, em que é possível diagnosticar precocemente o envolvimento glomerular (PIERANTOZZI *et al.*, 2013; SOLANO-GALLEGO *et al.*, 2014).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a frequência das infecções por *Ehrlichia canis*, *Babesia canis vogeli*, *Rangelia vitalii* e *Leishmania infantum* em cães com alteração renal na região metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais.

3.2 Objetivos específicos

- Detectar o DNA de *Ehrlichia canis*, *Babesia canis vogeli*, *Rangelia vitalii* e *Leishmania infantum* em amostras de sangue de animais que compareceram à clínica para consulta médica veterinária.
- Investigar a ocorrência de anticorpos anti-IgG para *Leishmania* sp;
- Correlacionar a produção de globulina nos pacientes infectados;
- Classificar o escore de condição corporal e escore de massa muscular dos animais com alteração renal;
- Estadiar a disfunção renal dos pacientes em LRA ou DRC de acordo com as diretrizes da Sociedade Internacional de Interesse renal.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Essa pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética para o uso de animais (CEUA-UNISA) da Universidade Santo Amaro sob o protocolo de nº 34/2021.

4.1 Descrição da Região Estudada

Este estudo foi realizado em uma clínica privada localizada no Bairro São Caetano da cidade de Contagem, pertencente a região metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais localizada a 19°59'05,77``S e 44°06'59,80``O. Essa região possui um relevo plano com algumas montanhas, clima tropical de altitude e bioma de Mata Atlântica e Cerrado (XAVIER, 2018).

4.2 Descrições dos animais

Foi utilizado material biológico de animais que compareceram à clínica para consulta médica veterinária. Após a autorização por escrito, do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo A), foram coletadas amostras de sangue de 67 cães, por conveniência (não probabilística) e sabidamente atendidos com alteração renal, avaliada seja por creatina sérica maior que 1,4 mg/dL e/ou alteração morfológica no exame de imagem, histórico de LRA e infecção pelos agentes estudados, como critério de inclusão.

Os animais, entre machos e fêmeas, castrados e não castrados, de diferentes idades e raças, compareceram ao consultório entre junho de 2021 a setembro 2022.

4.3 Avaliação clínica

Os cães foram submetidos a anamnese e exame físico, incluindo inspeção da coloração das mucosas orais e oculares, avaliação da hidratação através do turgor cutâneo, lubrificação de mucosas e tempo de preenchimento capilar, medição da frequência cardíaca pela auscultação, do pulso por palpação digital em artéria femoral e da frequência respiratória pela visualização dos movimentos respiratórios por minuto, além de palpação abdominal, inspeção de linfonodos e da temperatura retal por termômetro digital.

A pressão arterial sistólica (PAS) foi mensurada pelo método Doppler com manguito adequado a circunferência do membro torácico, com tamanho aproximado de 40%. Além disso, foi realizada a classificação de cada cão pelo escore de condição corporal (ECC) e escore de massa muscular (EMM).

Os pacientes receberam cuidados e tratamentos de acordo com a condição médica de cada um, particularidade individual de cada caso, associado aos exames complementares. Esses conjuntos de dados auxiliaram o estadiamento de cada paciente de acordo com os as diretrizes da Sociedade Internacional de Interesse renal (IRIS) 2016 para LRA e 2019 para DRC.

4.4 Coleta de amostras

Foram coletados 3 mL de sangue de cada cão, através de punção de veia jugular, com agulha de calibre 20x0,55 mm acoplada em seringa. Os volumes foram distribuídos em tubos estéreis com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) e em tubo sem anticoagulante para obtenção do soro. O sangue colocado no tubo sem anticoagulante foi centrifugado para a obtenção do soro, que foi aliquoteado e acondicionado em tubo tipo Eppendorf®. As amostras foram identificadas com o nome do animal, tutor, data, recebendo um número de 1 a 67. As amostras foram mantidas congeladas (-20°C) até o momento de sua análise.

4.5 Sorologia para *Leishmania* sp.

O teste rápido qualitativo para a detecção de anticorpos específicos para *Leishmania* (TR DPP® Bio-Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ, Brasil) emprega uma combinação de proteína A conjugada, partículas de ouro coloidal e antígeno recombinante de *Leishmania chagasi* K28 (fragmentos K26, K39 e K9). A plataforma apresenta dois poços: Poço 1, ligado pela membrana da amostra e Poço 2, ligado a membrana de revelação. A membrana de revelação é composta pelas membranas: do tampão, do conjugado, de nitrocelulose sensibilizadas com antígenos de *Leishmania* e de absorção residual. É um teste de triagem imunocromatográfica, de uso único, realizado de acordo com as recomendações do fabricante e com os parâmetros estabelecidos pelo Ministério da Saúde.

4.6 Testes moleculares

Foram realizados a reação de cadeia em polimerase (PCR) em tempo real para identificação de *E. canis*, *B. canis vogeli*, *R. vitalii* no laboratório LabVet da Universidade Santo Amaro, São Paulo e PCR para *L. infantum* e no laboratório do

Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal, Universidade de São Paulo.

4.6.1 Extração do ácido desoxirribonucleico (DNA)

A extração do ácido desoxirribonucleico (DNA) foi realizada no Laboratório LabVet da Universidade Santo Amaro, São Paulo, a partir das amostras de sangue, acondicionados em tubos com EDTA. Foram processadas individualmente, utilizando o kit comercial “PureLink Genomic DNA Mini Kit” (Thermofisher), seguindo as recomendações do fabricante. Os eluatos de DNA foram devidamente identificados e armazenados a -20°C para posterior execução do diagnóstico da técnica de PCR em tempo real e PCR.

4.6.2 Marcadores moleculares para amplificação de DNA e realização do PCR

Para *E. canis*, a PCR em tempo real foi utilizada oligonucleotídeos iniciadores, em uma única reação pela amplificação de um gene de proteína de formação de ligação dissulfeto específico de gênero (Dsb). Primer Dsb-321 (para frente 5'-3') TTGCAAATGATGTCTGAAGATATGAAACA T, primer Dsb-671 (reverso, 5'-3') GCTGCTCCACCAATAAATGTATCYCCTA T, além da sonda espécie-específica TaqMan fluorescente (5'- AGCTAGTGCTGCTTGGGCAACTTTGAGTGAA - 3') 5' FAM/BHQ – 1 3', obtendo-se uma sequência de nucleotídeos amplificados com 378 pb (DOYLE *et al.*, 2005). Para *B. canis vogeli* foi realizada utilizando-se os primers senso hsp70-F (5'-GTCATCACTGTGCCTGCGTACT-3') e antígenos hsp70-R (5'-CATGACGTTGAGACCGGCAAT-3'). Foram associados a uma sonda interna fluorogênica específica (5'- Hex/AGCGCCAGGCCACCAAGGACGCT-3'-IABIkFQ), obtendo-se a amplificação de um fragmento de 84 pares de base do gene hsp70 de *B. canis vogeli* (PELEG *et al.*, 2010), e para a identificação de *R. vitalii* utilizou-se os oligonucleotídeos iniciadores denominados senso Rv751-770 (5'- GCG TAT CCC GAA GAT TCA AA-3') e antisenso Rv930- 91(5'- AGT GAA AGC GGT GCA ACA

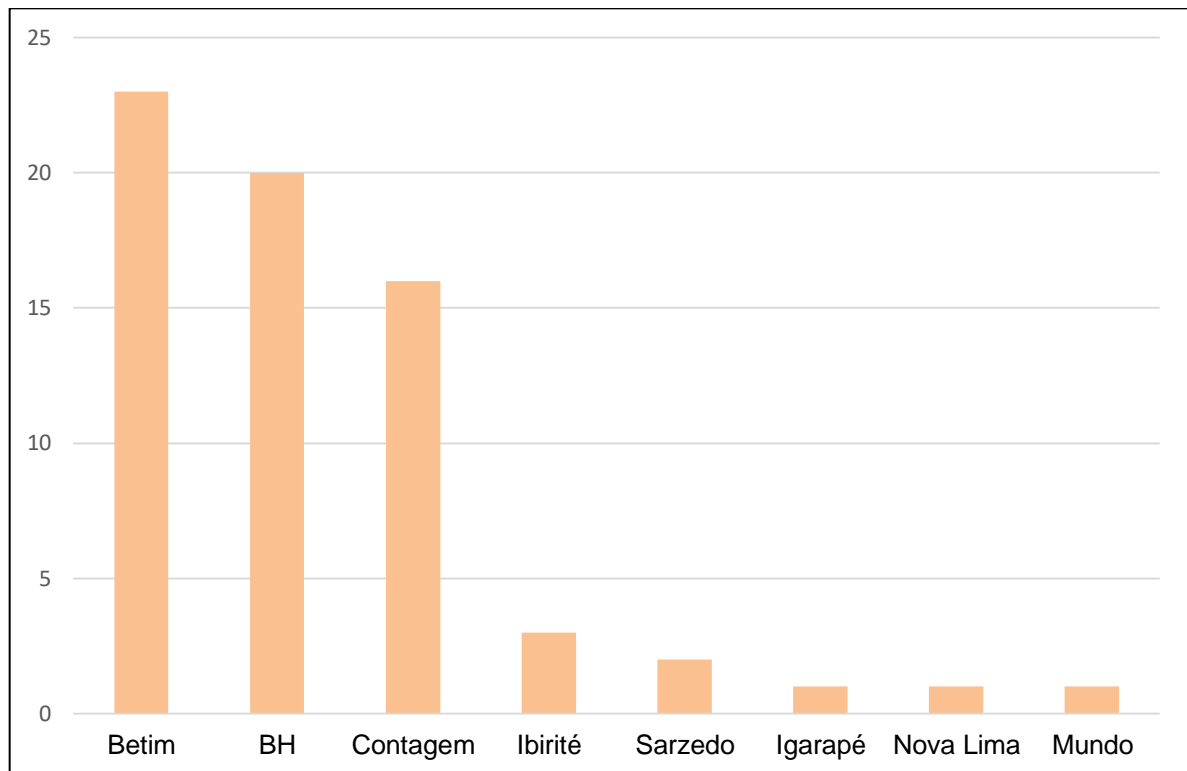
TC-3'), além de sonda TaqMan [5'- 6-FAM (CCT TAT CAA ATC ATT CTT C) MGB NFQ -3']. Este par de primers corresponde à amplificação de um fragmento de 179-pb do gene *hsp70* de *R. vitalii* (SOARES *et al.*, 2018). As reações foram realizadas em placas de 96 poços submetidas a variações térmicas correspondentes a um ciclo inicial de 95°C por 5 minutos, seguido por 40 ciclos de 95°C por 15 segundos e 60°C por um minuto (DOYLE *et al.*, 2005). A amplificação, aquisição e análise de dados foram realizadas através do sistema de detecção multicolor para Real-Time PCR (7500 Real-Time PCR Systems – Applied BioSystems, Foster City, CA, EUA).

Para o diagnóstico molecular de *Leishmania infantum*, foram realizadas PCR usando genes de catepsina semelhantes a L-like isoforma CPA, com a seguinte mistura de reação: 100 ng de DNA genômico, 100 ng de primer e 20µL de solução mix GreenTaq (Sinapse). O primer utilizado CatLeishF (5'GACAACGGCACCGTCGGCGCCAAAATAAAAG 3') como iniciador na fita senso e CatLeishR (5'CAGTACGGCGGTTTCGTTGTCTGTTGAAGC 3') na fita antisenso, com etapas de desnaturação a 94°C por um minuto, de anelamento a 64°C por um minuto e de extensão da fita a 72°C por 45 segundos repetidos por 34 ciclos de amplificação, resultando em um fragmento de 223pb. Os produtos amplificados por PCR foram submetidos à eletroforese em gel de agarose (1,5%) seguidos de revelação em transiluminador e luz ultravioleta (SILVA *et al.*, 2019).

5 RESULTADOS

Os 67 animais selecionados após atendimento na clínica eram provenientes dos municípios de Betim 34,3% (23), Belo Horizonte 29,9% (20), Contagem 23,9% (16), Ibirite 4,5% (3), Sarzedo 3% (2) e 4,5% (3) distribuídos nos municípios de Igarapé, Nova Lima e em motor home com origem inicial do Rio de Janeiro (gráfico 1).

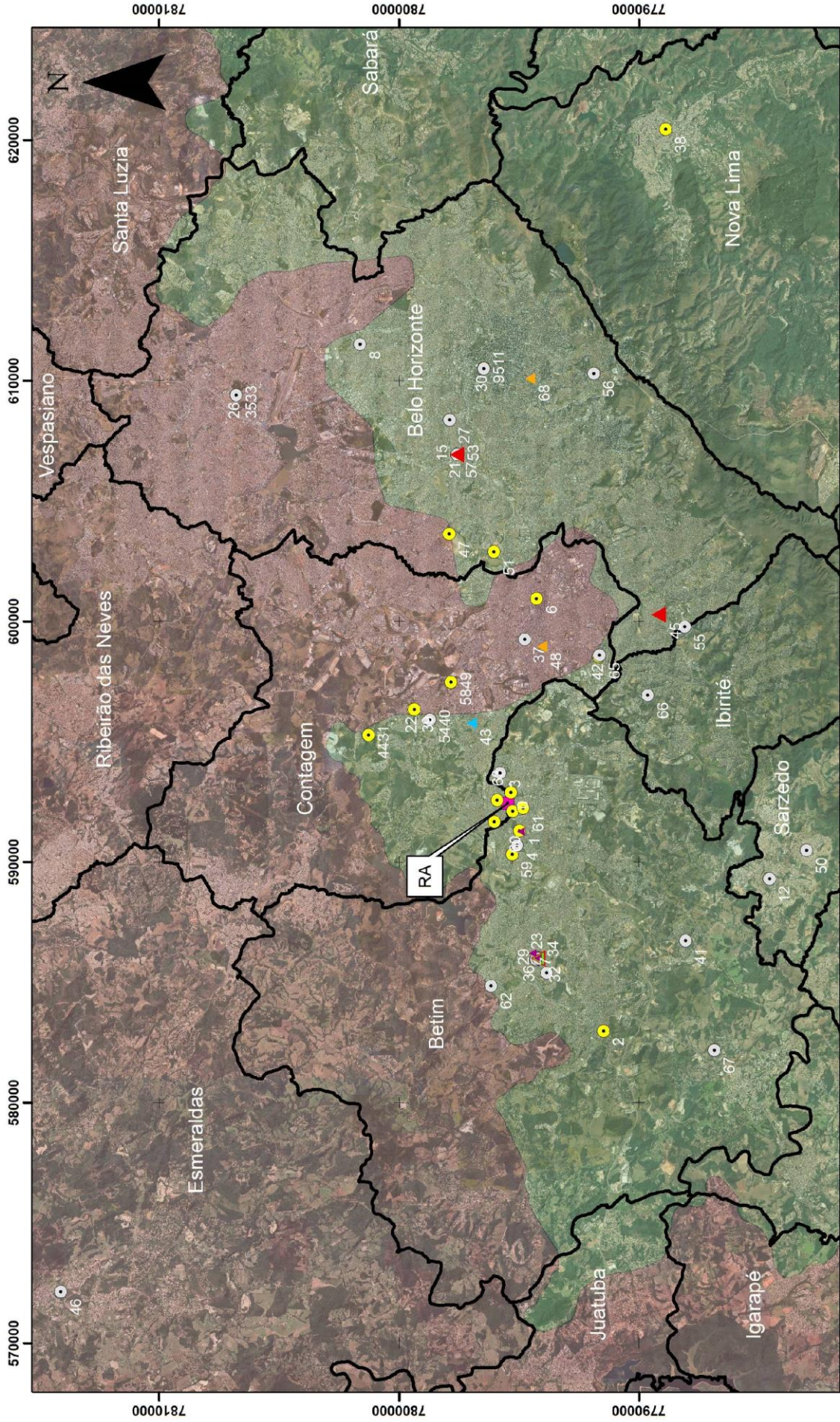
Gráfico 1 - Frequência absoluta de 67 animais, distribuídos dentro dos municípios da região metropolitana de Belo Horizonte



Fonte: (dados do autor)

Os pacientes distribuídos entre a Mata Atlântica e Cerrado, foram identificados no mapa, conforme a positividade aos testes aplicados nas amostras biológicas de cada um deles, figura 2.

Figura 2 - Localização dos pacientes nos municípios da região metropolitana de Belo Horizonte, entre a Mata Atlântica e Cerrado, caracterizados conforme positividade para sorologia anti-*Leishmania* e PCR para *Ehrlichia canis*, *Babesia canis vogeli* e *Leishmania infantum*.



Legenda		Bioma	
<ul style="list-style-type: none"> ■ PCR <i>L. infantum</i> + TR DPP® anti-<i>Leishmania</i> ■ República dos Animais ■ Não Reagente (NR) ■ TR DPP® anti-<i>Leishmania</i> ■ PCR <i>E. canis</i> + TR DPP® anti-<i>Leishmania</i> ■ PCR <i>E. canis</i> + PCR <i>B. canis vogeli</i> + TR DPP® anti-<i>Leishmania</i> ■ PCR <i>E. canis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ PCR <i>L. infantum</i> + TR DPP® anti-<i>Leishmania</i> ▲ PCR <i>B. canis vogeli</i> + TR DPP® anti-<i>Leishmania</i> ▲ PCR <i>E. canis</i> + TR DPP® anti-<i>Leishmania</i> ▲ PCR <i>E. canis</i> + PCR <i>B. canis vogeli</i> + TR DPP® anti-<i>Leishmania</i> ▲ PCR <i>E. canis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Cerrado Mata Atlântica 	<ul style="list-style-type: none"> República dos Animais Não Reagente (NR) TR DPP® anti-<i>Leishmania</i> PCR <i>E. canis</i> + TR DPP® anti-<i>Leishmania</i> PCR <i>E. canis</i> + PCR <i>B. canis vogeli</i> + TR DPP® anti-<i>Leishmania</i> PCR <i>E. canis</i>
Datum: Sistema de Projeção UTM SIRGAS 2000 Zona 23S Escala: 1:200.000 0 1 2 3 4 5 Km		Título: MAPA DE LOCALIZAÇÃO DAS AMOSTRAS E BIOMAS Resp. Técnico: José Honório da Costa Junior Geólogo CREA 23.5928/D	

Fonte: (dados do autor) Elaborado por Jose Honório da costa Júnior CREA 25.5928/D. Softwares utilizados Google Earth Pro e ArcGIS versão 10.7. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/malhas-territoriais/15774-malhas.html?=&t=downloads>; <https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/malhas-territoriais/15774-malhas.html?=&t=acesso-ao-produto>; <https://idesisema.meioambiente.mg.gov.br/webgis>. Acessado em 13 nov 2022.

Neste grupo 41,8% (29) eram machos e 56,7% (38) fêmeas. Os animais foram categorizados com LRA ou DRC, 62,7% (42) e 37,3% (25) respectivamente. Nos pacientes com LRA, houve uma frequência relativa de 28,6% (12/42) dos cães entre 1 a 5 anos, 50% (21/42) entre 5 a 10 anos e 21,4% (9/42) com mais de 10 anos⁶. No grupo dos animais com DRC essa proporção foi de 8% (2/25) com 1 a 5 anos, 60% (15/25) entre 5 a 10 anos e 32% (8/25) em cães com mais de 10 anos, tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição da faixa etária entre o sexo dos animais e frequência relativa em cada grupo com lesão renal aguda e doença renal crônica

Faixa etária	LRA		Frequência relativa	DRC		Frequência relativa
	fêmea	macho		fêmea	macho	
1 a 5 anos	5	7	28,6% (12/42)	2	0	8% (2/25)
5 a 10 anos	13	8	50% (21/42)	9	6	60% (15/25)
>10	4	5	21,4% (9/42)	5	3	32% (8/25)
	22	20		16	9	

Fonte: (dados do autor) LRA: Lesão renal aguda; DRC: Doença renal crônica

Os animais classificados com LRA, 63% (42), foram estadiados em 9,5% (4/42) no estágio I, 7,1% (3/42) no II, 31% (13/42) no III, 33,3% (14/42) no IV e 19% (8/42) no V. A média do ECC e do EMM desse grupo foi 5 (escala 1 a 9) e 2,5 (escala de 0 a 3) respectivamente e média da PAS 193 mmHg, tabela 2.

Tabela 2 - Frequência relativa dos cães por estadiamento com lesão renal aguda, média do escore de condição corporal, escore de massa muscular e pressão arterial sistólica.

Estádio LRA	Creatinina mg/dL	% n	ECC 1 a 9	EMM 0 a 3	PAS mmHg
I	<1,6	9,5% (4/42)	5	3	188
II	1,7 a 2,5	7,1% (3/42)	4,5	2,3	202
III	2,6 a 5	31% (13/42)	5,5	2,5	185
IV	5,1 a 10	33,3% (14/42)	5	2,1	193
V	>10	19% (8/42)	4,9	2,5	198
média			5	2,5	193

Fonte: (dados do autor) LRA: Lesão renal aguda; ECC: Escore de condição corporal; EMM: Escore de massa muscular; PAS: Pressão arterial sistêmica

Os 37% (25/67) de pacientes com DRC, foram categorizados em 20% (5/25) no estágio I, 64% (16/25) no II, 8% (2/25) no III e 8% (2/25) no IV. A média do ECC e do EMM desse grupo foi 6 (escala 1 a 9) e 2,25 (escala de 0 a 3) respectivamente e a média da PAS em 175,5 mmHg, tabela 3.

Tabela 3 - Frequência relativa dos cães por estadiamento com doença renal crônica, média do escore de condição corporal, escore de massa muscular e pressão arterial sistólica.

Estádio DRC	Creatinina mg/dL	% n	ECC 1 a 9	EMM 0 a 3	PAS mmHg
I	<1,4	20% (5/25)	6	2	164
II	1,4 a 2,8	64% (16/25)	6	2	173
III	2,9 a 5	8% (2/25)	5	3	170
IV	>5	8% (2/25)	7	2	195
média			6	2,3	175,5

Fonte: (dados do autor) DRC: Doença renal crônica; ECC: Escore de condição corporal; EMM: Escore de massa muscular; PAS: Pressão arterial sistêmica

Das 67 amostras de soro utilizadas para triagem de anticorpos anti-*Leishmania* sp. com o teste TR DPP[®] (Bio-Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ, Brasil), encontramos nos pacientes com LRA, uma frequência relativa de 54,8% (23/42) e desses animais reativos no teste, 60,9% (14/23) apresentavam globulina > 4,5 g/dL, como apresentado no tabela 4.

Tabela 4 - Frequência relativa dos cães por estadiamento com lesão renal aguda, reagentes no teste TR DPP® e com globulina > 4,5 g/dL

Estádio LRA	Creatinina mg/dL	anti- <i>Leishmania</i> TR DPP®	Globulina >4,5 g/dL
I	<1,6	25% (1/4)	100% (1/1)
II	1,7 a 2,5	33,3% (1/3)	100% (1/1)
III	2,6 a 5	43,2% (6/13)	83,3% (5/6)
IV	5,1 a 10	71,4% (10/14)	40% (4/10)
V	>10	62,5% (5/8)	60% (3/5)
	Frequência relativa	54,8% (23/42)	60,9% (14/23)

Fonte: (dados do autor) LRA: Lesão renal aguda

Já nos pacientes com DRC, encontramos sorologia reativa no teste TR DPP® (Bio-Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ, Brasil) em 52% (13/25), onde 53,8% (7/13) apresentavam globulina > 4,5 g/dL, tabela 5.

Tabela 5 - Frequência relativa dos cães por estadiamento com doença renal crônica, reagentes no teste TR DPP® e com globulina > 4,5 g/dL.

Estádio DRC	Creatinina mg/dL	anti- <i>Leishmania</i> TR DPP®	Globulina >4,5 g/dL
I	<1,4	80% (4/5)	100% (4/4)
II	1,4 a 2,8	50% (8/16)	37,5% (3/8)
III	2,9 a 5	50% (1/2)	0% (0/1)
IV	>5	0% (0/2)	0% (0/0)
	Frequência relativa	52% (13/25)	53,8% (7/13)

Fonte: (dados do autor) DRC: Doença renal crônica

No grupo de pacientes com LRA, amostras de sangue periférico apresentaram positividade no exame molecular em 11,9% (5/42) para *E. canis* e desses cães 60% (3/5) apresentaram globulina > 4,5 g/dL. Para a infecção causada por *B. canis vogeli* houve positividade em 2,4% (1/42) que demonstrou globulina > 4,5 g/dL. A prevalência no exame molecular para *L. infantum* foi 9,5% (4/42), onde 50% (2/4) desses pacientes apresentaram globulina > 4,5 g/dL, tabela 6.

Tabela 6 - Frequência relativa nos pacientes com lesão renal aguda no PCR para *E. canis*, *B. canis vogeli*, *R. vitalii* e *L. infantum* e com globulina > 4,5 g/dL.

Estádio LRA	Creatinina mg/dL	<i>E. canis</i>		<i>B. canis vogeli</i>		<i>L. infantum</i>	
		PCR	Globulina > 4,5 g/dL	PCR	Globulina > 4,5 g/dL	PCR	Globulina > 4,5 g/dL
I	<1,6	50% (2/4)	100% (2/2)	0% (0/4)	0%	0% (0/4)	0%
II	1,7 a 2,5	0% (0/3)	0%	0% (0/3)	0%	0% (0/3)	0%
III	2,6 a 5	7,7% (1/13)	0% (0/1)	7,7% (1/13)	100% (1/1)	0% (0/13)	0%
IV	5,1 a 10	7,1% (1/14)	0% (0/1)	0% (0/14)	0%	28,6% (4/14)	50%(2/4)
V	>10	12,5% (1/8)	100% (1/1)	0% (0/8)	0%	0% (0/8)	0%
	Frequência relativa	11,9% (5/42)	60% (3/5)	2,4% (1/42)	100% (1/1)	9,5% (4/42)	50% (2/4)

Fonte: (dados do autor) LRA: Lesão renal aguda

No grupo de pacientes com DRC a frequência relativa foi de 4% (1/25) para *E. canis*, 4% (1/25) para *B. canis vogeli* dos quais presentes no mesmo paciente, que apresentava globulina > 4,5 g/dL. Não houve detecção no exame para *L. infantum* nesses pacientes com DRC, tabela 7. Nos animais estudados, de ambos grupos, LRA ou DRC, não foi identificado *R. vitalii*.

Tabela 7- Frequência relativa nos pacientes com doença renal crônica no PCR para *E. canis*, *B. canis vogeli*, *R. vitalii* e *L. infantum* e com globulina > 4,5 g/dL.

Estádio DRC	Creatinina mg/dL	<i>E. canis</i>		<i>B. canis vogeli</i>		<i>L. infantum</i>	
		PCR	Globulina >4,5 g/dL	PCR	Globulina >4,5 g/dL	PCR	Globulina >4,5 g/dL
I	<1,4	0% (0/5)	0%	0% (0/5)	0%	0%	0%
II	1,4 a 2,8	6,25% (1/16)	100% (1/1)	6,25% (1/16)	100% (1/1)	0%	0%
III	2,9 a 5	0% (0/2)	0%	0% (0/2)	0%	0%	0%
IV	>5	0% (0/2)	0%	0% (0/2)	0%	0%	0%
	Frequência relativa	4% (1/25)	100% (1/1)	4% (1/25)	100% (1/1)	0%	0%

Fonte: (dados do autor) DRC: Doença renal crônica

A taxa de mortalidade para os pacientes com LRA foi de 92,9% (39/42) e para os DRC 48% (12/25) durante o período do estudo, tabela 8 e 9.

Tabela 8- Taxa de mortalidade durante o período de estudo dos pacientes com lesão renal aguda.

Estádio LRA	Creatinina mg/dL	Taxa de mortalidade
I	<1,6	75% (3/4)
II	1,7 a 2,5	100% (3/3)
III	2,6 a 5	92,3% (12/13)
IV	5,1 a 10	92,9% (13/14)
V	>10	100% (8/8)
Frequência relativa		92,9% (39/42)

Fonte: (dados do autor) LRA: Lesão renal aguda.

Tabela 9- Taxa de mortalidade durante o período de estudo dos pacientes com doença renal crônica.

Estádio DRC	Creatinina mg/dL	Taxa de mortalidade
I	<1,4	40% (2/5)
II	1,4 a 2,8	50% (8/16)
III	2,9 a 5	0% (0/2)
IV	>5	100% 2/2
Frequência relativa		48% (12/25)

Fonte: (dados do autor) DRC: Doença renal crônica.

6 DISCUSSÃO

A alteração renal em cães é caracterizada por desordens metabólicas e alterações sistêmicas, que podem ser identificadas tanto pela condição clínica quanto pelos exames laboratoriais (POLZIN, 2011). Muitas vezes a causa da alteração renal é desconhecida na apresentação da doença, e pode permanecer sem identificação durante todo o desfecho (COWGILL *et al.*, 2016). Sabe-se que as infecções por hemoparasitoses e leishmanioses têm sido correlacionadas na causalidade da alteração renal, cursando com LRA e/ou DRC (KULES *et al.*, 2018; DEFAUW *et al.*, 2020; BURTON *et al.*, 2020; DAHER *et al.*, 2022). Ambas se

sobrepõem em muitas áreas do mundo, uma vez que a atividade dos vetores, carrapatos e flebotomíneos, e os períodos de transmissão desses patógenos são semelhantes (DANTAS-TORRES, 2010).

Os animais estudados estão distribuídos na região metropolitana de Belo Horizonte em uma área que exhibe fases de transição, de difícil caracterização, entre o Cerrado e Mata Atlântica, que ocupam 54% e 40% respectivamente do território mineiro. Do Cerrado (20,5%) e da Mata Atlântica (9,5%) representam áreas nativas (IEF, 2022), que abrigam um elevado número de espécies raras e endêmicas do bioma (ARAUJO, 2021). E ainda na região, são encontrados espécies de carrapatos *A. aureolatum* (SOUSA *et al.*, 2020), vetor da *R. vitalii* (SOARES *et al.*, 2018). A espécie de carrapatos identificados nesses ambientes é uma informação importante para auxiliar no diagnóstico e posterior tratamento do paciente (SZABÓ *et al.*, 2013).

O crescimento econômico do Brasil tem gerado a urbanização acelerada de áreas rurais e/ou florestadas em diversas regiões (CURI *et al.*, 2006). As mudanças ocorridas pela globalização, aquecimento global, aumento do comércio e viagens desencadeou aumento da frequência de hemoparasitoses e leishmaniose (BEVILACQUA *et al.*, 2001; SAINZ *et al.*, 2015). A permissão de animais domésticos no turismo ecológico ou sua entrada em áreas de preservação ambiental, aumentam o contato com animais silvestres nesses ambientes já perturbados, muitas vezes próximos de estradas, o que também contribui e favorece o desenvolvimento e persistência de parasitos e vetores em hospedeiros propícios (IRWIN, 2014).

A saúde humana e a saúde animal estão intimamente ligadas no conceito One Health, e a relevância de diferentes doenças transmitidas por carrapatos pode variar na medicina humana quanto na medicina veterinária (SPRINGER *et al.*, 2020) assim para os flebotomínios que atuam como vetores da *L. infantum* (MIRÓ & LÓPEZ-VÉLEZ, 2018). Os animais não apenas mantêm os ciclos, mas desempenham papel reservatórios ou hospedeiros sentinelas. *Babesia* pode ser identificada como causa de doença humana (RANDY *et al.*, 2013; SPRINGER *et al.*, 2020), assim como, os seres humanos podem ser infectados de forma acidental por *Ehrlichia* (DOYLE, 2005). O surgimento dessas doenças em humanos pode estar associados a mudanças na ecologia, demografia e susceptibilidade do hospedeiro (DOYLE, 2005).

A prevalência por sexo do animal, não foi observada neste estudo na alteração renal apresentada por eles, a idade avançada porém, teve destaque em nosso estudo, tanto para LRA quanto DRC. Na maioria dos casos dos pacientes com LRA, há um ou mais fatores predisponentes associados à idade avançada, como doença renal pré-existente, insuficiência cardíaca e desidratação (GRAUER, 2005). Já essa condição é bem relatada nos estudos em pacientes idosos com DRC, embora possa ocorrer em qualquer idade (POLZIN *et al.*, 2011).

A maior parte dos pacientes com LRA estavam no estágio III (31%) e IV (33,3%). Os cães com LRA apresentaram uma média ideal do ECC, pontuado em 5 de 9, com uma média de 2,5 para o EMM, onde o ideal seria a pontuação 3. Avaliações detalhadas e seriadas da condição clínica na LRA são muito variáveis, principalmente na dependência do estadiamento. No início da LRA, não há modificações no ECC, os animais tem pelagem macia e sedosa, desde que exista uma alimentação adequada e sem doenças crônicas concomitantes (SEGEV *et al.*, 2022). A avaliação desse conjunto de dados associada com a avaliação do EMM, também contribui para elaboração do prognóstico do paciente, e as tomadas de decisão clínica (ELLIOTT, 2015).

No grupo de pacientes com LRA, houve uma média de HAS elevado ≥ 180 mmHg em todos os estádios. A HAS ≥ 160 mmHg e HAS elevado ≥ 180 mmHg foi 37% e 15% na internação em um estudo com 52 pacientes (GEIGY *et al.*, 2011). A HAS é uma das complicações potencialmente graves da LRA, mas que ainda deve ser interpretada com cautela (ACIERNO & LABATO 2005). O diagnóstico e tratamento da HAS no paciente clínico necessitam de uma medição precisa da PAS, de um ambiente calmo e de um conjunto de procedimentos operacionais padrão. Em um ambiente hospitalar e nas circunstâncias em que o paciente está sendo avaliado, pode não favorecer uma mensuração fidedigna, mesmo que sejam utilizados recursos para diminuir a ansiedade do animal. Assim torna-se difícil estabelecer um diagnóstico válido de hipertensão situacional ou secundária ao dano renal (ACIERNO *et al.*, 2018).

No grupo dos pacientes com DRC, 64% (16/25) encontravam-se no estágio II. O diagnóstico precoce pode promover uma compreensão das etiologias da DRC (POLZIN, 2013), além de permitir a aplicação de intervenções terapêuticas e de

manejo que possam retardar ou interromper a progressão da doença, proporcionando maior sobrevida e qualidade de vida aos pacientes, apropriadas a cada estágio (LESS, 2004; NABITY *et al.*, 2015). A DRC é um processo no qual o animal pode ter passado por uma LRA com sinais clínicos ou não (IRIS, 2019) e tem taxa de progressão variável (DUNAEVICH *et al.*, 2020).

A frequência relativa do ECC dos pacientes com DRC estava acima do peso classificado em 6 de 1 a 9, mas observou-se alterações no EMM com média 2,3, na escala de 0 a 3. O peso do animal, ECC e EMM podem fornecer pistas sobre o diagnóstico da DRC, demonstrando afetar a sobrevivência dos cães (PARKER, 2021). Cães com baixo ECC tem uma sobrevida reduzida comparada com cães com ECC ideal ou com sobrepeso (PARKER & FREEMAN, 2011 e 2012). A perda muscular pode ser multifatorial relacionada a sarcopenia pela idade, caquexia afetada por inflamação e ou diminuição da ingestão de proteínas. Ambos podem afetar a função imunológica (MAK *et al.*, 2011; WANG & MITCH, 2014). A intervenção nutricional é um pilar no tratamento de pacientes com DRC, no entanto, a avaliação nutricional e o estadiamento desse paciente são indicados antes de qualquer recomendação alimentar (PARKER, 2021).

A HAS com risco moderado aos órgãos alvo foi observada em todos os estágios da DRC, com uma média de 175,5 mmHg. O termo HAS é aplicado a aumentos sustentados de PAS, sendo esperado no paciente portador de uma condição que cause a hipertensão, como a DRC (ACIERNO *et al.*, 2018). A magnitude da HAS contribui para entender o estágio da DRC em que o paciente se encontra, porém, são necessárias múltiplas mensurações, 2 a 3 vezes ao longo de várias semanas, para se obter a classificação da PAS que define a condição real do paciente (POLZIN, 2013).

A categorização dos pacientes em agudo ou crônico foi baseada pela anamnese, avaliação dos exames retrospectivos quando eles existiam, exame clínico e complementar (IRIS, 2016, 2019 e 2023). A interpretação dos valores das concentrações séricas de creatinina foi apoiada aos exames realizados para descartar causas pré e pós renais (GRAUER, 2017). O estadiamento visa estratificar os diferentes momentos do curso da doença, a partir do consenso entre pesquisadores da área, a fim de nortear a identificação e as tomadas de decisão,

bem como predizer o desfecho, baseado em evidências científicas (IRIS, 2016, 2019 e 2023). No entanto, esse estadiamento, pode não se correlacionar com a gravidade de sinais clínicos apresentados pelo paciente infectado por hemoparasitoses e/ou leishmaniose.

A pesquisa inicial envolveu o soro sanguíneo do animal com o teste TR DPP[®] (Bio-Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ, Brasil) para anticorpos anti-*Leishmania* sp. No grupo dos pacientes com LRA houve uma frequência relativa total de 54,8% (23/42), com maior parte deles nos estádios IV 71,4% (10/14) e V 62,5% (5/8). Nos cães com DRC a frequência relativa total foi de 52% (13/25) sendo o estágio I, onde se concentrou maior número de cães positivos 80% (4/5). Essa divisão por estágio ressalta a importância do exame em diferentes cenários clínicos, e investigações não devem ser cessadas, devido as limitações dos testes. Testes sorológicos apresentam baixa sensibilidade em cães assintomáticos (ROMERO & BOELAERT, 2010), que podem estar infectados sem desenvolver sinais clínicos ou soroconverção (SOLANO-GALLEGO *et al.*, 2001). A proteína utilizada no teste TR DPP[®] podem ter reações cruzadas com outros tipos de infecções (ROSÁRIO *et al.*, 2005). A *Leishmania* sp. e *Trypanosoma cruzi* compartilham anticorpos de superfície devido a homogeneidade filogenética (BOTEGA, 2022). Um estudo em cães mantidos em 17 abrigos diferentes do estado de Minas Gerais, houve uma positividade na sorologia em 33,6% (211/627) das amostras pesquisadas (ESTEVAM *et al.*, 2022).

A hiperglobulinemia nos animais reagentes ao teste TR DPP[®] (Bio-Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ, Brasil) para anticorpos anti-*Leishmania* sp apresentou frequência relativa de 60,9% (14/23) dos pacientes com LRA e 53,8% (7/13) nos cães com DRC. A hiperglobulinemia ocorreu em 62% (53/85) dos cães oriundos do centro de controle de zoonose de Fortaleza (FREITAS *et al.*, 2012). O perfil das proteínas séricas é uma importante ferramenta para auxílio ao diagnóstico de LVC (DA SILVA *et al.*, 2013). O aumento das globulinas está correlacionado com as alterações que ocorrem nos rins, contribuindo para a gravidade da doença (SALGADO-FILHO *et al.*, 2003).

A busca por doenças subjacentes envolvidas na disfunção renal deve ser orientada por julgamento clínico e de princípios diagnósticos gerais e devem ou

podem, inclusive, estar listada entre as causas mais comuns. A maioria das hemoparasitoses e leishmanioses se disseminam pelo organismo da mesma forma e ativam mecanismos imunológicos semelhantes (VASCELLARI *et al.*, 2016). A presença das infecções por *E. canis*, *B.canis vogeli* e *L. infantum* em cães com disfunção renal podem causar manifestações clínicas de fase aguda, subclínica e crônica, ambas com potencial em diminuir a taxa de filtração glomerular, causando azotemia e uremia, ou provocar DRC silenciosa (LOBETTI & JACOBSON, 2001; BURTON *et al.*, 2020). Já a pesquisa para *R. vitalii*, justifica-se pelo encontro desta hemoparasitose em áreas marginais ao território mineiro (SILVA *et al.*, 2019a).

A estratégia de busca racional não é testar tudo, mas identificar as pistas evidentes de forma focada e específica até que a doença seja confirmada ou descartada. Uma busca mais exaustiva é adequada para pacientes que tem complicações mais graves de suas nefropatias do que naqueles que não as tem (LITTMAN *et al.*, 2013).

Nos pacientes com LRA, a presença da infecção por *E.canis* como provável causa da alteração renal foi identificada pelo PCR de sangue periférico, ocorrendo no estágio I da LRA com envolvimento de 50% (2/4) dos pacientes, no estágio III com 7,7% (1/13), IV com 7,1% (1/14) e V com 12,5% (1/8). Os cães nessa fase requerem tratamento médico para acelerar sua recuperação clínica, prevenir exacerbação da infecção ou morte. A infecção com outro patógeno transmitido por vetores, comorbidades, doenças incomuns ou manifestações atípicas da doença sempre devem ser consideradas (MYLONAKIS, HARRUS & BREITSCHWERDT, 2019). Há a possibilidade de não ocorrer a detecção molecular por PCR na circulação sanguínea, devido a diminuição da carga parasitária ou sequestro do microorganismo para outros tecidos (HARRUS *et al.*, 2004). Exemplo disso ocorre na fase aguda a *E. canis*, quando então localiza-se em macrófagos do sistema reticuloendotelial, fígado e linfonodos, onde se replica por fissão binária, disseminando para outros órgãos, abrigando-se principalmente no baço (HARRUS, 2000).

Nesses pacientes com LRA, detectados no PCR, como infectados por *E. canis*, foi encontrada uma hiperglobulinemia em 60% (3/5) dos animais. Essa alteração associada a hipoalbumemia e hipergamaglobulinemia são as principais anormalidades bioquímicas observadas em cães infectados (HARRUS, 2000). No

entanto, animais negativos no PCR, e com outras anormalidades clínico patológicas compatíveis como anemia, trombocitopenia ou aumento de 4 vezes nos títulos de anticorpos contra o patógeno, devem ser considerados infectados e o tratamento é justificável (MYLONAKIS, HARRUS & BREITSCHWERDT, 2019).

Ainda nesses pacientes com LRA foi identificado um paciente com *B. canis vogeli* no estágio III da LRA, que também apresentava hiperglobulinemia, representando uma frequência relativa destes patógenos nesse grupo, de 2,4% (1/42). A hiperglobulinemia normalmente ocorre na fase aguda, devido ao processo inflamatório (KANEKO, 1997), mas pode estar correlacionado a qualquer outro tipo de parasito.

Para a PCR de *L. infantum*, encontrou-se 28,6% (4/14) de animais positivos, todos no estágio IV da DRC, onde 50% (2/4) apresentaram hiperglobulinemia. Este teste utilizando o gene catepsina é sensível e específico para *L. infantum* (SILVA *et al.*, 2019), agente causador da mais importante doença canina na América do Sul (DANTAS-TORRES, 2009), mas não diagnosticaria uma possível infecção por *L. amazonensis* nos cães (SILVA *et al.*, 2019), que também tem sido relatada causando LVC (TOLEZANO *et al.*, 2007). Em um estudo na região metropolitana de Belo Horizonte com 118 cães soropositivos com diagnóstico clínico inconclusivo para LVC, 78 (66,1%) foram positivos para *L. infantum* no PCR em amostras de pele, medula óssea ou aspirado de linfonodo e 7 (5,9%) pra *L. amazonensis* (ESTEVAM *et al.*, 2022).

Em geral, o prognóstico do paciente com LVC depende da gravidade dos sinais clinicopatológicos, especialmente aqueles relacionados à função renal e à resposta individual ao tratamento. Por essa razão, recomenda-se que esses animais com alteração renal sejam avaliados com base nas diretrizes da IRIS (CORTADELLAS *et al.*, 2009).

Um paciente com DRC no estágio II, apresentou-se co-infectado para *E. canis* e *B. canis vogeli* no PCR do sangue periférico, e não apresentava evidência clínica de infecção causada pelos agentes, talvez justificado pela imunização prévia ou imunidade concomitante, uma vez que a maioria dos cães residentes nessa área de estudo, são infectados durante o curso de sua vida (BIRKENHEUER *et al.*, 2005; DANTAS-TORRES *et al.*, 2021). A baixa parasitemia sanguínea periférica

encontrada nesse estudo para *B. canis vogeli*, são semelhantes a outro estudo que encontrou uma média de 1,5% de parasitemia no sangue periférico enquanto que, nos órgãos internos, variou de 12 a 95% (SCHETTERS, 2009).

A co-infecção por *E. canis* e *B. canis vogeli* encontrada aqui, é de grande importância clínica por várias razões: complica o diagnóstico, exacerba os sinais clínicos, reduz a eficácia do tratamento e pode piorar o prognóstico (MIRO *et al.*, 2013; SOLANO-GALLEGO *et al.*, 2015). E isso, aliado à condição do paciente com alteração renal, parece piorar o prognóstico, entretanto, quando apoiado em uma boa anamnese, dados clínicos e anormalidades laboratoriais, permite ao médico veterinário encurtar a lista de diagnósticos diferenciais (SOLANO-GALLEGO & BANETH, 2011).

Resultados de PCR, falso negativo, em pacientes crônicos também acontece, e essa situação foi relatada em outros tipos de *Babesia*, sendo atribuída a eliminação do parasito do sangue periférico. Nessas situações a exposição à infecção pode ser revelada pela sorologia (FUKUMOTO *et al.*, 2004; SOLANO-GALLEGO *et al.*, 2016).

Para os pacientes com DRC, não foi demonstrado positividade no exame molecular para *L. infantum* no sangue periférico dos animais estudados. Em um estudo envolvendo o PCR real time em outros tipos de amostras biológicas demonstrou uma sensibilidade de 95,8% em aspirado esplênico, 79,2% nos linfonodos, 77,3% pele e 75% no sangue periférico (SOLCÀ *et al.*, 2014). No entanto a carga parasitária nesse tecidos varia conforme a apresentação clínica dos cães, ressaltando que os animais desse grupo apresentavam DRC estável.

A co-infecção dos pacientes com *E. canis*, *B. canis vogeli* e *L. infantum* não foi visualizada neste estudo, assim como não houve identificação da presença de *R. vitalii* em uma área de transição de bioma. Mesmo em amostras de sangue onde o material genético do parasito é escasso ou danificado, a realização de testes diagnósticos moleculares, pode ter o potencial para detectar DNA de parasitos nas infecções em fases iniciais, intermitentes, tardia, ou ainda na remissão da infecção em pacientes com *L. infantum*, *E. canis*, *B. canis vogeli* e *R. vitalii* (IRWIN, 2009; SILVA *et al.*, 2019).

Alguns cães são aparentemente mais resistentes à infecção, sem demonstrar sinais de parasitemia (BRANDÃO *et al.*, 2003), por isso é prudente revisitar a lista de diagnósticos diferenciais de tempos em tempos (LITTMAN *et al.*, 2013). O diagnóstico molecular negativo, pode subestimar a prevalência dessas infecções (BROWN *et al.*, 2006) ou pode sugerir que a infecção possa estar presente em outros tecidos, como baço e medula óssea, indetectável em amostras de sangue periférico (HARRUS *et al.*, 1998). Este teste pode, ainda, ser utilizado na validação dos resultados de outros métodos (MAGGI *et al.*, 2014). Para todos os patógenos pesquisados, a confirmação da presença do DNA em sangue periférico nesse estudo confirma o agente etiológico pesquisado, mas não exclui outros tipos de espécies envolvidas, uma vez que foram utilizados ensaios sensíveis e específicos para agentes específicos (NOKUZOLA *et al.*, 2022), como *L. amazonensis* e *Trypanossoma cruzi*.

A média da taxa de mortalidade dos pacientes com LRA foi 92,9% (39/42), maior que nos estudos publicados, que variaram de 35% (DUNAEVICH *et al.*, 2020), 45% (LEGATTI *et al.*, 2018) a 52,7% (SEGEV *et al.*, 2008), independentemente do tratamento recebido. Atrasos ou falha em administrar terapia específica e de suporte podem resultar em dano irreversível e morte (ELLIOTT, 2015), que ocorreram devido as limitações financeiras envolvidas em cada caso para o diagnóstico e tratamento dos pacientes. Deve-se realizar acompanhamento a longo prazo nos pacientes após episódios de LRA, mesmo que apresentem função renal normal após a resolução. A gravidade, a duração e a frequência da LRA são preditores de desfechos ruins (CHAWLA & KIMMEL, 2012).

Já nos pacientes com DRC a taxa de mortalidade foi de 48% (12/25) ao longo do estudo e ocorreu de forma natural. O risco de morte é alto principalmente quando não se identifica o insulto primário e há persistência do mesmo (VADEN *et al.*, 1997; BEHEND *et al.*, 1996; LANGSTON, 2017). Em cães com DRC e LVC, a insuficiência renal é a principal causa de morte e a taxa média de sobrevivência é inferior a 3 anos (KOUTINAS *et al.*, 1999).

CONCLUSÃO

Nas condições em que o presente estudo foi conduzido, conclui-se que:

- infecções por *E. canis*, *B. canis vogeli* e *L. infantum* podem ter o potencial em causar a LRA e esteve presente em pacientes DRC estáveis;
- *R. vitalii* parece não circular entre os animais da região metropolitana de Belo Horizonte;
- a hiperglobulinemia contribui para o diagnóstico uma vez que está presente na maioria dos animais infectados;
- o ECC e EMM pode contribuir na diferenciação do paciente com LRA ou DRC;
- a magnitude da HAS é influenciada por fatores ambientais e pela gravidade da alteração renal;
- o diagnóstico molecular a partir do sangue periférico para os agentes *E. canis*, *B. canis vogeli* e *L. infantum*, pode ter subestimado a incidência das infecções estudadas, e amostras de outros tecidos devem ser incluídas na investigação assim como avaliação dos títulos de anticorpos na sorologia para diagnóstico individual do paciente.

REFERÊNCIAS

- ABEYGUNAWARDENA, I.; KAKOMA, I.; SMITH, R. D. Pathophysiology of canine ehrlichiosis. In: WILLIAMS, J. C.; KAKOMA, I. (Org.). **Ehrlichiosis**. Dordrecht: Springer Netherlands, p. 78–92. 1990.
- ACIERNO, M. J. & LABATO, M. A. Hypertension in renal disease: diagnosis and treatment. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**. v. 20, p. 23-30. 2005.
- ACIERNO, M.J; BROWN, S.; COLEMAN, A.E.*et al.* ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **J Vet intern Med**. v.36, n.6, p, 1803-1822. 2018.
- ALLRED, D. R. Babesiosis: Persistence in the face of adversity. **Trends in Parasitology**. v. 19, n. 2, p. 51–55, 2003.
- ALVARADO-RYBAK, M.; SOLANO-GALLEGO, L.; MILLÁN, J. A review of piroplasmid infections in wild carnivores worldwide: importance for domestic animal health and wildlife conservation. **Parasit Vectors**, n.9. 2016.
- ALVES, A.F. **Leishmaniose visceral canina: estudo histológico e imunohistoquímico renal com ênfase na fibropoese**. Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (doutorado em Patologia - área de concentração Patologia Investigativa). 171p. 2018.
- ALVES, F.A.; PEREIRA, R.A.; RODRIGUES, M.A. *et al.* *Leishmania (L.) infantum* BH401 strain induces classic renal lesions in dogs: Histological and confocal microscopy study. **Experimental Parasitology**.242. 2022.
- ARAUJO, A. C.; SILVEIRA, J. A. G.; AZEVEDO, S. S. *et al.* *Babesia canis vogeli* infection in dogs and ticks in the semiarid region of Pernambuco, Brazil. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 35, n. 5, p. 456–461, 2015.
- ARAÚJO, R.W. **Modelagem geoambiental do Parque Nacional da Serra do Gandarela (MG): interações solo, relevo e vegetação**. 2021. 118 f. Tese (Doutorado em Solos e Nutrição de Plantas) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa. 2021.
- AZEVEDO, R.C.F.; SILVA, R.E.; COSTA, J.O.J.; *et al.* Leishmaniose visceral no Brasil: o que é preciso saber. **Brazilian Journal of Global Health**. n.1, v.3. 2021.
- BADR, K.F.; ICHIKAWA, I. Insuficiência pré-renal: uma mudança deletéria da compensação renal para a descompensação . **N Engl J Med**. 1988.
- BANETH, G.; SOLANO-GALLEGO, L. Leishmaniasis. In: Green CE, ed. **Infectious Diseases of the Dog and the Cat. Fourth**. St. Louis, Missouri, USA: Elsevier: p.734-749. 2012.
- BANETH, G.; SOLANO-GALLELO, L. Protozoal and Protozoa-Like Infections. Bruyette DS, editor. **Clinical Small Animal Internal Medicine**. II:1003–1021. 2020.

- BARATA, R.A.; FRANÇA-SILVA, J.C.; MAYRINK, W. *et al.* Aspectos da ecologia e do comportamento de flebotomíneos em área endêmica de leishmaniose visceral, Minas Gerais. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v.38, n.5, p.421-425.2005
- BARBIÉRI, C.L. Immunology of canine leishmaniasis. **Parasite Immunology.** v.28, n.7, p.329-337. 2006.
- BASILE, D.P.; ANDERSON, M.D.; SUTTON, T.A. Fisiopatologia da lesão renal aguda. **Compr Fisiol.** v.2, p.1303-53. 2012.
- BEHREND, E.N.; GRAUER, G.F.; MANI, I.; *et al.* Hospital-acquired acute renal failure in dogs: 29 cases (1983–1992). **J Am Vet Med Assoc**, n.208, p. 537–541. 1996.
- BEVILACQUA, P.D.; PAIXÃO, H.H; MODENA, C.M.; CASTRO, M.C.P.S. Urbanization of visceral leishmaniose in Belo Horizonte, Brazil. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** v.1, n.53. 2001.
- BIRKENHEUER, A.J.; CORREA, M.T.; LEVY, M.G.; BREITSCHWERDT, E.B. Geographic distribution of babesiosis among dogs in the United States and association with dog bites: 150 cases (2000-2003). **J Am Vet Med Assoc.** v.227, p.942-7. 2005.
- BIRKENHEUER, A.J.; LEVY, M.G.; BREITSCHWERDT, E.B. Efficacy of combined atovaquone and azithromycin for therapy of chronic *Babesia gibsoni* (Asian genotype) infections in dogs. **J Vet Intern Med.** V18, p.494-8. 2004.
- BLAVIER, A.; KEROACK, S.; DENEROLLE, P. *et al.* Atypical forms of canine leishmaniosis. **The Vet. J.**, v.162, p.108-20, 2001.
- BOTEGA, A.M. **Correlação entre a reatividade sorológica em cães frente a tripanosomíase e a leishmaniose.** Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária – Unesp, Campus de Araçatuba, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal (Medicina Veterinária Preventiva e Produção Animal). 2022.
- BORRÁS, P.; SALVADOR, F.; RINALDI, V. *et al.* Use of molecular tools for the diagnosis of rangeliiosis by *Rangelia vitalii* in Argentina: A case report. **Vet parasitol Reg Stud Reports**, n. 21. 2020.
- BRASIL. Guia de Vigilância em Saúde - Leishmaniose Visceral [Internet]. Ministério da Saúde. Brasília; 2016.
- BRANDÃO, L. P.; HAGIWARA, M. K.; MYIASHIRO, S. I. Humoral immunity and reinfection resistance in dogs experimentally inoculated with *Babesia canis* and either treated or untreated with imidocarb dipropionate. **Veterinary Parasitology.** v. 114, n. 4, p. 253–265, 2003.
- BREDA, J.C.; RODRIGUES, A.D.; SPADA, P.K.W.D.S. *et al.* Hemoparasitoses em cães: análise de dados laboratoriais. **Rev Acad Cienc Anim.** 16. 2018.
- BREMER, W. G.; SCHAEFER, J. J.; WAGNER, E. R. *et al.* Transstadial and intrastadial experimental transmission of *Ehrlichia canis* by male *Rhipicephalus sanguineus*. **Veterinary Parasitology**, v. 131, n. 1–2, p. 95–105, 2005.

BROWN, G. K.; CANFIELD, P. J.; DUNSTAN, R. H. et al. Detection of *Anaplasma platys* and *Babesia canis* free-roaming dogs associated with remote Aboriginal communities in Australia. **Australian Veterinary Journal**, v. 84, n.9, p. 321–325, 2006.

BROWN, S.; ELLIOT, J.; FRANCEY, T. et al. Consensus Recommendations for Standard Therapy of Glomerular Disease in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.27, S1, p.S27-S43. 2013.

BRUMPT, E. Cycle évolutif de *Piroplasma canis* chez les Ixodins. **Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie**, v. 124, p. 928-931, 1937.

BURTON, W.; DRAKE, C.; OGEER, J. et al. Association Between Exposure to *Ehrlichia* spp. and Risk of Developing Chronic Kidney Disease in Dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**. V.56, p.3. 2020.

CABRERA, M.L. **Tecnologias aplicadas à identificação do papel dos lipídios durante a organogênese em mamíferos (modelos suíno e canino)**. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. Faculdade de medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de cirurgia, São Paulo, 107p, 2018.

CAVALCANTE, C. Z. et al. Glomeropatias. In: JERICÓ, M. M.; ANDRADE NETO, J.P.; KOGIKA, M.M. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca, v. 2, p. 1416 – 1428. 2015.

CARVALHO, B.M.; PEREZ, L.P.; OLIVEIRA, B.F.A. et al. Doenças transmitidas por vetores no Brasil: mudanças climáticas e cenários futuros de aquecimento global. **Sustainability in Debate** – Brasília. v.11, n.3, p.383-404. 2020.

CARVALHO, B.M.; SANTOS, T.V.; BARATA, I.R. et al. Entomological surveys of *Lutzomyia flaviscutellata* and other vectors of cutaneous leishmaniasis in municipalities with records of *Leishmania amazonensis* within the Bragança region of Pará State, Brazil. **Journal of Vector Ecology**. v.43, n.1. 2018.

CARVALHO, M. B. Semiologia do sistema urinário. In: FEITOSA, F. L. F. **Semiologia Veterinária: A arte do diagnóstico**. Edição Português. São Paulo: Roca, 2020.

CARVALHO, M.B. Insuficiência renal aguda. In: JERICÓ, M.M; NETO, J.P.A.; KOGIKA, M.M. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 1ª ed., Roca, p.1364-1393, 2015.

CHAUVIN, A.; MOREAU, E.; BONNET, S. et al. *Babesia* and its hosts: Adaptation to long-lasting interactions as a way to achieve efficient transmission. **Veterinary Research**, v. 40, n. 2, 2009.

CHAWLA, L.S.; EGGERS, P.W.; STAR, R.A. et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. **N Engl J Med**. ;371:58–66.2014.

CHAWLA, L.S.; KIMMEL, P. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. **Kidney International**. V85, n.5, p.516-524. 2012.

- CODNER, E. C.; CACEI, T.; SAUNDERS, G. K. *et al.* Investigation of glomerular lesions in dogs with acute experimentally induced Ehrlichia canis infection. **American Journal of Veterinary Research** Chicago. v. 53, n. 12, p. 2286-2291. 1992.
- CODNER, E. C.; ROBERTS, R. E.; AINSWORTH, A. G. Atypical findings in 16 cases of canine ehrlichiosis. **J Am Vet Med Assoc.** 1985.
- CORTADELLAS, O.; FERNANDEZ-DEL PALACIO, M.; TALAVERA, J.; BAYON, A. Serum phosphorus concentrations in dogs with leishmaniosis at different stages of chronic kidney disease. **Vet. Rec.** v.164, p. 487-490, 2009.
- COSTA JUNIOR, L. M.; REMBECK, K.; RIBEIRO, M. F. B. *et al.* Sero-prevalence and risk indicators for canine ehrlichiosis in three rural areas of Brazil. **Veterinary Journal.** v. 174, n. 3, p. 673–676, 2007.
- COSTA, J. O.; BATISTA, J.A.; SILVA, M. *et al.* Ehrlichia canis infection in dogs in Belo Horizonte – Brazil. **Arq Esc Vet Univ Minas Gerais**, v.25, p.199-200, 1973.
- COSTA-JUNIOR, L. M.; REMBECK, K.; MENDONÇA, F. L. D. M. *et al.* Occurrence of ectoparasites on dogs in rural regions of the state of Minas Gerais, Brazil. **Brazilian Journal of Veterinary Parasitology**, v. 21, n. 3, p. 237–242, 2012.
- COSTA-JÚNIOR, L. M.; RIBEIRO, M. F. B.; REMBECK, K. *et al.* Canine babesiosis caused by Babesia canis vogeli in rural areas of the State of Minas Gerais, Brazil and factors associated with its seroprevalence. **Research in Veterinary Science.** v. 86, n. 2, p. 257–260, 2009.
- CORTADELLAS, O. Proteinúria. In: CORTADELLAS, O. Ed. Manual de Nefrologia e Urologia Clínica Canina e Felina. 2ª ed. São Paulo (SP): MedVet; 2011. p.48-54.
- COURTENAY, O.; QUINNELL, R.J.; GARCEZ, L.M.; *et al.* Infectiousness in a cohort of brazilian dogs: Why culling fails to control visceral leishmaniasis in areas of high transmission. **J Infect Dis.** v. 186, p.1314-1320. 2002.
- COWGILL, L. **IRIS grading of acute kidney injury.** 2016. Disponível em: http://www.iris-kidney.com/pdf/4_idc-revised-grading-of-acute-kidney-injury.pdf. Acesso em: 02 out. 2022.
- CRIVELLENTI, L. Z.; ALVARENGA, A.W.O.; MAGALHÃES, L. F.; SILVA, G.E.B. Histopatologia do sistema urinário. In: CRIVELLENTI, L. Z.; GIOVANINNI, L. H. **Tratado de nefrologia e urologia em cães e gatos.** São Paulo: MedVet, p. 13-53, 2021.
- CRIVELLENTI, L. Z.; SILVA, G. E. B.; BORINCRIVELLENTI, S. *et al.* **Glomerulopathies in dogs with erlichiosis -preliminary results.** In: CONFERENCE WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION - WSAVA, 40th, 2015, Bangkok. Proceeding... Bangkok: WSAVA Congress, p. 76. 2015.
- CURI, N.H.A.; MIRANDA, I.; TALAMONI, S. Serological evidence of Leishmania infection in free-ranging wild and domestic canids around a Brazilian National Park. Mem. Inst. **Oswaldo Cruz**, n.101, p. 99-101. 2006.
- DA SILVA, A.D.F.; LIMA, M.C.J.S.; SOTO-BLANCO, B. Perfil hematológico e eletroforético de proteínas séricas em caes soropositivos para leishmaniose visceral

- no estado do Rio Grande do Norte. **Acta Veterinária Brasílica**. v.5, n.3, p.300-305. 2011.
- DA SILVA, S.M; RIBEIRO, V.M.; RIBEIRO, R.R. *et al.* Primeiro relato de transmissão vertical de *Leishmania (Leishmania) infantum* em uma cadela naturalmente infectada do Brasil. **Veterinário. Parasitol.**, 166, pg 159-162. 2009.
- DAHER, E.F.; JUNIOR, G.B.S.; TRIVEDI, M. *et al.* Kidney complications of parasitic diseases. *Nature reviews nephrology*. Review articles v.18, p.396-406. 2022.
- DANTAS-TORRES, F. Biology and ecology of the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*. **Parasites & Vectors**. v.3, p.26. 2010.
- DANTAS-TORRES, F. Canine leishmaniosis in South America. **Parasit Vectors**. 2(Suppl. 1):S1. 2009.
- DANTAS-TORRES, F.; ALEXANDRE, J.; MIRANDA, D. E. O.; *et al.* Molecular epidemiology and prevalence of babesial infections in dogs in two hyperendemic foci in Brazil. **Parasitology Research**. v.120, n. 7, p. 2681-2687. 2021.
- DANTAS-TORRES, F.; FIGUEREDO, L. A.; BRANDÃO-FILHO, S. P. *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae), the brown dog tick, parasitizing humans in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**,. v. 39, n. 1, p. 64–67, 2006.
- DANTAS-TORRES, F.; FIGUEREDO, L.A. Canine babesiosis: a Brazilian perspective. **Vet Parasitol.**, v.141, p.197–203. 2006.
- DANTAS-TORRES, F.; LORUSSO, V.; TESTINI, G. *et al.* Detection of *Leishmania infantum* in *Rhipicephalus sanguineus* ticks from Brazil and Italy. **Parasitol Res**, v. 106, n. 4, p. 857-860. 2010.
- DE FREITAS, E.; MELO, M.N.; COSTA-VAL, A.P.; MICHALICK, M.S.M. Transmissão de *Leishmania infantum* via transfusão de sangue em cães: potencial para infecção e importância de fatores clínicos. **Veterinário. Parasitol.**, 137, pg 159-167. 2006
- DEFAUW, P.; SCHOEMAN, J.P.; LEISEWITZ, A.L. *et al.* Evaluation of acute kidney injury in dogs with complicated or uncomplicated *Babesia rossi* infection. **Ticks and Tick-borne Diseases**. n.11. 2020.
- DIAS, E.S.; REGINA-SILVA, S.; FRANÇA-SILVA, J.C. *et al.* Eco-epidemiology of visceral leishmaniasis in the urban area of Paracatu, state of Minas Gerais, Brazil. **Vet. Parasitol**. v.176, n.2–3, p. 101–111. 2011.
- DOYLE, C.K.; LABRUNA, M.B.; BREITSCHWERDT, E.B. *et al.* Detection of medically important *Ehrlichia* by quantitative multicolor TaqMan real-time polymerase chain reaction of the dsb gene. **J Mol Diagn**. n.7, v.4, p. 504-10. 2005.
- DUMLER, J. S.; BARBET, A. F.; BEKKER, C. P. J. *et al.* Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmaceae in the order Rickettsiales: unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia* and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*, descriptions of six new species combinations and designation of *Ehrlichia equi* and HGE agent as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*.

International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. v.51, n.Pt 6, p.2145-2165. 2001.

DUNAEVICH, A.; CHEN, H.; MUSSERI, D. *et al.* Acute on chronic kidney disease in dogs: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and survival. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.34, p.2507-2515. 2020.

DYCE, K.M.; SACK, W.O.; WENSING, C.J.G. **Tratado de Anatomia Veterinária**. Rio de Janeiro: Roca, p.110-139. 1990.

EATON, D.C.; POOLER, J.P. Vander's renal physiology. 7th edition. New York: McGraw-Hill; 2009.

EDDY, A. A.; NEILSON, E. G. Chronic kidney disease progression. **Journal of the American Society of Nephrology**, Washington, v. 17, n. 11, p. 2964 –2966, 2006.

EIRAS, D. F.; BASABE, J.; MESPLET, M. *et al.* First molecular characterization of *Babesia vogeli* in two naturally infected dogs of Buenos Aires, Argentina. **Veterinary Parasitology**, v. 157, n. 3–4, p. 294–298, 2008.

EIRAS, D. F.; CRAVIOTTO, M. B.; BANETH, G.; MORÉ, G. First report of *Rangelia vitalii* infection (canine rangelirosis) in Argentina. **Parasitol Int.**, n.63, v.5, p.729-44. 2014.

ELLIOTT, D. A. Nutritional support in acute kidney injury in dogs and cats. **Nutritional Management of Hospitalized Small Animals**, First Edition. p. 193-198. 2015.

ESTEVAM, L.G.T.M.; VELOSO, L.B.; SILVA, G.G.*et al.*, Leishmania infantum infection rate in dogs housed in open-admission shelters is higher than of domiciled dogs in an endemic area of canine visceral leishmaniasis. Epidemiological implications. **Acta tropica**. v.232. 2022.

EVAN, A.P.; GATTONE, V.H.; BLOMGREN, P.M. Application of scanning electron microscopy to kidney development and nephron maturation. **Comparative Study: Scan Electron Microsc.** N,1, p. 455-473. 1984.

FARIA, A.R.; ANDRADE, H.M. Diagnóstico da Leishmaniose Visceral Canina: grandes avanços tecnológicos e baixa aplicação prática. Artigo de revisão. **Rev. Pan-Amaz Saude**. N.3, v.2, p.47-57. 2012.

FIGHERA, R. A.; SOUZA, T. M.; KOMMERS, G. G. *et al.* Patogênese e achados clínicos, hematológicos e anatomopatológicos da infecção por *Rangelia vitalii* em 35 cães (1985-2009). **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 30, n. 11, p. 974–987, 2010.

FORNI, L.G.; DARMON, M.; OSTERMANN, M. *et al.* Recuperação renal após lesão renal aguda . **Terapia Intensiva Med**. v.43, p.855-66. 2017.

FRANÇA, R.T.; SILVA, A.S.; PAIM, F.C. *et al.* *Rangelia vitalii* in dogs in Southern Brazil. **Comp. Clin Pathol**, v.19, p. 383-387. 2010.

FREITAS, J.C.C.; NUNES-PINHEIRO, D.C.S.; NETO, B.E.L. *et al.* Clinical and laboratory alterations in dogs naturally infected by *Leishmania chagasi*. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**. v.45, n.1. 2012.

- FUHRMAN, D.Y.; KELLUM, J.A. Biomarkers for diagnosis, prognosis and intervention in acute kidney injury. **Contrib Nephrol.** v.187, p.47–54. 2016.
- FUKUMOTO, S.; SEKINE, Y.; XUAN, X. *et al.* Serodiagnosis of canine *Babesia gibsoni* infection by enzyme-linked immunosorbent assay with recombinant P50 expressed in *Escherichia coli*. **J. Parasitol.** v.90, p.387-91. 2004.
- GALÁN, A.; MAYER, I.; RAFAJ, R.B. *et al.* MCP-1, KC-like and IL-8 as critical mediators of pathogenesis caused by *Babesia canis*. **Plos One.** v.13. 2018.
- GALVIS-OVALLOS, F.; GALATI, E.A.B.; SABIO, P.B. *et al.* Leishmanioses no Brasil: aspectos epidemiológicos, desafios e perspectivas. **Atualidades em Medicina Tropical no Brasil: Protozoários.** Rio Branco, AC: *Strictu Sensu.* 227-252. 2020.
- GEIGY, C.A.; SCHWEIGHAUSER, A.; DOHERR, M.; FRANCEY, T. *et al.* Occurrence of systemic hypertension in dogs with acute kidney injury and treatment with amlodipine besylate. **Journal of small Animal Practice.** V.52. 2011.
- GIOVANINNI, L.H.; PIRES, H.C.M. Injúria renal aguda. In: Associação nacional de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais; DeNARDI, A.B.; ROSA, M.R, organizadores. PROMEVET Pequenos Animais: Programa de Atualização em Medicina Veterinária: Ciclo 2. Porto Alegre: **Artmed Panamericana: Sistema de Educação Continuada a Distância;** v.3, p. 65-94. 2017.
- GOBE, G. C.; JOHNSON, D. W. Distal tubular epithelial cells of the kidney: Potential support for proximal tubular cell survival after renal injury. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, Exeter.** v. 39, p. 1551-1561, 2007.
- GOLDSTEIN, R. E.; BROVIDA, C.; FERNANDEZDEL PALACIO, M. J. *et al.* Consensus recommendations for treatment for dogs with serology positive glomerular disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine,** Philadelphia, v. 27, Supplement 1, p. 60-66. 2013.
- GOTO, H; LINDOSO, J.A. Immunity and immunosuppression in experimental visceral leishmaniasis. **Brazilian Journal Medical Biological Research,** Ribeirão Preto. v. 37, n. 4, p. 615-23. 2004.
- GOTTLIEB, J.; ANDRÉ, M.R.; SOARES, J.F. *et al.* *Rangelia vitalli*, *Babesia* spp. and *Ehrliquia* spp. in dogs in Passo Fundo, state of Rio Grande do Sul, Brazil. **Rev Bras Parasitol Vet.** v.25, n.2, p.172-178. 2016.
- GRAUER, G. **Distúrbios urinários.** In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Fundamentos de medicina interna de pequenos animais. São Paulo: Guanabara Koogan, p. 331-385. 2001.
- GRAUER, G. F. Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.** v. 35, n. 3, p. 581-596, 2005.
- GRAUER, G.F. **Treatment guidelines for chronic kidney disease in dogs and cats.** Today's veterinary practice. Urology & Renal Medicine. 2017. Em: Treatment Guidelines for Chronic Kidney Disease in Dogs & Cats (todaysveterinarypractice.com).

GRAUER, G.F. Prevention of acute renal failure. **Vet Clin North Am Small Anim Pract.** v. 26, n.6, p. 1447–59. 1996.

GREENE, C. Ehrlichiosis, Neorickettsiosis, Anaplasmosis and Wolbachia infection. In: **Infectious diseases of the dog and cat.** 3rd ed. St. Louis: Elsevier Saunders, p.203–31, 2006.

GRIMALDI G.; TESH, R.B. Leishmaniasis of the New World: current concepts and implications for future research. *Clin. Microbiol.* v.6, n.3, p.230-250. 1993.

GUYTON, A.C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica.** 12ª edição. Editora Elsevier. Rio de Janeiro. 2011.

HARRUS, S. **Canine Monocytic ehrlichiosis. Recent Advances in Canine Infectious Diseases.** 2000. Acesso in: 6 nov 2022 em: www.ivis.org/library/recent-advances-canine-infectious-diseases/canine-monocytic-ehrlichiosis.

HARRUS, S.; KASS, P.H.; KLEMENT, E.; WANER, T. Canine monocytic ehrlichiosis: a retrospective study of 100 cases, and an epidemiological investigation of prognostic indicators for disease. **Veterinary Record**, v.141, p.360-363. 1997.

HARRUS, S.; KENNY, M.; MIARA, L.; AIZENBERG, I.; WANER, T.; SHAWN, S. Comparison of simultaneous splenic sample PCR with blood sample PCR for diagnosis and treatment of experimental *Ehrlichia canis* infection. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v.48, n.11, p.4488-4490, 2004.

HARRUS, S.; WANER, T. Diagnosis of canine monocytotropic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): An overview. **Veterinary Journal**, v. 187, n. 3, p. 292–296, 2011.

HARRUS, S.; WANER, T.; AIZENBERG, I. *et al.* Amplification of ehrlichial DNA from dogs 34 months after infection with *Ehrlichia canis*. **Journal of Clinical Microbiology.** v. 36, n. 1, p. 73–76. 1998.

HARRUS, S.; WANER, T.; BARK, H. *et al.* Recent advances in determining the pathogenesis of canine monocytic ehrlichiosis. **Journal of Clinical Microbiology.** v. 37, n. 9, p. 2745–2749. 1999.

HARRUS, S.; WANER, T.; WEISS, D. J. *et al.* Kinetics of serum antiplatelet antibodies in experimental acute canine ehrlichiosis. **Veterinary Immunology and Immunopathology.** v. 51, n. 1–2, p. 13–20. 1996.

HEGARTY, N.J.; YOUNG, L.S.; KIRWAN, C.N. *et al.* Óxido nítrico na obstrução ureteral unilateral: Efeito sobre o fluxo sanguíneo renal regional. **Int. Rim.** v.59, p.1059-65. 2001.

HEIENE, R.; KRISTIANSEN, V.; TEIGE, J.; JANSEN, J. H. Renal histomorphology in dogs with pyometra and control dogs, and long term clinical outcome with respect to signs of kidney disease. **Acta Veterinaria Scandinavica**, London, v. 49, n. 13, p. 1-9, 2007.

HERNÁNDEZ, L.; MONTOYA, A.; CHECA, R. *et al.* Course of experimental infection of canine leishmaniasis: follow-up and utility of noninvasive diagnostic techniques. **Vet parasitol.** v.207. p.149-55. 2015.

- HOKAMP, J.A.; NABITY, M.B. Renal biomarkers in domestic species. **Vet. Clin. Pathol.** v.45, p.28-56. 2016.
- HYTTEL, P.; SINOWATZ, F.; VEJLSTED, M. Essential of domestic animal embryology. **Journal of chemical information and modeling.** 2013.
- IKONOMOPOULOS, J.; KOKOTAS, S.; GAZOULI, M.; *et al.* Molecular diagnosis of leishmaniosis in dogs. **Vet Parasitol.** v.113, n. 2, p. 99–113. 2003
- INOKUMA, H.; YOSHIZAKI, Y.; MATSUMOTO, K.; OKUDA, M.; ONISHI, T.; NAKAGOME, K.; KOSUGI, R.; HIRAKAWA, M. Molecular survey of Babesia infection in dogs in Okinawa, Japan. **Veterinary Parasitology**, v. 121, n. 3-4, p. 341-346, 2004.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. IBGE. Bioma, 2014. Disponível em: **Distribuição dos biomas presentes no Estado de Minas Gerais.** Fonte: Download Scientific Diagram (researchgate.net). Acesso em: 23 abr. 2022.
- INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. **Grading of acute kidney injury. International Renal Interest Society.** 9 p. 2016. Disponível em: http://www.iris-kidney.com/pdf/4_Idc-revised-grading-of-acute-kidney-injury.pdf. Acesso em: 20 abr. 2022.
- INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. **IRIS Staging of CKD (modified 2019).** Disponível em: http://www.iris-kidney.com/pdf/4_Idc-revised-grading-of-acute-kidney-injury.pdf. Acesso em: 20 abr. 2022.
- INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. IRIS Staging of CKD (modified in 2023). Disponível em: http://www.iris-kidney.com/pdf/2_IRIS_Staging_of_CKD_2023.pdf Acesso em: 10 jan. 2023.
- IRWIN, P.J. Canine babesiosis. **Vet Clin North Am Small Anim Pract.**, v.40, n. 6 p. 1141-56. 2010.
- IRWIN, P.J. Canine babesiosis: from molecular taxonomy to control. **Parasit Vectors.** 2 Suppl 1:S4. 2009.
- IRWIN, P.J. It shouldn't happen to a dog . . . or a veterinarian: clinical paradigms for canine vector-borne diseases. **Trends in Parasitology February**, v.30, n.2. 2014.
- JACOB, F.; POLZIN, D.J.; OSBORNE, C.A. *et al.* Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. **J. Am. Vet. Med. Assoc.** v.226, p.393–400. 2005.
- KAMHAWI, S. Phlebotomine Sand Flies And Leishmania Parasites: Friends Or Foes? **Trends In Parasitology**, v.22, n.9, p. 339-445. 2006.
- KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, K.L. **Clinical biochemistry of domestic animals.** 5ed. San Diego: Academic Press, 1997.
- KELLY, K.J.; PLOTKIN, Z.; DAGHER, P.C. A suplementação de guanosina reduz a apoptose e protege a função renal no cenário de lesão isquêmica. **J Clin Invest.** v.108, p.1291–8. 2001.

KILLICK-KENDRICK, P.; RIOUX, J.A. Mark-release-recapture of sand flies fed on leishmanial dogs: the natural life-cycle of *Leishmania infantum* in *Phlebotomus ariasi*. **Parassitologia**. v.44, n.1-2, p.67-71. 2002.

KÖNIG, H.E.; MAIERL, J.; LIEBICH, H.G.; Sistema Urinário. *In*: KÖNIG, H.E.; LIEBICH, H.G. **Anatomia dos animais domésticos**. Texto e atlas colorido. Artmed. 6ª.Edição. Porto Alegre: Artmes, p. 399-411. 2016.

KOUTINAS, A.F.; POLIZOPOULOU, Z.S.; SARIDOMICHELAKIS, M.N.; *et al.* Clinical considerations on canine visceral leishmaniasis in Greece: a retrospective study of 158 cases (1989–1996). **J Am. Anim. Hosp. Assoc.** v.35, p. 376-383. 1999.

KRAWCZAK, F. D. S.; LABRUNA, M. B.; SANGIONI, L. A. *et al.* Serological survey on Ehrlichia sp. among dogs in the central region of Rio Grande do Sul. **Revista brasileira de parasitologia veterinária = Brazilian journal of veterinary parasitology : Órgão Oficial do Colégio Brasileiro de Parasitologia Veterinária**. v. 21, n. 4, p. 415–7. 2012. Disponível em: . Acesso em: 13 out. 2022.

KULES, J.; BILIC, P.; LJUBIC, B, *et al.* Glomerular and tubular kidney damage markers in canine babesiosis caused by *Babesia canis*. **Ticks and Tick-borne Diseases**. v.6, n.9, p.1508-1517. 2018.

LABRUNA, M.; MATTAR, S.; NAVA, S. *et al.* Rickettsioses in Latin American, Caribbean, Spain and Portugal. **Ver. MVC Cordoba**, v.16, p.2435-2457. 2011.

LABRUNA, M.; PEREIRA, M. Carrapato em Cães no Brasil. **Clínica Veterinária**. [S.l: s.n.]. , 2001.

LAFLAMME, D. Development and validation of a body condition score system for dogs. **Canine Pract.** v.22, p.10-15. 1997.

LAINSON, R.; RYAN, L.; SHAW, J. J. Infective stages of *Leishmania* in the sandfly vector and some observations on the mechanism of transmission. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 82, n. 3, p. 421-4. 1987.

LAINSON, R.; SHAW, J.J.; MILLES, M.A.; PÓVOA, M. Leishmaniasis in brazil: XVII. Enzymic characterization of a *leishmania* from the armadillo, *dasypus novemcinctus* (edentata), from Pará state. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**. V.76, n.6, p. 810–811. 1982.

LANGSTON, C. Managing fluid and electrolyte disorders in renal failure. **Vet Clin. Small Anim.** v38, p. 677-697. 2008.

LANGSTON, C. Managing Fluid and Electrolyte Disorders in Kidney Disease. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v.47, n. 2, p.471-490, 2017.

LANGSTON, C.; GORDON, D. Effects of IV Fluids in Dogs and Cats With Kidney Failure. **Front. Vet. Sci.** 2021.

LEES, G. E. Early diagnosis of renal disease and renal failure. The Veterinary Clinics of North America. **Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 34, n. 4, p. 867-885, 2004.

- LEESS, G.E.; BROWN, S.A.; ELLIOTT, J. *et al.* Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal). **J Vet Intern Med.** v.19, p.377–85. 2005.
- LEGATTI, S.A.M.; EL DIB, R.; LEGATTI, E.; BOTAN, A..G.; CAMARGO, S.G.; AGARWAL, A.; BARRETTI, P.; PAES, A.C. Acute kidney injury in cats and dogs: A proportional meta-analysis of case series studies. **PloS one**, n.13. 2018.
- LITTMAN, M.P.; DAMINET, G.F.; GRAUER, G.E. *et al.* Consensus Recommendations for the Diagnostic Investigation of Dogs with Suspected Glomerular Disease. IRIS Canine GN Study Group Diagnosis Subgroup. **Journal of Veterinary Internal Medicine.** V.27, n, S1, p. S19-S26. 2013.
- LITTMAN, M.P.; DAMINET, S.; GRAUER, G.F. *et al.* Consensus Recommendations for the Diagnostic Investigation of Dogs with Suspected Glomerular Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine.** v.27, S1, p.S19-s26. 2013.
- LOBETTI, R.G.; JACOBSON, L.S. Renal involvement in dogs with babesiosis. **J. S. Afr. Vet. Assoc.** n.72, p.23-28. 2001.
- LOPES, E.G.P; MAGALHAES, 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 a 2007. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** V.62, n.5, p.1062-1071. 2010.
- LOPES, V.V.; BELO, V.S.; PEREIRA, D.A. *et al.* IgG avidity index and complete blood count as biomarkers of clinical disease in naturally infected dogs with *Leishmania infantum*. **Veterinary Parasitology.** 2018.
- LORETTI, A. P.; BARROS, S. S. Hemorrhagic disease in dogs infected with an unclassified intraendothelial piroplasm in southern Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 134, n. 3–4, p. 193– 213, 10 dez. 2005.
- LORETTI, A.P.; BARROS, S.S. Parasitismo por *Rangelia vitalii* em cães “Nambiuvú”, “Peste do sangue” – Uma revisão crítica sobre o assunto. **Arquivo do Instituto de Biologia.** v.71, n.1, p.101-131. 2004.
- LUKES, L; MAURICIO, I.L.; SCHÖNIAN, G. *et al.* Evolutionary and geographical history of the *Leishmania donovani* complex with a revision of current taxonomy. Proc Natl Acad. **Sci U S A.** n.104, p. 9375-9380. 2007.
- LUNN, K. F. The kidney in critically ill small animals. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 41, p. 727-744, 2011.
- MAGGI, R.; KRÄMER, F. A review on the occurrence of companion vector-borne diseases in pet animals in Latin America. **Parasites Vectors**, n.12, v.145, 9.1-37. 2019.
- MAGGI, R.G.; BIRKENHEUER, A.J.; HEGARTY, B.C.; BRADLEY, J.M.; LEVY, M.G. Comparison of serological and molecular panels for diagnosis of vector-borne diseases in dogs. **Parasites & Vectors**, v.7, n.127. 2014.
- MAK, R.H.; IKIZLER, A.T.; KOVESDY, C.P., *et al.* Wasting in chronic kidney disease. **J Cachexia Sarcopenia Muscle.** v.2, p. 9–25. 2011.

- MAKINDE, M. O.; BOBADE, P. A. Osmotic fragility of erythrocytes in clinically normal dogs and dogs infected with parasites. **Research in Veterinary Science**. v. 57, n. 3, p. 343–348, 1994.
- MARCILI, A. Phylogenetic relationships of *Leishmania* species baseado n trypanosomatid barcode (SSU rDNA) and g GAPDH genes: Taxonomic revision of *Leishmania (L.) infantum chagasi* in South America. **Infect genet Evol**. n25, p.44-51. 2014.
- MÁTHÉ, Á.; DOBOS-KOVÁCS, M.; VÖRÖS, K. Histological and ultrastructural studies of renal lesions in *Babesia canis* infected dogs treated with imidocarb. **Acta Veterinaria Hungarica**, n.55, v.4, p. 511–523. 2007.
- MÁTHÉ, A.; VOROS, K.; PAPP, K.; REICZIGEL, J. Clinical manifestations of canine babesiosis in Hungary (63 cases). **Acta Veterinaria Hungarica**, v. 54. n. 53. p. 367-385, 2006.
- MAURICIO, I.L.; STOTHARD, J.R. MILES, M.A. The strange case of *Leishmania chagasi*. **Parasitol Today**. v.16, p.188-9. 2000.
- MAXIE, M.G.; NEWMAN, S.J. **The urinary system**. In: MAXIE M.G. (Ed.); JUBB, K.; PALMER, N.C. Pathology of Domestic Animals. Saunders Elsevier, Philadelphia, Cap. 4, v. 2, 5th edition, p.425-522. 2007.
- MEHLHORN, H. & SCHEIN, E. The piroplasm: “A long story in short” or “Robert Koch has seen it”. **Eur J Protistol**, v.25;29, n.3, p. 279-93. 1993.
- MELCHERT, A.; LAPOSY, C. B.; MOTTA, Y.P. *et al.* Gama-glutamil transpeptidase urinária como indicador de insuficiência renal aguda induzida por gentamicina em cães. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da Unipar**. v. 10, n. 2, p. 111-116. 2007.
- MENESES, G.C.; SILVA, J.R.G.B.; TÔRRES, P.P.B. *et al.* Novel kidney injury biomarkers in tropical infections: a review of the literature. Review. **Ver. Inst. Med. Trop**. 62. 2020.
- MIRÓ, G.; CARDOSO, L.; PENNISI, M.G. *et al.* Canine leishmaniosis--new concepts and insights on an expanding zoonosis: part two. **Trends Parasitol**. v.24, n.8, p.371-7. 2008.
- MIRÓ, G.; LÓPEZ-VÉLEZ, R. Clinical management of canine leishmaniosis versus human leishmaniasis due to *Leishmania infantum*: Putting "One Health" principles into practice. **Vet parasitol**. v.30, n.254, p.151-159. 2018.
- MIRO, G.; MONTOYA, A.; ROURA, X.; GALVEZ, R.; SAINZ, A. Seropositivity rates for agents of canine vector-borne diseases in Spain: a multicentre study. **Parasit Vectors**. V.6, p.117. 2013.
- MONGRUEL, A.C.B.; SOUSA, M.G.; VALENTE, J.D.M. *et al.* First report of *Rangelia vitalii* in a dog from Paraná state, southern Brazil. **Archives of veterinary science**. v.22, n. 4, p. 139-144. 2017.

- MORAES-FILHO, J.; MARCILI, A.; NIERI-BASTOS, F. A. *et al.* Genetic analysis of ticks belonging to the *Rhipicephalus sanguineus* group in Latin America. **Acta Tropica**, v. 117, n. 1, p. 51–55, 2011.
- MOREIRA L; VILARDO M; BITENCOURT GUIMARÃES, L. *et al.* Infecção por *Rangelia vitalii* em um cão em Minas Gerais. **Archives of Veterinary Science**, v. 18, n. 3, 2013.
- MUGFORD, A.; LI, R.; HUMM, K. Acute kidney injury in dogs and cats 1. Pathogenesis and diagnosis. **In Practice**, v.35, p.253-264, 2013.
- MYLONAKIS, M.E.; HARRUS, S.; BREITSCHWERDT, E.B. Na update on the treatment of canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*). **The Veterinary Journal**. v.246, p.45-53. 2019.
- NABITY, M.B.; LEES, G.E.; BOGGESS, M.M. *et al.* Symmetric Dimethylarginine Assay Validation, Stability, and Evaluation as a Marker for the Early Detection of Chronic Kidney Disease in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.29, n.4, p.1036–1044, 2015.
- NAKAGHI, A. C. H.; MACHADO, R. Z.; COSTA, M. T. *et al.* Canine ehrlichiosis : clinical , hematological , serological and molecular aspects. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 38, n. 3, p. 766–770, 2008.
- NERY, G.; BECERRA, D.R.D.; BORJA, L.S. *et al.* Avaliação da infectividade parasitária a *Lutzomyia longipalpis* por xenodiagnóstico em cães tratados para leishmaniose visceral naturalmente adquirida. **Pesq. Vet. Bras.** v.37, n.7, p.701-707. 2017.
- NEWMAN, S.J.; CONFER, A.W.; PANCIERA, R.J. **O sistema urinário**. In: MCGAVIN, M.D & ZACHARY, J.F. **Bases da Patologia Veterinária**. São Paulo: Elsevier, Cap. 11, p.592-661. 2013.
- NIETO, C. G; NAVARRETE, I.; HABELA, M. A. *et al.* Pathological changes in kidneys of dogs with natural *Leishmania* infection. **Vet Parasitol**, v.45, n.1-2, p.33-47, 1992.
- NOGUEIRA, F.S.; RIBEIRO, V.M. Leishmaniose visceral. In: JERICÓ, M.M; NETO, J.P.A.; KOGIKA, M.M. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 1ª ed., Roca, p.718-733, 2015.
- NOKUZOLA, F.N.; MARINDA, C.O.; MELVYN, Q. Development and validation of a TaqMan® probe- based real-time PCR assay for detection of *Ehrlichia canis*. **Ticks and Tick-borne Diseases**. v.13, n.6. 2022.
- NYINDO, M.; HUXSOLL, D. L.; RISTIC, M. *et al.* Cell-mediated and humoral immune responses of German Shepherd Dogs and Beagles to experimental infection with *Ehrlichia canis*. **American Journal of Veterinary Research**. 1980.
- O`DWYER, L. H. O; MASSARD, C. L. Babesiose em pequenos animais domésticos e como zoonoses. In: ALMOSNY, N. R. P. **Hemoparasitoses em pequenos animais domésticos e como zoonoses**. **L.F. Livros de Veterinária**. Rio de Janeiro, p.57-67, 2002.

- OLIVEIRA, E.F.; GALATI, E.A.B.; OLIVEIRA, A.G. *et al.* Ecological niche modelling and predicted geographic distribution of *Lutzomyia cruzi*, vector of *Leishmania infantum* in South America. **PLoS Negl Trop Dis.** v.12, n. 7. 2018.
- OSTERMANN, M.; BELLOMO, R.; BURDMANN, E.A. *et al.* Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. **Kidney Int.** v.98, n.2, p.284-309. 2020.
- PAIM, C.B.; PAIM, F.C.; DA SILVA, A.S. *et al.* Thrombocytopenia and platelet activity in dogs experimentally infected with *Rangelia vitalii*. **Vet Parasitol.** v.185. n.2-4, p.131-137. 2012.
- PAIM, F.C.; ALEKSANDRO, S.S.; PAIM, C.B.V. *et al.* Increased cytokine and nitric oxide levels in serum of dogs experimentally infected with *Rangelia vitalii*. **Korean J Parasitol**, v. 52(1), p.133-7. 2013.
- PARAENSE, W. L.; VIANNA, Y. L. Algumas observações sobre a babesiose dos cães no Rio de Janeiro. [S.l.]: **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.**1948.
- PARKER, V.J. Nutritional Management for Dogs and Cats with Chronic Kidney Disease. **Vet Clin Small Anim.** v. 51, p. 685–710. 2021.
- PARKER, V.J.; FREEMAN, L.M. Association between body condition and survival in dogs with acquired chronic kidney disease. **J Vet Intern Med.** V.25, n.6, p. 1306-1311. 2011.
- PARKER, V.J.; FREEMAN, L.M. Focus on nutrition: Nutritional management of protein-losing nephropathy in dogs. **Compend Contin Educ Pract Vet.** v. 34, n. 7, E6. 2012.
- PASSOS, L. M.; GEIGER, S. M.; RIBEIRO, M. F. *et al.* First molecular detection of *Babesia vogeli* in dogs from Brazil. **Vet Parasitol.** v.127, p.81–85, 2005.
- PELEG, O.; BANETH, G.; EYAL, O.; INBAR, J.; HARRUS, S. Multiplex real-time qPCR for detection of *Ehrlichia canis* and *Babesia canis vogelii*. **Veterinary Parasitology**, v.173, n.3-4, p. 292-299. 2010.
- PHEMISTER, R.D.; HOLST, P.A.; SPANO, J.S.; HOPWOOD, M.L.. Time of ovulation in the beagle bitch. **Biology of reproduction.** 8, p.74-82. 1973.
- PIERANTOZZI, M.; ROURA, X.; PALTRINIERI, S. *et al.* Variation of proteinuria in dogs with leishmaniasis treated with meglumine antimoniate and allopurinol: a retrospective study. **J. Am. Anim. Hosp. Assoc.** v.49 , p. 231-236. 2013.
- PIERI, N.C.G.; SOUZA, A.F.; CASALS, J.B.; ROBALLO, K.C.S.; AMBRÓSIO, C.E.; MARTINS, D.S. Comparative development of embryonic age by organogenesis in domestic dog and cats. **Reprod Dom Anim.** 50, p. 625-631. 2015.
- PINELLI, E.; KILLICK-KENDRICK, R.; WAGENAAR, J. *et al.* Cellular and humoral immune responses in dogs experimentally and naturally infected with *Leishmania infantum*. **Infect-Immun.** V. 62, n.1; p. 229-235. 1994.

- PINTER, A.; COSTA, C.S.; HOLCMAN, M.M. *et al.* A febre maculosa brasileira na região metropolitana de São Paulo. **BEPA Bol Epidemiol Paul**, n. 13, v.151, p. 3-47. 2016.
- PINTO, L.M.O. Revisão/Atualização em Nefrologia Clínica: Células mesangiais e matriz mesangial: sua interação mediando o processo de cronificação da lesão glomerular. **J. Bras. Nefrol.** v. 20, n.2, p. 178-185. 1998.
- POLZIN, D.J. Chronic kidney disease. In: BARTGES, J.; POLZIN, D. J. **Nephrology and urology of small animals**. Hoboken: Wiley-Blackwell, cap. 48, p. 433-471. 2011.
- POLZIN, D.J. Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. Clinical Practive Review. **Journal of Vet emeg Crit Care.**, v. 23, n.2. 2013.
- PRETZER, S.D. Canine embryonic and fetal development: a review. **Theriogenology**. v.70, n.30, p.300-303. 2008.
- QUADROS, R.M.; MARQUES, S.M.T.; VERONEZI, W.R. *et al.* *Amblyomma aureolatum* (PALLAS, 1772) parasitando capivara (*Hydrochaeris hydrochaeris*) na região do planalto catarinense-relato de caso. **Sci Anim Health**, v.3, n.2, p.151-8. 2015.
- QUINNELL, R.J.; COURTENAY, O. Transmission, reservoir hosts and control of zoonotic visceral leishmaniasis. *Parasitology.*, v.136, n. 14, p.1915-34. 2009
- RABB, H.; O'MEARA, Y.M.; MADERNA, P. *et al.* Leukocytes, moléculas de adesão celular e insuficiência renal aguda isquêmica. *Renal Int.* v.51, p.1463–8. 1997.
- RANDY, L.L.; MOECKEL, G.; PALMER, M.; PERAZELLA, M. Babesiosis-Induced Acute Kidney Injury With Prominent Urinary Macrophages. **Am J Kidney Dis.** v.62, n.4, p.801-805. 2013.
- RENÉ-MARTELLET, M.; MORO, C. V.; CHÊNE, J. *et al.* Update on epidemiology of canine babesiosis in Southern France. **BMC Veterinary Research.** v. 11, n. 1, p. 1–11, 2015
- RODRIGUES, D. F.; DAEMON, E.; RODRIGUES, A. F. S. F. Caracterização da população de ectoparasitos em cães de núcleos de expansão urbana de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 17, n. 4, p. 185–188. 2008.
- RODRIGUES, D.S.; CARVALHO, H.A.; FERNANDES, A.A. *et al.* Biology of *Amblyomma aureolatum* (Pallas, 1772) (Acari: Ixodidae) on some laboratory hosts in Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.97, n.6, p. 853-856. 2002.
- ROMERO, G.A.S.; BOELAERT, M. Control of Visceral Leishmaniasis in Latin America—A Systematic Review. **PLoS Negl Trop.** Dis 4(1): e584.2010.
- ROSÁRIO, E.Y.; GENARO, O.; FRANÇA-SILVA, J.C. *et al.* Evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay using crude *Leishmania* and recombinant antigens as a diagnostic marker for canine visceral leishmaniasis. **Mem Inst Oswaldo Cruz.**v.100, n.2, p.197-203. 2005.

ROSS, L. Acute kidney Injury in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v.52, n.3, p. 659-672. 2022.

ROSYPAL, A.C.; LINDSAY, D.S. Non-sand fly transmission of a north America isolate of *Leishmania infantum* in experimentally infected balb/c mice. **J. Parasitol**, v.91, n.5, p. 1113-1115. 2005.

RUAS J. L. **Caracterização da fauna parasitária do Pseudalopex gymnocercus (graxaimdo campo) e do Cerdocyon thous (graxaim do mato) na região sul do Rio Grande do Sul.** 2005. 62 f. Tese (Doutorado em ciências) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, PortoAlegre, 2005.

SACKS, D. *et al.* Molecular aspects of parasite-vector and vector-host interaction in leishmaniasis. **Annu.Rev. Microbiol.** v.55, p.453–483, 2001.

SAINZ, A.; XAVIER, R.; MIRÓ, G.; ESTRADA-PEÑA, A.; *et al.* Guideline for veterinary practitioners on canine ehrlichiosis and anaplasmosis in Europe. **Journal List Parasit Vectors**. v.8, 2015.

SALGADO FILHO, N.; FERREIRA, T.M.A.F.; COSTA, J.M.L. Envolvimento da função renal em pacientes com leishmaniose visceral (calazar). **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v.36, n.2. 2003.

SÁNCHEZ, R. O.; MORÉ, G.; EIRAS, D. F. Morfología de estructuras parasitarias de *Rangelia vitalii* en muestras de perros naturalmente infectados. **Analecta Veterinaria**, v. 37, n. 2, p. 60–65, 2017.

SANTAREM, V.A. **Achados epidemiológicos, clínicos e hematológicos e comparação de técnicas de diagnóstico de *Ehrlichia canis*.** Orientador: Isidoro Sator. 2013. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina Veterinária de Botucatu. São Paulo. 2003.

SAPIN, C.F. **Patologias do sistema urinário de cães e gatos.** Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Veterinária. Área de concentração: Sanidade Animal. Universidade Federal de Pelotas. Faculdade de Veterinária, 71f., 2016.

SAPIN, C.F.; SILVA-MARIANO, L.C.; BASSI, J.N.; GRECCO, F.B. Anatomopathological and epidemiological analysis of urinary tract lesions in dogs. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.46, n.8, p.1443-1449. 2016.

SAVAN, R. *et al.* Structural conservation of interferon gamma among vertebrates. **Cytokine Growth Factor Rev.** v.20, n.2, p.115-24. 2009.

SCHETTERS, T. Mechanisms Involved in the Persistence of *Babesia canis* Infection in Dogs. **Pathogens**. v.8, n. 94. 2009.

SCHIFFRIN, E.L.; LIPMAN, M.L.; MANN, J.F.E. Chronic Kidney Disease. **Circulation Research**, v. 116, p. 85-97, 2007.

SCHMIEDT, C. W.; NELSON, S. A.; BRAINARD, B. M. *et al.* Bilateral renal ischemia as a model of acute kidney injury in cats. **Research in Veterinary Science**, London, v. 93, p. 950-959. 2012.

- SEGEV, G. **Differentiation between acute kidney injury and chronic kidney disease** (updated 2022). IRIS Kidney – Education. Disponível em: IRIS Kidney - Education - Using Urine Specific Gravity (iris-kidney.com). Acesso em: 23 abr. 2022.
- SEGEV, G.; KASS, P.H.; FRANCEY, T.; et al. A novel clinical scoring system for outcome prediction in dogs with acute kidney injury managed by hemodialysis. **J Vet Intern Med**, n.22, p.301-308. 2008.
- SERAKIDES, R.; SILVA, J.F. Sistema urinário. *In*: SANTOS, R.L.; ALESSI, A.C. **Patologia Veterinária**. Segunda Edição. Editora Roca, 2016.
- SHAW, S.E.; DAY, M.J.; BIRTLES, R.J. *et al.* Tick-borne infectious diseases of dogs. **Trends In Parasitology**. v. 17, n.2, p.74–80. 2001.
- SHERLOCK, I. A.; MAIA, H.; DIAS-LIMA, A.G. Preliminary results of a project about the ecology of Phlebotomus vectors of cutaneous leishmaniasis in the state of Bahia. **Rev Soc Bras Med Trop**. v.29, n.2, p.207-14. 1996.
- SHORTT, H. E. Life-History and morphology of *Babesia canis* in the dog-tick Rhipicephalus sanguineus. Indian **Journal of Medical Research**, v. 23, p. 885-920, 1936.
- SILVA, B.R.F.; LABRUNA, M.B.; MARCILI, A. *et al.* *Rangelia vitalii* infection in a dog from São Paulo city, Brazil: case report. **Braz J Vet Res Anim Sci**. v.56, n3. 2019a.
- SILVA, I.P.C. **Estudo de Hemoparasitas transmitidos por vetores em cães de canil**. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária)-Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Portugal.86f, 2011.
- SILVA, I.P.M. Erliquiose canina. Revisão de Literatura. **Revista Científica de Medicina Veterinária**, ano xlll, n. 24. 2015.
- SILVA, R.E.; SAMPAIO, B.M.; TONHOSOLO, R. *et al.* Exploring Leishmania infantum cathepsin as a new molecular marker for phylogenetic relationships and visceral leishmaniasis diagnosis. **BMC Infectious Diseases**. v.19, n. 898. 2019.
- SILVEIRA, J.A.G.; D'ELIA, M.L.; AVELAR, I.O. *et al.* *Rangelia vitalii* in a free-ranging maned wolf (*Chrysocyon brachyurus*) and co-infections. **International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife**. v.5, p.280-285. 2016.
- SLAPPENDEL, R.J.; FERRER, L. Leishmaniasis. *In*: GREENE, C.E. **Clinical Microbiology and Infectious Diseases of the Dog and Cat**. Philadelphia:W.B. Saunders, p. 450-458. 1990.
- SOARES, J. F.; GIROTTO, A.; BRANDÃO, P. E. *et al.* Detection and molecular characterization of a canine piroplasm from Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 180, n. 3–4, p. 203– 208, 25 ago. 2011.
- SOARES, J.F.; CARVALHO, L.; MAYA, L. *et al.* Molecular detection of *Rangelia vitalii* in domestic dogs from Uruguay. **Vet Parasitol**, v.210(1-2), p. 98-101. 2015.
- SOARES, J.F.; COSTA, F.B.; GIROTTO-SOARES, A *et al.* Evaluation of the vector competence of six ixodid tick species for *Rangelia vitalii* (Apicomplexa,

Piroplasmorida), the agent of canine rangellosis. **Ticks and Tick-borne Diseases**, v.9, p. 1221-1234, 2018.

SOARES, J.F.; DALL'AGNOL, B.; COSTA, F.B.; KRAWCZAK, F.S.; COMERLATO, A.T.; ROSSATO, B.C.D.; LINCK, C.M.; SIGAHI, E.K.O.; TEIXEIRA, R.H.F.; SONNE, L.; HAGIWARA, M.K.; GREGORI, F.; VIEIRA, M.I.B.; MARTINS, J.R.; RECK, J.; LABRUNA, M.B. Natural infection of the wild canid, *Cerdocyon thous*, with the 54 piroplasmid *Rangelia vitalii* in Brazil. **Vet. Parasitol.** 2014.

SOLANO-GALLEGO, L.; BANETH, G. Babesiosis in dogs and cats – expanding parasitological and clinical spectra. **Vet Parasitol.** V.181, p. 48-60. 2011.

SOLANO-GALLEGO, L.; CAPRI, A.; PENNISI, M.G.. *et al.* Acute febrile illness is associated with Rickettsia spp infection in dogs. **Parasit Vectors.** V.6, p. 216. 2015.

SOLANO-GALLEGO, L.; CARDOSO, L.; PENNISI, M.G. *et al.* Diagnostic challenges in the Era of Canine *Leishmania infantum* vaccines. **Trends Parasitol.**, v.33, p. 706-717. 2017.

SOLANO-GALLEGO, L.; KOUTINAS, A; MIRÓ, G. *et al.* Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis. **Vet. Parasitol.** v. 165, p. 1-18. 2009.

SOLANO-GALLEGO, L.; SAINZ, A.; ROURA, X.; ESTRADA-PEÑA, A.; MIRÓ, G. A review of canine babesiosis: the European perspective. **Parasites & Vectors.** V.9, p.336. 2016.

SOLANO-GALLEGO, L.; TROTTA, M.; CARLI, E.; *et al.* *Babesia canis canis* and *Babesia canis vogeli* clinicopathological findings and DNA detection by means of PCR-RFLP in blood from Italian dogs suspected of tick-borne disease. **Vet Parasitol.** v.157, p.211–221, 2008.

SOLANO-GALLEGO, L.; VILLANUEVA-SAZ, S.; CARBONELL, M.; TROTTA, M.; FURLANELLO, T.; NATALE, A. Serological diagnosis of canine leishmaniosis: comparison of three commercial ELISA tests (Leiscan, ID Screen and Leishmania 96), a rapid test (Speed Leish K) and an in-house IFAT. **Parasit. Vectors**, v.7, p. 111. 2014

SOLANO-GALLEGO, L; MIRÓ, G.; KOUTINAS, A.; CARDOSO, L.; PENNISI, M.G.; FERRER, L.; BOURDEAU, P.; OLIVA, G.; BANETH., G. LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. **Parasites & Vectors.** V. 20, n. 86, 2011.

SOLCÀ, M.S.; BASTOS, L.A.; GUEDES, C.E.S. *et al.* Evaluating the Accuracy of Molecular Diagnostic Testing for Canine Visceral Leishmaniasis Using Latent Class Analysis. **Plos One.** v.9. n.7. 2014.

SOUSA, O; TOURINHO, B.D.; LEITE, P.L. *et al.* Febre maculosa na região metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais - Brasil: descrição dos casos e dos ambientes prováveis de infecção, 2017. **J Health Biol Sci**, n.8, p.1-6. 2020.

SPRINGER, A.; GLASS, A.; PROBST, J.; STRUBE, C. Tick-borne zoonoses and commonly used diagnostic methods in human and veterinary medicine. **Parasitology Research.** 2021.

STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. Erythrocytes. In: STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. (Org.). **Fundamentals of veterinary clinical pathology**. 2th. ed. Iowa: Blackwell Publishing. p. 110–211. 2008.

SUTTON, T.A.; FISHER, C.J.; MOLITORIS, B.A. Lesão e disfunção endotelial microvascular durante insuficiência renal aguda isquêmica . **Int. Rim**. v.62, p.1539-49. 2002.

SYKES, J. E. *Ehrlichia*, *Anaplasmosis*, Rocky Mountain Spotted Fever, and Neorickettsial Infection. In: ETTINGER, S.; FELDMAN, E. C. (Org.). **Textbook of veterinary internal medicine**. Seventh ed. St. Louis: Elsevier, p. 901– 908. 2010.

SZABÓ, M.P.J.; OINTER, A.; LABRUNA, M. Ecology, biology and distribution of spotted-fever tick vectors in Brasil. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. **Review article**, v.3. 2013.

TAFURI, W. L.; OLIVEIRA, M.R.; MELO, M.N.; TAFURI, W.L. Canine visceral leishmaniosis: a remarkable histopathological picture of one case reported from Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 96, n.3, p. 203-212. 2001.

TAFURI, W.L.; MICHALICK, M.S.; DIAS, M. *et al.* Optical and electron microscopic study of the kidney of dogs naturally and experimentally infected with *Leishmania (Leishmania) chagasi*. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**. v.31, p.139-145. 1989.

TAFURI, W.L.; SANTOS, R.L.; ARANTES, R.M. *et al.* An alternative immunohistochemical method for detecting *Leishmania* amastigotes in paraffin-embedded canine tissues. **J Immunol Methods**. n.292, v. 1-2, p.17-23. 2004.

TOLEZANO, J.E.; ULIANA, S.R.B.; TANIGUCHI, H.H. *et al.* The first records of *Leishmania (Leishmania) amazonensis* in dogs (*Canis familiaris*) diagnosed clinically as having canine visceral leishmaniosis from Araçatuba County, São Paulo State, Brazil. **Vet.Parasitol**. v.149, p.280-284, 2007.

UILENBERG, G. Babesia - a historical overview. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 138, n. 1-2, p. 3-10, 2006.

UILENBERG, G.; FRANSSSEN, F. F.; PERIÉ, N. M. *et al.* Three groups of *Babesia canis* distinguished and a proposal for nomenclature. **The Veterinary quarterly**, v. 11, n. 1, p. 33–40, 1989.

UNVER, A.; HUANG, H.; RIKIHISA, Y. Cytokine gene expression by peripheral blood leukocytes in dogs experimentally infected with a new virulent strain of *Ehrlichia canis*. **Annals of the New York Academy of Sciences**. v. 1078, p. 482–486. 2006.

VADEN, S.L.; LEVINE, J.; BREITSCWERDR, E.B. A retrospective case-control of acute renal failure in 99 dogs. **J. Vet. Intern. Med.** v.11, p58-74. 1997.

VANSTREELS, R. E. T.; YABSLEY, M. J.; PARSONS, N. J. *et al.* A novel candidate species of *Anaplasma* that infects avian erythrocytes. **Parasites and Vectors**, v. 11, n. 1, p. 1–7. 2018.

VERCAMMEN, F.; DE DEKEN, R.; MAES, L. Duration of protective immunity in experimental canine babesiosis after homologous and heterologous challenge. **Veterinary Parasitology**, v. 68, p. 51-55, 1997.

- VIDOTTO, O. & TRAPP, S..M. Babesiose canina. **Rev. Bras. Parasitol. Vet.**, 13 (Supl. 1): 229, 2004.
- VIEIRA, R. F. DA C.; BIONDO, A. W.; GUIMARÃES, A. M. S. et al. Ehrlichiosis in Brazil. **Revista brasileira de parasitologia veterinária = Brazilian journal of veterinary parasitology: Órgão Oficial do Colégio Brasileiro de Parasitologia Veterinária**, v. 20, n. 1, p. 1–12. 2011.
- WAGNER, G.; CRUZ, D.; HOLMAN, P. *et al.* Non-immunologic methods of diagnosis of babesiosis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. v. 87, n. III, p. 193–199, 1992.
- WANER, T.; HARRUS, S.; BARK, H. *et al.* Characterization of the subclinical phase of canine ehrlichiosis in experimentally infected beagle dogs Trevor. **Veterinary Parasitology**, v. 69, p. 307–317. 1997.
- WANG, X.H.; MITCH, W.E. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. **Nat Rev Nephrol**. v.10, p.504–16. 2014.
- WHO. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases: **First WHOreported on neglected tropical diseases**. In WHO Geneva, p.184, 2010.
- WOODY, B.J.; HOSKINS, J.D. Ehrlichial diseases of dogs. **Vet. Clin. N. Am.: Small Anim.Pract.**, v.21, p.75-98, 1991.
- WSAVA. Global Veterinary Development. **Diretrizes para a avaliação nutricional**. 2011. Disponível em: <https://wsava.org/wp-content/uploads/2020/01/Global-Nutritional-Assesment-Guidelines-Portuguese.pdf>. Acesso em: 8 out. 2022.
- XAVIER, E.R.S. **Áreas Protegidas urbanas e conservação de um ecótono Cerrado-Mata Atlântica**. Orientador: Maria Auxiliadora Drumond. 2018. Tese (Mestrado em Ecologia)- Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, 2018.

ANEXO A – Termo de consentimento livre e esclarecido

Estes esclarecimentos estão sendo apresentados para solicitar sua participação livre e voluntária, no projeto “*Envolvimento de doenças causadas por vetores na injúria renal de cães provenientes da região metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais*”, do Programa de Pós Graduação Stricto Sensu, Mestrado em Medicina e Bem-Estar Animal da Universidade de Santo Amaro - UNISA, que será realizado pela pesquisadora “Priscila Fonte Boa Rabelo” como Trabalho de Conclusão de Curso sob orientação do Professor Dr. Jonas Moraes Filho.

As alterações da função renal representam uma variedade de alterações associada a um início repentino de lesão do parênquima renal, com súbita diminuição ou perda da capacidade de função renal. O papel das doenças transmitidas pela picada do carrapato pode ocasionar em perda imediata da função renal ou pode comprometer mais ainda a função renal daqueles pacientes que já tem o diagnóstico doença renal crônica. Há poucos estudos que identificam as espécies de hemoparasitoses envolvidas nessas situações.

Será necessário coleta de 3mL de sangue de animais caninos que vierem para atendimento especializado em nefrologia veterinária, que apresentarem disfunção renal demonstrado pelo aumento de ureia e creatinina. Essas amostras serão identificadas com o nome do animal, tutor, data e mantidos congelados em temperatura de -20°C para análises posteriores.

Não há benefício direto para o participante. Trata-se de estudo que será realizado conforme a rotina da consultório veterinário. Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício.

É garantido o acesso, em qualquer etapa do estudo, aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas ou informações sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

O pesquisador responsável é Priscila Fonte Boa Rabelo, CMV-MG 10.858, que pode ser encontrado no endereço (Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 – Jd. das Imbuías CEP:04829-300, São Paulo – SP, Fone: (11) 2141-8687. Email: ceua@unisa.br). Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-UNISA) – Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340, Jardim das Imbuías, SP – Tel.: 2141-8687. Comitê de Ética em Pesquisa – Unisa. Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 cep: 04829-300 São Paulo - SP Fone: (11) 2141-8687.

É garantida sua liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de qualquer benefício que você tenha obtido junto à Instituição, antes, durante ou após o período deste estudo. As informações obtidas pelos pesquisadores serão analisadas em conjunto com as de outros participantes, não sendo divulgada a identificação de nenhum deles. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira

relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente relacionado aos procedimentos deste estudo (nexo causal comprovado), a qualquer tempo, fica assegurado ao participante o respeito a seus direitos legais, bem como procurar obter indenizações por danos eventuais.

Uma via deste Termo de Consentimento ficará em seu poder.

São Paulo, ____/____/____ _____

(pesquisadores)

Se você concordar em participar desta pesquisa assine no espaço determinado abaixo e coloque seu nome e o nº de seu documento de identificação.

Nome: (do participante):

Doc. Identificação:

Ass:

Nome: (do representante legal)

.....

Doc. Identificação:

Nível de representação: (genitor, tutor, curador, procurador.)

Nome do participante:

Declaro (amos) que obtive (mos) de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante (ou do representante legal deste participante) para a participação neste estudo, conforme preconiza a Resolução CNS 466, de 12 de dezembro de 2012, IV.3 a 6.

Priscila Fonte Boa Rabelo

Data ____/____/____

ATENÇÃO: As páginas sem as assinaturas devem conter rubrica de todos os participantes e devem ser numeradas. Todas as assinaturas devem estar na mesma página. O endereço e contato dos pesquisadores e do CEP devem constar em todas as páginas; propomos o rodapé. Res. 466/12.IV.d.