

Comparação entre as depurações de creatinina endógena de quatro horas, vinte e quatro horas e creatinina exógena em cães sadios

Comparison between four hours and twenty-four hours endogenous creatinine clearances and exogenous creatinine in healthy dogs

Comparación entre la clarabilidad de creatinina endógena en cuatro horas y em vinte y cuatro horas y la creatinina exógena em perros sanos

Recebido: 06/04/2022 | Revisado: 12/04/2022 | Aceito: 20/04/2022 | Publicado: 24/04/2022

Amanda Chítero Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8121-8738>

Universidade de Franca, Brasil

E-mail: amandachitero@hotmail.com

Flávio Henrique Rodrigues Stante

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1653-8492>

Universidade de Franca, Brasil

E-mail: flavio.hrsv@gmail.com

Alexandre Martini de Brum

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6226-1458>

Universidade de Franca, Brasil

E-mail: alexandre@drbrum.com.br

Daniel Paulino Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1375-8369>

Universidade de Franca, Brasil

E-mail: daniel.junior@unifran.edu.br

Resumo

A doença renal crônica é considerada a principal afecção renal de cães. A avaliação da taxa de filtração glomerular (TFG) é essencial para seu diagnóstico, podendo ser utilizado teste de depuração ou *clearance* de creatinina, seja endógena ou exógena. No Brasil, encontram-se dois tipos: duplo de vinte minutos e o longo de vinte e quatro horas. Para a realização do experimento foram utilizados dez animais, saudáveis (verificados através de exame físico, verificação hematológica, urinálise e perfil bioquímico) com idades de um a oito anos e pesando aproximadamente doze quilos, todos provenientes do canil do hospital veterinário da Universidade de Franca, sendo submetidos a três tipos de testes de avaliação da TFG (depuração de creatinina endógena de 24h, depuração de creatinina exógena e depuração de creatinina endógena de 4h), onde os resultados obtidos apresentaram diferença significativa entre os tipos levando a constatação de que o teste de creatinina endógena de quatro horas possui características que o torna apto para a realização na rotina do Médico Veterinário.

Palavras-chave: Insuficiência renal crônica; Teste de função renal; Caninos.

Abstract

The chronic kidney disease is the main cause of kidney illness in dogs. The evaluation of glomerular filtration rate (GFR) is essential for the diagnosis of this disease, using endogenous or exogenous creatinine clearance tests. Two methods of evaluation can be found in Brazil, the dual twenty minutes, and the twenty-four hours one. Ten healthy (verified with hematological, urinalysis, biochemical and physical evaluation) animals with ages between one and eight years and weight around twelve kilograms from the kennel of veterinary hospital of Universidade de Franca was submitted to three kinds of GFR tests (twenty-four hours endogenous creatinine clearance, clearance of exogenous creatinine and four hour endogenous creatinine clearance). Significant difference was found between the results of the methods, indicating that the four-hour endogenous creatinine clearance has potential to be utilized in the veterinarian routine.

Keywords: Chronic kidney disease; Function tests; Canine.

Resumen

La enfermedad renal crónica se considera la principal causa de enfermedad renal en los perros. La evaluación de la tasa de filtración glomerular (TFG) es fundamental para el diagnóstico de esta patología, utilizando pruebas de depuración de creatinina endógena o exógena. En Brasil se pueden encontrar dos métodos de evaluación, el dual de

veinte minutos y el de veinticuatro horas. Diez animales sanos (verificados con evaluación hematológica, uroanálisis, bioquímica y física) con edades entre uno y ocho años y peso alrededor de doce kilogramos de la perrera del hospital veterinario de la Universidade de Franca fueron sometidos a tres tipos de pruebas de GFR (veinticuatro horas endógena creatinina aclaramiento de creatinina exógena, aclaramiento de creatinina exógena y aclaramiento de creatinina endógena de cuatro horas). Se encontró una diferencia significativa entre los resultados de los métodos, lo que indica que la depuración de creatinina endógena de cuatro horas tiene potencial para ser utilizada en la rutina veterinaria.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica; Pruebas de función; Canino.

1. Introdução

A progressão de lesões indeléveis da estrutura parenquimatosa do rim pode evoluir principalmente para a doença renal crônica (DRC). Definida como a principal afecção renal dos cães, sua instalação ocorre a partir de tentativas de manutenção da homeostase, regulação de composição e volume de líquidos corpóreos que causam danos irreversíveis e progressivos aos néfrons, enquanto os néfrons remanescentes sofrem processo de hipertrofia compensatória levando a um ciclo inevitável da perda de qualidade de vida do animal (Galvão & Carvalho, 2007).

A DRC, acomete aproximadamente cerca de 0,5 a 1,0% dos cães sendo que esse número aumenta progressivamente em animais idosos. Clinicamente as consequências dessa doença estão relacionadas a perda de função renal ocasionada pela diminuição de taxa de filtração glomerular (TFG) que concomitantemente levam a necessidade de tratamento ao longo de toda a vida do animal visando melhora da qualidade de vida através de terapias de suporte como a correção do desequilíbrio eletrolítico e evitando o aumento da creatinina assim como da uremia (De Santis, Boari, Dondi, & Crispi, 2022).

A IRIS (International Renal Interest Society) define metodologias de tratamento que podem ser seguidas visando a melhora do quadro do paciente, partindo desde medidas simples, como a interrupção do uso de drogas nefrotóxicas até a alteração da dieta do animal, evitando a sobrecarga dos rins, além de aferições de pressão sistêmica periodicamente e a dosagem da relação de ureia e creatinina urinaria (UP/C) (International Renal Interest Society [IRIS], 2022).

Entretanto, a continua falha no processo de excreção de metabolitos pode levar a síndrome urêmica que é comum em animais onde a patologia já se encontra em estágios avançados, levando assim a alterações nas funções tanto fisiológicas como bioquímicas do animal e consequentemente impelindo o animal a óbito, mesmo após a introdução de tratamento adequado (Brunetto et al., 2021).

A avaliação das concentrações séricas de creatinina e uréia sanguíneas são testes de triagem comumente usados em suspeita de doença renal, entretanto, só são detectadas alterações nas concentrações séricas quando a taxa de filtração glomerular está reduzida em 75% ou mais. O SDMA e cistatina C também se apresentam atualmente como alternativas diagnósticas no Brasil, porém o custo ainda é maior que a avaliação de creatinina e com acurácia mais bem observada em diferentes estágios da doença (Pelander, et al., 2019).

A taxa de filtração glomerular é atualmente indicada como o melhor marcador de função geral dos rins podendo apontar o aparecimento de doenças renais precocemente (Dibartolla, 2010; Baktouli, et al 2021). Os cães com DRC são classificados conforme o grau de azotemia em estágio I (creatinina sérica inferior a 1,4mg/dL), estágio II (entre 1,4 e 2,0mg/dL), estágio III (entre 2,0 e 5,0mg/dL) e IV (superior a 5,0mg/dL) (Elliot & Watson, 2008). Em pacientes com suspeita de DRC estágio I e II, as concentrações séricas de uréia e creatinina estão normais ou discretamente elevadas respectivamente, desta forma testes mais sensíveis são necessários. A avaliação da função glomerular é parte essencial da abordagem diagnóstica para os pacientes com suspeita de doença renal, pois a TFG está diretamente relacionada à massa renal funcional (Bovee & Joyce, 1979). A determinação da TFG baseia-se no conceito de depuração, isto é, a velocidade com que o plasma é depurado de alguma substância (Finco, 1971). Os testes de depuração, quando adequadamente realizados, são capazes de detectar precocemente a redução de 20% na função renal A depuração plasmática de creatinina é ainda um dos principais

indicadores utilizados na TFG, apresentando melhores resultados em pacientes com a doença já estabelecida, enquanto a utilização do SDMA está mais relacionada a busca diagnóstica da patologia nos seus estados iniciais. Entretanto, por se tratar de produto da quebra de fosfato de creatina presente em músculos, a acurácia pode diminuir na avaliação de depuração plasmática de creatinina em animais com alto desenvolvimento muscular ou também animais que apresentem caquexia. Outro fator de atenção é que a alimentação baseada em carne fresca também tende a alterar a precisão (Haller, et al., 1998; Miyamoto, 1998; Sargent, Elliot & Jepson, 2021). Ainda, a TFG pode ser utilizada para monitorar o curso da doença renal e modificar dosagens de fármacos que sejam potencialmente nefrotóxicos ou tenham eliminação renal (Grauer, 2019; Baklouti et al 2021)

A TFG pode ser calculada usando-se a depuração da creatinina endógena ou exógena. No Brasil, existem dois métodos endógenos descritos na literatura: o duplo de 20 minutos e o de 24 horas (Carneiro, 2002) e ambos possuem vantagens e desvantagens. O duplo de 20 minutos é um teste rápido, porém exige lavagem da bexiga, que pode causar traumatismo e predispor a infecções. O método de 24 horas é demorado, exige alguma forma de conservação da urina ao longo de sua execução e do uso de gaiola metabólica, que possui o fundo vazado por onde a urina escoar até um recipiente refrigerado ficando armazenada. O animal deve permanecer durante 24h dentro da gaiola. (Finco, 1995). O teste de depuração de creatinina exógena possui como vantagem, não ser necessário coletar urina, excluindo o uso da gaiola metabólica e de materiais para coleta e armazenagem da urina, entretanto, como desvantagem há a necessidade de manipular a solução de creatinina injetável e o tempo mínimo de duração de 8 horas para realização do exame, pois a distribuição e a meia vida da creatinina são três vezes maior que a dos outros marcadores de TFG (Finco, et al., 1991; Watson et al., 2002) . Testes com período mais curto que não exigem lavagem vesical tornariam o procedimento de avaliação da TFG mais fácil. O teste de depuração de creatinina endógena de quatro horas poderia tornar este tipo de avaliação de função renal mais prática e acessível para os clínicos de pequenos animais.

A depuração da creatinina endógena tem-se mostrado um método aplicável e preciso de avaliação da função renal em cães e gatos (Finco, 1995). Deste modo, é importante a padronização dos valores normais do teste de depuração endógeno de creatinina em cães normais, já que existem poucos dados na literatura nacional que os referencie.

O presente trabalho objetivou comparar o método para a realização do teste de depuração de creatinina endógena de 4 horas com dois métodos consagrados, a depuração de creatinina endógena de 24 horas e a depuração de creatinina exógena.

2. Metodologia

Laboratórios - Para a realização do estudo foram utilizados os ambulatórios e o Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Veterinário da Universidade de Franca, Franca - SP.

Grupos Experimentais - Foram utilizados dez cães saudáveis, com idade entre um e oito anos, pesando em média doze quilos e provenientes do canil do hospital veterinário da Universidade de Franca, Franca - SP.

Metodologia - Avaliação clínica - Para inclusão no estudo, os cães foram submetidos a exames físicos e laboratoriais. Foram coletadas amostras de sangue para hemograma e perfil bioquímico sérico (creatinina, uréia, proteínas totais, alanina-aminotransferase, fosfatase alcalina), urina para urinálise e razão proteína/creatinina urinárias. Os animais que não apresentaram anormalidades durante a avaliação dos exames foram incluídos no estudo.

Protocolo experimental - Os mesmos cães foram submetidos aos três métodos de avaliação da TFG, a depuração de creatinina endógena de 24 horas, depuração de creatinina exógena e depuração de creatinina endógena de 4 horas. Foi respeitado intervalo de sete dias entre as avaliações.

Avaliação da Depuração de Creatinina Endógena de 24 horas - A depuração de creatinina endógena de 24 horas foi realizada conforme as recomendações feitas por Finco (1995), com modificação feita por Carneiro (2002) que consistiu na exclusão da administração forçada de água.

Para realização do procedimento, os animais foram pesados e a região genitourinária foi higienizada para realização de cateterização transuretral, com cateter urinário de PVC número quatro, seis ou oito, dependendo do porte do animal. Depois de remover a urina existente na bexiga, com o auxílio da seringa acoplada à sonda, foram aplicados 10 a 20mL de ar, para facilitar a remoção de volumes residuais, sendo considerado o esvaziamento completo quando o volume de urina obtida não ultrapassasse 1mL. O momento após o completo esvaziamento foi considerado como momento zero (T0) para início da depuração de creatinina endógena, e o cão foi acomodado na gaiola metabólica. Decorridas 12 horas, foi realizada a coleta de sangue (5mL). Após 24 horas do início do procedimento, foi realizada nova cateterização transuretral, para o esvaziamento da bexiga. Com o término do esvaziamento, foi registrado o tempo final do teste, e a urina coletada foi somada com a urina reservada e refrigerada na gaiola metabólica, para a obtenção do volume urinário final, sendo uma fração separada para análise da concentração de creatinina. O resultado da depuração de creatinina endógena de 24 horas foi obtido pela seguinte fórmula:

$$Ccr_{24hs} = Ucr (mg/mL) \times Uv (mL/min) / Scr (mg/mL)$$

No qual:

Ccr_{24hs} : depuração de creatinina endógena de 24 horas, em mL/min

Ucr: creatinina urinária

Uv: produção urinária por minuto

Scr: creatinina sérica

Após, o valor obtido foi dividido pelo peso do animal para a obtenção do valor de depuração de creatinina por quilograma de peso vivo. O resultado foi expresso em mL/kg/min.

Avaliação da Depuração de Creatinina Exógena - A avaliação de creatinina exógena foi realizada conforme as recomendações de Watson et al. (15). Foi administrado um *bolus* de creatinina (Creatinina Anidra, Sigma Aldrich – St Louis, EUA) diluída em água deionizada (80 mg/kg) pela via intravenosa. Foi coletada uma amostra de sangue previamente à administração da solução de creatinina e posteriormente foram coletadas amostras de sangue em tempos pré-determinados (dez minutos, uma, duas, quatro, seis e dez horas). Os dados de creatinina plasmática foram submetidos a uma análise não-compartimental. Foi calculada a área sob a curva X tempo da curva (AUC), utilizando-se o modelo trapezoidal com extrapolação ao infinito (ver fórmula abaixo). A depuração de creatinina foi calculada por meio da divisão da dose injetada pela AUC.

$$AUC: \Sigma [(C_{n+1} + C_n) / 2] \times (t_{n+1} - t_n)$$

No qual:

AUC: área sob a curva X tempo da curva

C: concentração sérica de creatinina em mg/dL

t: tempo, em minutos

Para o cálculo da depuração de creatinina exógena, foi utilizada a seguinte fórmula:

$$Ccr_{ex} = Cr_{adm} / AUC$$

No qual:

Ccr_{ex} : depuração de creatinina exógena, em mL/kg/min

Cr_{adm} : dose de creatinina exógena administrada (mg/kg)

AUC: área sob a curva X tempo da curva

Avaliação da Depuração de Creatinina Endógena de 4 horas - Este método foi adaptado a partir das recomendações feitas por Finco (13), com modificação feita por Carneiro (12) que consistiu na exclusão da administração forçada de água, para o método de 24 horas.

Para realização do procedimento, os animais foram pesados e a região geniturinária foi higienizada para realização de cateterização transuretral, com cateter urinário de PVC número quatro, seis ou oito, dependendo do porte do animal. Depois de remover a urina existente na bexiga, com o auxílio da seringa acoplada à sonda, foram aplicados 10 a 20mL de ar, para facilitar a remoção de volumes residuais, sendo considerado o esvaziamento completo quando o volume de urina obtida não ultrapassasse 1mL. O momento após o completo esvaziamento foi considerado como momento zero (T0) para início da depuração de creatinina endógena, e o cão foi acomodado na gaiola metabólica. Decorridas duas horas, foi realizada a coleta de sangue (5mL). Após quatro horas do início do procedimento, foi realizada nova cateterização transuretral, para o esvaziamento da bexiga. Com o término do esvaziamento, foi registrado o tempo final do teste, e a urina coletada foi somada com a urina reservada na gaiola metabólica, para a obtenção do volume urinário final, sendo uma amostra retirada para avaliação da creatinina urinária.

Para os cálculos de depuração de creatinina endógena de 4 horas foi utilizada a fórmula:

$$Ccr_{4h} = Ucr (mg/mL) \times Uv (mL) / Scr (mg/mL)$$

Onde:

Ccr_{4h} = depuração de creatinina de quatro horas, em mL/min

Ucr= concentração urinária de creatinina

Uv= volume de urina

Scr= concentração sérica de creatinina

Após, o valor obtido foi dividido pelo peso do animal para a obtenção do valor de depuração de creatinina por quilograma de peso vivo. O resultado foi expresso em mL/kg/min.

Avaliação Laboratorial - As dosagens creatinina sérica e urinária foram obtidas pelo método de picrato em meio alcalino (kit Creatinina - Labquest – Labtest Diagnóstica - Belo Horizonte – MG – Brasil), com leitura em aparelho semiautomático em modo cinético. Os exames foram realizados logo após a coleta do material, no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Veterinário da Universidade de Franca – UNIFRAN.

Análise Estatística - Os dados obtidos entre os três métodos de depuração de creatinina foram submetidos à análise de variância ANOVA seguida pelo teste de Tukey. As análises estatísticas foram realizadas pelo programa de computador GraphPad Prisma (SigmaStat for Windows, versão 3.0.1. Systat Software Inc, Richmond, CA, EUA).

3. Resultados

Os valores médios, desvios padrão, valores mínimos e máximos e análise estatística dos valores do *clearance* de creatinina endógeno de 4 horas (Ccr_{4h}), de 24 horas (Ccr_{24h}) e do *clearance* de creatinina exógena (Ccr_{Ex}), de cães sadios são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Médias, desvios padrão, valores mínimos e máximos e análise estatística dos valores do *clearance* (itálico) de creatinina endógena de 4 horas (Ccr 4h), de 24 horas (Ccr 24h) e do *clearance* de creatinina exógena (Ccr Ex) de cães saudáveis (n=10).

Teste	Média	Mínimo	Máximo	Mediana	Coefficiente de correlação de Pearson (p)
Ccr 4h	2,06 ± 0,52 ^a	1,41	3,04	1,92	--
Ccr 24h	1,70 ± 0,21 ^b	1,41	2,15	1,68	0,1990
Ccr Ex	3,03 ± 0,45 ^c	2,34	3,78	2,83	0,6754
P	<0,0001	--	--	--	--
R ²	0,8423	--	--	--	--

Médias seguidas por letras diferentes, na mesma coluna, dentro de cada parâmetro, diferem entre si pelo teste de Tukey (P<0,05). Fonte: Autores.

Há uma diferença significativa (P<0,0001) entre as médias dos três métodos avaliados. Os valores mínimos do Ccr 4h e Ccr 24h são iguais (1,41) e inferiores ao do Ccr Ex (2,34), os valores máximos e as medianas são diferentes entre si nos três métodos, sendo o de Ccr Ex o mais alto, o Ccr 4h intermediário e o Ccr 24h o mais baixo (3,78 e 2,83, 3,04 e 1,92, 2,15 e 1,68, respectivamente), sendo o Ccr 24h e Ccr Ex considerados dentro da normalidade, de acordo com Carneiro (2002) e Watson (2002 (referências devem ser colocadas com ano entre parênteses)).

Em relação ao coeficiente de correlação de Pearson, o Ccr 4h tem uma correlação positiva fraca (0,1990) com Ccr 24h e moderada com o Ccr Ex (0,6754).

4. Discussão

A avaliação da TFG é a forma mais eficiente de avaliar a função renal, pois é possível detectar alterações renais precocemente, o que possibilita reverter a situação em alguns casos de -insuficiência renal aguda, prolongar a sobrevivência em casos de DRC e dar qualidade de vida ao paciente. A facilidade da análise da creatinina em laboratórios, comparado a outros marcadores de função renal, a torna a escolha para os testes de depuração da TFG para a confirmação da doença estabelecida e também seu acompanhamento em estágios avançados, entretanto, com a maior acessibilidade do teste de SDMA, este atualmente se torna o mais proveitoso para a detecção precoce de alterações de função renal (Finco et al., 1991).

Ccr endógena pode ser subestimado pela influência de substâncias, chamadas de cromógenos não-creatinínicos, contabilizadas junto com a creatinina em métodos usuais de dosagens (Finco, 1995), pode ser superestimado pela secreção de creatinina pelo túbulo proximal de cães machos doentes, pois em animais saudáveis é mínima (Finco et al., 1991), além do risco de ser alterado também por outros fatores como a liberação de creatinina pelo metabolismo muscular (Bovee & Joyce, 1979; Braun, Lefevre & Watson, 2003), ingestão de proteínas, desidratação e medicamentos (Braun et al., 2006; Baklouti et al., 2021). Para excluir tais erros, outros métodos de dosagem manuais e semiautomáticos têm sido propostos, porém sem grandes resultados, pois sempre o valor de Ccr endógena é inferior ao Ccr Ex (Finco, 1971). O Ccr Ex tem uma estreita correlação com o *clearance* de inulina em cães alertas, que é considerado o padrão ouro, porém, em cães anestesiados, o Ccr endógena é semelhante ao *clearance* de inulina, chegando a conclusão de que os Ccr endógeno e exógenos são considerados válidos para a avaliação da TFG (Braun et al., 2006; Baklouti et al., 2021)

Em relação aos valores médios já publicados (Finco, 1971; Bovee & Joyce 1979; Finco, et al., 1991; Watson et al., 2002), este trabalho apresenta média inferior, podendo ser justificada pela idade dos animais utilizados ser maior que 12 meses, animais com esta idade ou com idade inferior apresentam valores mais altos da TFG, e também pela não utilização de gavagem utilizada em alguns trabalhos.

Neste estudo foi constatada uma diferença significativa entre os valores médios dos três métodos avaliados, que podem ser justificados pelo estresse a que os animais foram submetidos, causado pela gaiola metabólica, diminuição da ingestão de água, mesmo oferecida *ad libitum*, restrição alimentar, coletas sanguíneas e urinárias periódicas, sondagem vesical, pessoas e ambiente estranhos que agravam ainda mais o estresse, apesar do período de adaptação a que foram submetidos antes de cada teste, assim como já observado em outro trabalho (Bovee & Joyce 1979).

O Ccr 24h considerado atualmente o mais confiável dentre os testes de creatinina endógena por minimizar os erros provocados pela urina residual, que em períodos menores poderia ser mais considerável (autor), foi o que apresentou menor média, que pode ser justificado pelos motivos de estresse citados acima.

Em relação ao Ccr Ex, a média foi mais alta que nos testes de depuração endógena, resultado já esperado pelo fato deste não sofrer a influência dos cromógenos não-creatinínicos e também pela injeção de creatinina administrada intravenosa, aumentando sua concentração sérica em até dez vezes (Dibartolla, 2010). Segundo Dibartolla existem estudos demonstrando que o Ccr Ex não sofre alterações pelo sexo, quantidade de proteína da dieta e até mesmo pela ablação de 50% a 94% da massa renal.

O grau de correlação entre o Ccr 4h e o Ccr Ex foi positivo moderado, tornando-o exequível e permitindo que ele seja utilizado como substituto deste e também do Ccr 24h, mesmo a correlação com este último sendo positiva fraca, pois sua média é inferior a do Ccr 4h e mais distante do Ccr Ex.

Além disso, muitas vezes as dificuldades para a realização da depuração da TFG, como o longo período de execução, necessidade de várias amostras sanguíneas e urinárias, necessidade de equipamentos especiais e substâncias específicas, são fatores limitantes para sua execução e que são facilitados no Ccr 4h, pois seu período de execução é menor e causa menos estresse aos pacientes quando comparado ao Ccr 24h e ao Cc Ex.

5. Conclusão

Com o presente estudo pode-se concluir que o Ccr 4h é um método exequível, de fácil realização e que pode ser instituído na rotina clínica para o diagnóstico precoce de disfunção renal.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Referências

- Baklouti, S., Concordet, D., Borromeo, V., Pocar, P., Scarpa, P., & Cagnardi, P. (2021). Population Pharmacokinetic Model of Iohexol in Dogs to Estimate Glomerular Filtration Rate and Optimize Sampling Time. *Frontiers in pharmacology*, 12.
- Bovee, K. C., & Joyce, T. (1979). Clinical evaluation of glomerular function: 24-hour creatinine clearance in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 174(5), 488-491.
- Brunetto, M. A., Ruberti, B., Halfen, D. P., Caragelasco, D. S., Vendramini, T. H. A., Pedrinelli, V., ... & Kogika, M. M. (2021). Healthy and Chronic Kidney Disease (CKD) Dogs Have Differences in Serum Metabolomics and Renal Diet May Have Slowed Disease Progression. *Metabolites*, 11(11), 782.
- Braun, J. P., Lefebvre, H. P., & Watson, A. D. J. (2003). Creatinine in the dog: a review. *Veterinary Clinical Pathology*, 32(4), 162-179.

- Carneiro, R. D. S. (2002). Contribuição ao estudo do clearance de creatinina e da excreção fracionada de sódio, potássio, e uréia e determinação de valores de referência de indicadores de função renal em cães.
- De Santis, F., Boari, A., Dondi, F., & Crisi, P. E. (2022). Drug-Dosing Adjustment in Dogs and Cats with Chronic Kidney Disease. *Animals*, 12(3), 262.
- Dibartolla, S. J. Abordagem clínica e avaliação laboratorial da doença renal. In: Ettinger, S. J., & Feldman, E. C. (2010). *Veterinary internal medicine. Edn, 7*, 2086-2088.
- Elliot; J & Watson, A. D. J. Chronic kidney disease: stating and management. In: Bonagura, J. D., & Twedt, D. C. (2008). *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Finco, D. R. (1971). Simultaneous determination of phenolsulfonphthalein excretion and endogenous creatinine clearance in the normal dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 159(3), 336-340.
- Finco, D. R., Brown, S. A., Crowell, W. A., & Barsanti, J. A. (1991). Exogenous creatinine clearance as a measure of glomerular filtration rate in dogs with reduced renal mass. *American journal of veterinary research*, 52(7), 1029-1032.
- Finco, D. R. Evaluation of renal functions. In: *Canine and feline nephrology and urology*. Baltimore: Willians e Wilkins; 1995. p.29-46.
- Galvão, A. L. B., & Carvalho, M. B. (2017). Estadiamento dos cães com doença renal crônica atendidos em um hospital veterinário no ano de 2013. *Science And Animal Health*, 5(2), 83-100.
- Grauer, G. F. Testes diagnósticos para o sistema urinário. In: Nelson, R. W., & Couto, C. G. (2019). *Small animal internal medicine-E-book*. Elsevier Health Sciences.
- Haller, M., Müller, W., Estelberger, W., & Arnold, P. (1998). Single-injection inulin clearance—a simple method for measuring glomerular filtration rate in dogs. *Research in veterinary science*, 64(2), 151-156.
- International Renal Interest Society. (2022). IRIS treatment recommendations for CKD. Recuperado de <http://www.iris-kidney.com/guidelines/recommendations.html>. Deve concondar com o ano citado no texto.
- McKenna, M., Pelligand, L., Elliott, J., Cotter, D., & Jepson, R. (2020). Relationship between serum iohexol clearance, serum SDMA concentration, and serum creatinine concentration in non-azotemic dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(1), 186-194.
- Miyamoto, K. (1998). Evaluation of t.single-injection method of inulin and creatinine as a renal function test in normal cats. *Journal of Veterinary Medical Science*, 60(3), 327-332. *J vet med sci*. 1998;60(3):327-32.