

Mineralização vascular associada a distúrbio mineral ósseo em paciente com doença renal crônica - relato de caso

Vascular mineralization associated with bone mineral disorder in a patient with chronic kidney disease - case report

Mineralización vascular asociada con el trastorno mineral óseo en un paciente con enfermedad renal crónica - informe de un caso

Recebido: 07/07/2020 | Revisado: 11/07/2020 | Aceito: 13/07/2020 | Publicado: 31/07/2020

Rosemar de Almeida Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4247-6886>

Universidade Castelo Branco, Brasil

E-mail: rosemar@castelobranco.br

Bruno Ricardo Soares Alberigi da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5707-2203>

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: bruno.alberigi@gmail.com

Mário dos Santos Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0295-2200>

Universidade de Vassouras, Brasil

E-mail: mariosantoscg@gmail.com

Gabriela de Carvalho Cid

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8078-9093>

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: gabrieladecarvalhocid@gmail.com

Denise do Vale Soares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3991-7807>

Instituto de Especialidades em Medicina Veterinária, Brasil

E-mail: denise.veterinaria@yahoo.com.br

Lumara Raeli Ligeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1822-7428>

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: luraeli@hotmail.com

Rosaura Leite Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6267-7672>

Universidade Castelo Branco, Brasil

E-mail: rosauravet@yahoo.com.br

Vivian de Assunção Nogueira Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4034-9675>

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: vivianmedvet@yahoo.com.br

Resumo

A doença renal crônica (DRC) é uma afecção comum na rotina clínica de animais de companhia e sua presença está associada há alterações polissistêmicas, como distúrbios minerais ósseos relacionados a ação de toxinas urêmicas como o paratormônio (PTH). O desequilíbrio da homeostasia causada pelo excesso do PTH pode cursar com repercussões clínicas como osteodistrofia fibrosa, calcificações teciduais e progressão da doença renal. Objetiva-se com o presente trabalho, descrever o caso de um paciente canino de quatro anos de idade, portador de DRC associada a distúrbio mineral ósseo com repercussões como osteodistrofia fibrosa e alterações cardiovasculares como hipertensão arterial sistêmica, hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo e calcificações vasculares.

Palavras-chave: Calcificação; Cão; Doença renal; Síndrome urêmica.

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is a common condition in the small animal practice and its presence is associated with polysystemic changes, such as bone mineral disorders related to the action of uremic toxins such as parathyroid hormone (PTH). The imbalance of homeostasis caused by excess PTH can lead to clinical repercussions such as fibrous osteodystrophy, tissue calcifications and progression of kidney disease. The aim of the present report is to describe the case of a four-year-old dog with CKD associated with bone mineral disorder with systemic repercussions such as fibrous osteodystrophy, arterial hypertension, concentric left ventricular hypertrophy and vascular calcifications.

Keywords: Calcification; Dog; Kidney disease; Uremic syndrome.

Resumen

La enfermedad renal crónica (ERC) es una afección común en la rutina clínica de las mascotas y su presencia se asocia con cambios polisistémicos, como trastornos minerales óseos relacionados con la acción de toxinas urémicas como la hormona paratiroidea (PTH). El desequilibrio de la homeostasis causada por el exceso de PTH puede llevar a repercusiones clínicas como osteodistrofia fibrosa, calcificaciones tisulares y progresión de la enfermedad renal. El objetivo del presente estudio es describir el caso de un paciente canino de cuatro años con ERC asociado con trastorno mineral óseo con repercusiones como osteodistrofia fibrosa y cambios cardiovasculares como hipertensión arterial sistémica, hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo y calcificaciones vasculares.

Palabras clave: Calcificación; Perro; Enfermedad renal; Síndrome urémico.

1. Introdução

Calcificações vasculares são amplamente relatadas em seres humanos portadores de distúrbio mineral ósseo (Peres & Pérsio, 2014). No entanto, na medicina veterinária poucos relatos já foram feitos. Essas alterações geralmente comprometem a complacência vascular afetando a pós-carga e diminuindo o débito cardíaco, levando a aumento da pressão intravascular que pode repercutir na sobrecarga cardíaca com hipertrofia (Barberato & Pecoits-Filho, 2010). A doença renal crônica (DRC), caracteriza-se por lesões estruturais irreversíveis e perda contínua de ao menos 65-75% dos néfrons funcionais, por período igual ou superior a três meses, com proteinúria e hipertensão arterial (Waki, et al., 2010). Nos pacientes portadores de DRC não é rara a ocorrência de distúrbios minerais ósseos (Peres & Pérsio, 2014), sendo esses os mais frequentes no metabolismo de cálcio e fósforo (Ossareh, 2011).

Com a progressão da DRC, e a perda progressiva de néfrons, ocorre menor produção de calcitriol, e com isso ocorre estímulo para maior secreção de paratormônio (PTH) (Mejía, et al., 2011) que estimula a reabsorção tubular renal de cálcio e a osteólise osteocítica (Serakides, 2011). Além da sua ação no metabolismo do cálcio, o PTH estimula a excreção de fósforo pela urina ao inibir sua reabsorção tubular (Peres & Pérsio, 2014).

Com a progressão da doença renal capacidade do rim em excretar fosfato é diminuída, apesar dos efeitos do PTH, e de outros fatores como fosfatoninas e FGF-23, aumentado assim a concentração de íons fosfato no plasma (Zatz, 2012). A consequente elevação desses íons aumenta a mobilização de cálcio e fósforo. Sendo assim, a ação conjunta desses mecanismos,

estimula osteólise osteocítica acarretando consequências como osteodistrofia fibrosa (Mejía, et al., 2011), representada na maioria dos casos em cães como reabsorção óssea da mandíbula (“mandíbula de borracha”) e a mineralização de tecidos moles e parede dos vasos sanguíneos (Polzin, 2011; Alves, et al., 2014).

Poucos são os estudos realizados que demonstram as consequências dos distúrbios minerais ósseos no sistema cardiovascular de cães, sendo ainda considerado um achado incidental ao exame histopatológico (Vleet & Ferrans, 2009). D’Avila, et al., (2016) observaram presença de mineralização nos vasos sanguíneos, com deposição de material eosinofílico na parede vascular em cães com DRC, demonstrando que esse distúrbio pode estar presente na espécie canina, necessitando de maiores estudos para ser compreendido o seu impacto no organismo desses animais.

Objetiva-se com o presente trabalho, relatar um caso de um paciente canino portador de DRC associado a distúrbio mineral ósseo, com alterações cardiovasculares consequentes desse processo patológico.

2. Metodologia

O presente relato teve autorização do tutor do paciente para utilização dos dados e imagens para fins de pesquisa acadêmica.

O estudo de caso relacionado, se baseia em um método de pesquisa, fazendo uso de dados qualitativos, coletados por meio de um atendimento clínico de rotina (Pereira, et al., 2018). Seus detalhes, bem como a evolução do mesmo têm como objetivo de descrever uma ocorrência atípica no meio veterinário, podendo servir de base para os colegas frente a casos clínicos e fenômenos similares, facilitando sua resolução.

Deste modo, nota-se a importância da descrição de evidências observacionais dos relatos clínicos, uma vez que representam a condução do clínico responsável do caso, com destaque a personalidade e expertise do profissional, levando-se em conta os fatores e condução ética do caso (Kienle & Kiene, 2011), sendo capaz de preencher as lacunas científicas ainda inexploradas e sem informações palpáveis e/ou amplamente difundidas no meio científico.

Diante disto, o presente relato foi descrito, seguindo a ordem cronológica de ocorrência dos fatos, e obtidos por meio da compilação dos dados dos prontuários médicos do paciente em questão, com destaque para a evolução e alterações encontradas ao longo dos atendimentos.

3. Relato do Caso

Um paciente canino, macho, não castrado, da raça Rottweiler, pesando 28 kg e com quatro anos de idade, veio encaminhado para o atendimento com o histórico de perda de peso, prostração, êmese, náusea, fraqueza muscular, inchaço na região do focinho sem desconforto aparente, hiporexia, à aproximadamente 15 dias, e dificuldade de apreensão do alimento. O tutor relatou ainda que o paciente era isento de comorbidades associadas até aquele momento.

Ao exame físico, observou-se mucosas hipocoradas, escore de condição corporal 3/9, sangramento na cavidade oral, halitose, desidratação estimada em 8% e tumefação na região do focinho, em sua porção lateral das maxilas como observado na Figura 1.

Figura 1: Imagem ilustrando tumefação facial no dia do atendimento.



Fonte: Arquivo pessoal do autor.

A edemaciação evidente, pode ser notada em ambos lados da maxila do paciente. Prosseguindo ao exame físico, ao se avaliar a pressão arterial sistólica sistêmica, obteve-se valor de 200 mmHg, mensurado pelo método doppler vascular. Notou-se ainda, dor e relutância em abrir a cavidade oral, mobilidade dentária, proliferação tecidual, em maxila direita que se expandia lateralmente e mediantemente em topografia de dentes pré-molares e molares como observado na Figura 2.

Figura 2: Imagem ilustrando área de proliferação de tecido, em região maxilar direita, se expandindo lateralmente (Seta branca) e mediamente (Seta amarela), em topografia de dentes pré-molares e molares.



Fonte: Arquivo pessoal do autor.

Apesar da inspeção minuciosa da cavidade oral evidenciar as alterações relatadas, os demais parâmetros vitais apresentaram-se dentro dos valores de normalidade.

Foi solicitada avaliação radiográfica do crânio com ênfase em mandíbula e maxila. Foi coletado amostra de sangue para avaliação do perfil hematológico, bioquímico e eletrolítico; e amostra de urina para realização de urinálise, cultura e antibiograma. Foi solicitado ainda, ultrassonografia abdominal para melhor avaliação morfoestrutural renal, em seguida, encaminhado para internação para tratamento de suporte até resultado dos exames. Enquanto se aguardava os resultados, foi instituído o seguinte protocolo: fluidoterapia endovenosa com solução de Ringer lactato para reestabelecimento da hidratação, seguida de infusão para manutenção (50mL/kg/24h), cloridrato de ondansetrona (0,4mg/kg/IV/TID), omeprazol (1mg/kg/IV/SID), dipirona (25mg/kg/IV/ TID), cloridrato de tramadol (4mg/kg/IV/BID), suplementação vitamínica adicionada a fluidoterapia (5mL/SID-Bionew®), e alimentação pastosa forçada. Após reestabelecimento da hidratação, e tendo em vista a persistência da hipertensão, mesmo após analgesia, foi incluído à terapêutica, o cloridrato de benazepril (0,5mg/kg/VO/SID) para tratamento da hipertensão arterial.

O exame hematológico revelou as seguintes alterações: hematócrito de 23% (Ref.: 37-55%), hemoglobina de 8,0g/dL (Ref.:12-18g/dL), eritrócitos de $3,4 \times 10^6/\mu\text{L}$ (Ref.: 5,5-8,5 $\times 10^6/\mu\text{L}$), reticulócitos totais 9. 440 (Ref.: 0 – 60.000), leucocitose de 18.100 cél/ μL (Ref.: 6000-17000 cél/ μL) e neutrofilia de 15.747cél/ μL (Ref.: 3.000-11.100 cél/ μL), descrevendo-se como anemia normocítica normocrômica arregenerativa. Ao exame bioquímico e dosagens de eletrólitos, foram evidenciados: albumina sérica de 2,2g/dL (Ref.: 2,5-4,2g/dL), creatinina de 7,2mg/dL (Ref.: 0,5-1,4mg/dL), ureia de 318mg/dL (Ref.: 10,0-58,0mg/dL), fósforo de 17mg/dL (Ref.: 2,5- 6mg/dL), cálcio total de 10 mg/dL (Ref.: 9,6-11,6mg/dL), cálcio iônico de 1,26 mmol/dL (Ref.: 1,20-1,40mmol/L), sódio de 144,0mEq/L (Ref.:140,0-155,0mEq/L) e potássio de 3,7mEq/L (Ref.: 3,4-5,4mEq/L). Foi ainda realizado teste para leishmaniose visceral canina, justificado ao fato de o paciente residir em área endêmica tendo, no entanto, resultado negativo, descartando um fator influenciador na lesão renal.

Ao exame ultrassonográfico evidenciou-se estômago com paredes regulares, de arquitetura preservada e levemente espessadas, sugerindo gastrite; quanto aos rins, estes apresentavam-se com contornos regulares, junção córtico-medular alterada e com ecogenicidade aumentada em córtex e em divertículos (mineralização/fibrose). Notou-se ainda, alguns pontos hiperecóticos formadores de sombra acústica, próximos aos divertículos de ambos os rins, medindo até 0,26 cm, no esquerdo, compatível com achado de litíase renal. Na avaliação da vesícula urinária, esta apresentava-se com paredes regulares e de espessura normal. Evidenciou-se, ainda, sedimento urinário com duas imagens hiperecóticas formadoras de sombra acústica discreta, com a maior delas medindo 0,38 cm, compatível com urolitíase.

Na avaliação da próstata, notou-se aumento significativo, contornos regulares e parênquima heterogêneo pela presença difusa de uma imagem anecótica, homogênea, com contornos regulares e definidos, medindo 0,9 x 0,6 cm, sugerindo presença de cistos prostáticos.

Por meio da avaliação radiográfica do crânio, realizadas nas projeções dorsoventral, lateral direita e oblíqua esquerda, foi possível notar acentuada diminuição da opacidade dos ossos dessa região, especialmente em mandíbula e maxila, acarretando maior destaque radiográfico dos dentes, que apresentavam-se com aspecto flutuante, acompanhado de adelgaçamento da porção rostral da mandíbula e discreta desmineralização da porção rostral da calota craniana sugerindo associado aos demais exames processo de osteodistrofia fibrosa. Os achados podem ser observados na Figura 3.

Figura 3: Imagem radiográfica do crânio ilustrando acentuada diminuição da radiopacidade dos ossos do crânio, especialmente notado em mandíbula e maxilas (setas preenchidas), acarretando maior evidência dos dentes, que se apresentava com aspecto flutuante (contorno de setas).



Fonte: Arquivo pessoal do autor.

A urinálise sem sedimento urinário ativo e densidade 1,012 (Ref.: 1.020-1.045), entretanto, paciente já encontrava-se em fluidoterapia há algumas horas no momento da coleta da urina. Ausência de crescimento microbiano e uma relação proteína/creatinina urinária era de 4,6 (Ref.: <0.5).

Após aproximadamente 30 horas de internação, seguido do recebimento dos laudos dos exames e dada à ausência de melhora clínica, considerando assim o prognóstico desfavorável em virtude da osteodistrofia fibrosa, o tutor optou pela eutanásia do paciente, sendo autorizada a necropsia. Foi realizado então o exame anatomopatológico, onde foi constatado macroscopicamente que ambos os rins apresentavam-se pálidos e com aderência de suas cápsulas. Alguns dos detalhes podem ser observados na Figura 4.

Figura 4: Imagem ilustrando a aderência da cápsula renal (Seta preta) e a palidez dos rins (Seta branca).



Fonte: Arquivo pessoal do autor.

Na avaliação do trato digestivo, pode ser observado presença de úlcera gástrica, demonstrada na Figura 5.

Figura 5: Imagem ilustrando as ulcerações gástricas (Círculos).

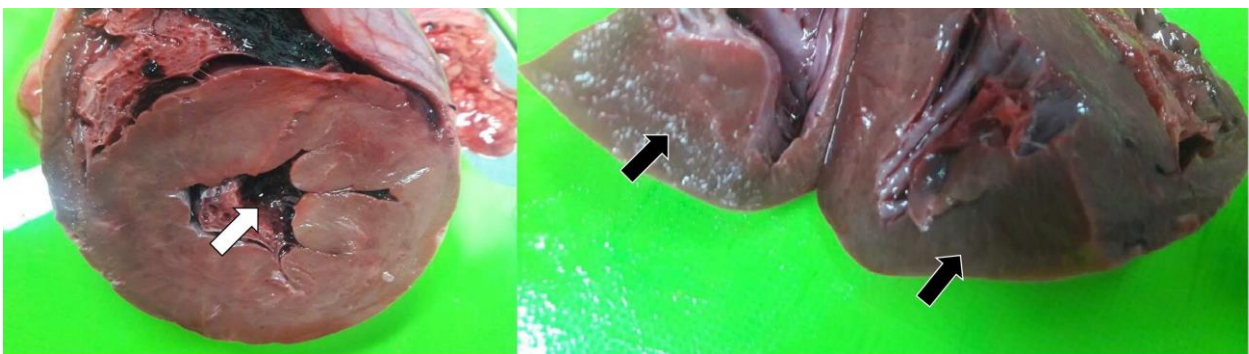


Fonte: Arquivo pessoal do autor.

Essas alterações são visualizadas e qualificadas macroscopicamente, com alterações de textura, coloração e cavitações das estruturas da parede estomacal.

Procedendo-se a continuação da necropsia, observou-se acentuada hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, retratado na Figura 6.

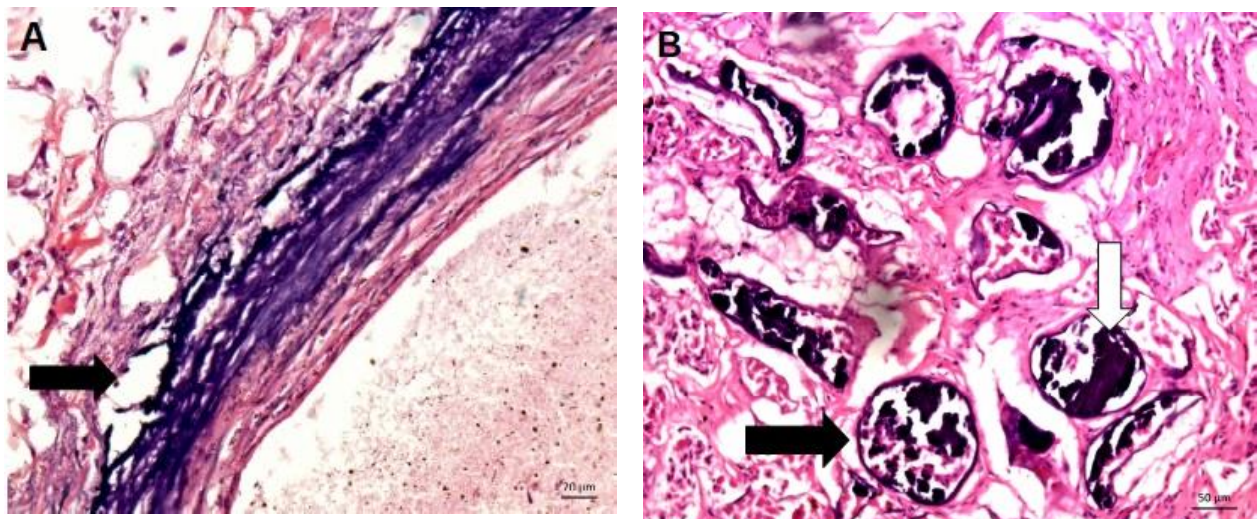
Figura 6: Imagem evidenciando redução de lúmen ventricular esquerdo (Seta branca) secundário à hipertrofia concêntrica de septo interventricular e parede livre do ventrículo esquerdo (Setas preta).



Fonte: Arquivo pessoal do autor.

Na análise microscópica, observou-se marcada presença de material amorfo fortemente basofílico em coração, compatível com mineralização em íntima de grandes vasos. Notou-se em corte histológico dos rins, material de mesma natureza presente de forma predominante em cápsula de Bowman e em seu interior, que substituiu glomérulo renal, distribuídos de forma difusa em região de córtex, demonstrados na Figura 7.

Figura 7: (A) Corte histológico de coração com presença de material amorfo basofílico compatível com mineralização presente em endotélio de grandes vasos (seta). Coloração H.E; Objetiva 10X. (B) Corte histológico de rim que exibem material de mesma natureza em cápsula de Bowman (seta preenchida) e no seu interior, substituindo o glomérulo renal. Coloração H.E; Objetiva 20X.



Fonte: Arquivo pessoal do autor.

4. Discussão

Apesar da osteodistrofia fibrosa ser mais frequentemente descrita em cães jovens, em fase de crescimento, cães adultos, ainda que com menor frequência, também podem ser acometidos (Rusenov, 2010; Polzin, 2011; Alves, et al., 2014).

Os achados laboratoriais que indicam o quadro de uremia do paciente, foram consistentes com os achados clínicos apresentados pelo mesmo. Um dos indícios da redução da taxa de filtração glomerular é o aumento da concentração sérica de ureia (Chew, et al., 2012), no entanto associado aos sinais clínicos gastrointestinais (halitose, êmese, náusea) e demais achados de exames complementares (laboratoriais e ultrassonográficos) atribui-se que

o paciente de fato se apresentava em quadro de síndrome urêmica, secundária doença renal (Chew, et al., 2012; Locatelli, et al. 2003).

A desidratação é um achado frequente em cães portadores de distúrbios renais, devido ao desequilíbrio hídrico que ocorre em função de maior excreção de água (Bagshaw, et al., 2013) associada a perdas secundárias a distúrbios urêmicos como vômitos e náuseas (Polzin, 2011) assim como foi observado no presente relato.

A mucosa hipocorada na presença de anemia normocítica normocrômica arregenarativa, reflete o a menor capacidade do rim em exercer sua função endócrina de produzir eritropoetina para estimular a medula óssea vermelha a produzir células sanguíneas, associado ao déficit nutricional já que o paciente encontrava-se em anorexia há alguns dias (Babitt & Lin, 2012). No entanto, no presente relato além desse mecanismo, apesar de não ter ser mensurado a concentração sérica de PTH, acredita-se que a sua presença contribui para anemia, uma vez que o PTH é considerado uma toxina urêmica que promove hemólise e prejudica a eritropoiese (Chew, et al., 2012).

O baixo escore de condição corporal, repercute um estado catabólico intenso, frequentemente em pacientes com doença crônica, e comumente notados em paciente com doença renal (Bagshaw, et al., 2013).

A proteinúria observada no presente relato se associa ao quadro de hipertensão glomerular que culminou com o extravasamento de proteína pelos glomérulos, seguida de não reabsorção tubular proximal, secundário ao quadro de glomerulonefrite identificado ao exame histopatológico (Tilley, 2008; Polzin, 2011). A associação de hipertensão glomerular e hipertensão arterial sistêmica é de ocorrência comum em pacientes com DRC (Ossareh, 2011).

A deformidade facial está associada à proliferação de tecido conjuntivo nas áreas de rarefação óssea sendo facilmente observado e frequentemente relatada pelos tutores (Lees, 1996). No entanto, ainda não se sabe ao certo porque o crânio, a maxila e a mandíbula são as principais regiões a serem desmineralizadas (Polzin, 2011). A osteodistrofia fibrosa maxilo-mandibular cursa com perda da lâmina dura dos dentes e deposição de tecido conjuntivo na mandíbula e maxila levando ao quadro de mobilidade dentária, dificultando assim à apreensão de alimentos sólidos, além de causar dor óssea intensa, como observado no presente relato (De Fornelthibaud, 2007; Alves, et al., 2014).

O tratamento clínico proposto a base de fluidoterapia, antieméticos e protetores de mucosa gástrica associado a polivitamínicos, e analgésicos, apresentaram como objetivo inicial o controle dos sinais clínicos, para promover o bem-estar do paciente e contornar as

alterações da síndrome urêmica (Locatelli, et al., 2003). Assim como o uso do benazepril foi prescrito para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica, visto que apesar de ter sido aferida apenas uma vez a pressão arterial, já havia sinais de lesões em dois órgãos alvo (coração e rins) (Acierno, et al, 2018).

Dada as condições clínicas do paciente e dos achados laboratoriais, não houve tempo hábil para dosagem do paratormônio, pois o tutor optou pela eutanásia. No entanto, sabe-se que a desmineralização óssea associada à mineralização de tecidos moles que ocorre quando o produto da multiplicação do cálcio e do fósforo é superior a 70mg/dL, o qual no paciente em questão era de 170mg/dL sendo um forte indicativo da ativação deste hormônio bem como do desenvolvimento do distúrbio mineral ósseo (Stillion & Ritt, 2009).

A presença de hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo identificado na necropsia, traduz o aumento crônico de pós-carga, em virtude de quadros hipertensivos (Opie, 2004). A causa da hipertensão arterial em pacientes com DRC é de origem multifatorial e ainda pouco compreendida, contudo no presente relato acredita-se que poderia estar associado ou até mesmo potencializada pela calcificação de vasos identificada no exame histopatológico, o que reduz à sua complacência e leva ao aumento da resistência vascular culminando no aumento da pós-carga (Schiffrin, et al., 2007; Polzin, 2011).

Ainda sobre a hipertrofia ventricular identificada na necropsia, o paciente não demonstrava sinais de alteração cardíaca detectadas ao exame físico. A hipertrofia concêntrica, muitas vezes se manifesta de forma silenciosa uma vez que não necessariamente acarreta se manifestem na forma de sopro ou distúrbios de ritmo detectáveis à ausculta cardíaca (Martinelli, et al., 2016). Sinais de insuficiência cardíaca congestiva podem ser detectados quando há aumento da pressão hidrostática devido ao mal funcionamento cardíaco (Goutal, et al., 2010) fato esse não observado no presente relato. Sendo assim tal alteração morfológica poderia ter sido detectada mediante a realização do exame ecocardiográfico (Boon, 2011), o qual não se obteve tempo hábil para ser solicitado, em virtude da eutanásia do paciente.

Os distúrbios do eixo cardiovascular renal já são conhecidos na rotina clínica de cães e gatos, no entanto, seus mecanismos fisiopatológicos ainda precisam ser compreendidos (D`avila, et al., 2016). No presente relato observamos um caso de um paciente com DRC que acarretou em consequências sistêmicas como hipertensão arterial, consequente remodelamento cardíaco, caracterizando assim a síndrome reno-cardíaca (Martinelli, et al., 2016). No entanto, as doenças cardíacas como a observada no caso, podem contribuir para progressão da doença renal (Polzin, 2011), sendo assim é notável a importância da

identificação precoce de doenças renais e cardíacas na tentativa de impedir a progressão da doença assim como complicações em outros órgãos. Essas informações poderão contribuir para futuros clínicos no entendimento da evolução e progressão natural da doença, podendo servir como fonte de estratégias para o diagnóstico precoce e estadiamento dos protocolos terapêuticos, dependendo da fase.

5. Conclusão

É possível concluir com o presente relato, a interação entre as manifestações clínicas renais e cardiovasculares. Assim como demonstrar a importância de maiores estudos do papel de calcificações vasculares em pacientes com doença renal crônica.

Referências

- Acierno, M. J., Brown, S., Coleman, A. E., et al. (2018). ACVIM Consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal Veterinary Internal Medicine*, 32(6), 1803-1822.
- Alves, M. A. M. K., Crivellenti, L. Z., & Carvalho, M. B. (2014). Osteodistrofia fibrosa de origem renal em dois cães idosos: relato de caso. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, 109(1), 51-56.
- Babitt, J. L., & Lin, H. Y. (2012). Mechanisms of Anemia in CKD. *Journal of American Society Nephrology*, 23, 1631-1634.
- Bagshaw, S. M., Hoste, E. A., Braam, B., Briguori, C., Kellum, J. A., Mc Cullough, P. A., & Ronco, C. (2013). Cardiorenal Syndrome Type 3: pathophysiologic and epidemiologic considerations. *Contributions to Nephrology*, 182, 137-157.
- Barberato, S. H., & Pecoits-Filho, R. (2010) Alterações ecocardiográficas em pacientes com insuficiência renal crônica em programa de hemodiálise, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 94(1), 140-146.

Berndt, T., & Kumar, R. (2007). Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Veterinary Physiology*, 69(1), 341-359.

Boon, J. A. (2011). *Veterinary Echocardiography*. Wiley-Blackwell; Edição: (2nd ed). 610p.

Brito, G. J. F., Nagode, L. A., Schenck, P. A., & Chew, D. J. (2013). Calcitriol, calcidiol, parathyroid hormone, and fibroblast growth factor-23 interactions in chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 23(2), 134-162.

Brito, G. J. F., Schenck, P. A., & Chew, D. J. A. (2017). Quick Reference on Hypocalcemia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 47(2), 249-256.

Chew, D. J., Dibartola, S. P., & Schenck, P. A. (2012) *Urologia e Nefrologia do Cão e do Gato*. Rio de Janeiro: Elsevier, (2a ed.). 536p.

Chiu, Y. W., Adler, S. G., Budoff, M. J., Takasu, J., Ashal, J., & Mehrotra, R. (2010). Coronary artery calcification and mortality in diabetic patients with proteinuria. *Kidney International*, 77(6), 1107-1114.

Custódio, M. R., Canziani, M. E. F., Moyses, R. M. A., Barreto, F. C., Neves, C. L., Oliveira, R. B., Karohl, C., Sampaio, E. A., Gueiros, J. E. B., Jorgetti, V., & Carvalho, A. B. (2013). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 35(4), 308-322.

D'avila, M. S., França, T. N., Peixoto, P. V., Peixoto, T. C., Santos, A. M., Costa, S. Z. R., Santos, R. S., Gonçalves, T., & Nogueira, V. A. (2016). Avaliações morfológica e imuno-histoquímica (Troponina C) de lesões cardíacas em cães com doença renal crônica. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 38(Supl.2):128-138.

De Fornel-Thibaud, P., Blanchard, G., Escoffier-Chateau, L., Segond, S., Guetta, F., & Begon, D. (2007). Unusual case of osteopenia associated with nutritional calcium and vitamin D deficiency in an adult dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 43(1), 52-60.

- Doige, E. C., & Wiesbrode, S. E. (1998). *Doença dos Ossos e das Articulações*. In: Carlton, W. W. & Mc Gravi, M. D. (Eds.) *Patologia Veterinária Especial de Thomson*. (2a ed.) Porto Alegre: Artmed, 462-464.
- Goutal, C. M., Keir, I., Kenney, S., Rush, J. E., & Freeman, L. (2010). Evaluation of acute congestive heart failure in dogs and cats: 145 cases (2007-2008) *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 20(3), 330–337.
- Grauer, G. F. (2006). *Distúrbios do Trato Urinário*. In: Nelson, R. W., & Couto, C. G. (Eds.). *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 2ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 595-596.
- IRIS-International Renal Interest Society. (2017). *IRIS Staging of CKD (modified 2017)*, 5p. Disponível em: <<http://www.iris-kidney.com>>. Acesso em 08 jan. 2019.
- Lees, G. E. (1996). Congenital renal disease – renal dysfunction. *Veterinary Clinics of North America: small animal practice*, 26(6), 1379-1399.
- Locatelli, F., Canaud, B., Eckardt, K. U., Stenvinkel, P., Wanner, C., & Zoccali, C. (2003). Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 18, 1271-1280.
- Martinelli, E., Locatelli, C., Bassis, S., Crosara, S., Paltrinieri, S., Scarpa, P., et al. (2016). Preliminary investigation of cardiovascular-renal disorders in dogs with chronic mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(5), 1612-1618.
- Mc Grotty, Y. (2008). Diagnosis and management of chronic kidney disease in dogs and cats. *In Practice*, 30(9), 502-507.
- Meak, D. (2003). *Distúrbios do sistema urogenital*. In: Bichard, S. J., & Sherding, R. G. (Eds.) *Manual Saunders: Clínica de Pequenos Animais*. São Paulo: Roca, 1001-1029.
- Mejía, N., Roman-Garcia, P., Miar, A. B., Tavira, B., & Cannata-Andía, J. B. (2011). Chronic kidney disease-mineral and bone disorder: a complex scenario. *Nefrologia*, 31(1), 514-519.

Opie, L. H. (2004). *Overload Hypertrophy and Its Molecular Biology*. In Heart Physiology From Cell to Circulation. 4ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 402-427.

Ossareh, S. (2011). Vascular calcification in chronic kidney disease: mechanisms and clinical implications. *Iran Journal of Kidney Disease*, 5(1), 285-299.

Parker, V. J., Gilor, C., & Chew, D. J. (2015). Feline Hyperparathyroidism: Pathophysiology, diagnosis, and treatment of primary and secondary disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(5), 427-439.

Peres, L. A. B., & Pércio, P. P. V. (2014). Distúrbio mineral ósseo e calcificação vascular em pacientes renais crônicos. *Brazilian Journal of Nephrology*, 36(2), 201-207.

Polzin, D. J. (2011) Chronic kidney disease in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 41(1), 15-30.

Polzin, D. J., Ross, S. Osborne, C. A. (2009). *Calcitriol*. In: Bonagura, J. D., & Twedt, D. C. (Eds.) Current Veterinary Therapy XIV. St. Louis: WB Saunders, 892-895.

Rusenov, A. (2010). A clinical case of secondary hyperparathyroidism in a four-month-old Pug puppy. *Revue de Médecine Veterinaire*, 161(12), 570-573.

Schiffrin, E. L., Lipman, M. L., & Mann, J. F. E. (2007). Chronic kidney disease: Effects on the cardiovascular system. *Circulation*, 116(16), 85-97.

Segev, G., Meltzer, H., & Shipov, A. (2016). Does secondary renal osteopathy exist in companion animals? *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 46, 1151-1162.

Serakides, R. (2011). *Ossos e articulações*. In: Santos, R. L., & Alessi, A. C. Patologia Veterinária. São Paulo: Roca, 647-696.

Stillion, J. R., & Ritt, M. G. (2009). Renal secondary hyperparathyroidism in dogs. *Compendium (Yardley, PA)*, 31(6), E8-11.

Temmar, M., Liabeuf, S., Renard, C., Czernichow, S., Esper, N. E., Shahapuni, I., Presne, C., Makdassi, R., Andrejak, M., Tribouilloy, C., Galan, P., Safar, M. E., Choukroun, G., & Massy, Z. (2010). Pulse wave velocity and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease. *Journal of Hypertension*, 28(1), 163-169.

Tilley, L. P., & Smith Jr., F. W. K. (2008). *Consulta Veterinária em 5 Minutos – Espécies Canina e Felina*. (3a ed.). Barueri: Manole, 1604.

Vleet, J. F. V., & Ferrans, V. J. (2009). *Sistema cardiovascular*. In: Mc Gavin, M. D. & Zachary, J. F. (Eds), *Bases da Patologia em Veterinária*. Tradução da (4a ed.). Elsevier, Rio de Janeiro, 559-612.

Waki, M. F., Martorelli, C. R., Mosko, P. E., & Kogika, M. M. (2010). Classificação em estágios da doença renal crônica em cães e gatos - abordagem clínica, laboratorial e terapêutica. *Ciência Rural [online]*, 40(10), 2226-2234.

Zatz, R. (2011). *Doença/Insuficiência renal crônica*. In: Zatz, R.; Seguro, A. C., & Malnic, G. *Bases fisiológicas da nefrologia*. Atheneu, São Paulo, 245-267.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Rosemar de Almeida Freitas – 20%
Bruno Ricardo Soares Alberigi da Silva – 20%
Mário dos Santos Filho – 20%
Gabriela de Carvalho Cid – 8%
Denise do Vale Soares – 8%
Lumara Raeli Ligeiro – 8%
Rosaura Leite Rodrigues – 8%
Vivian de Assunção Nogueira Carvalho – 8%