

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA

RENATA HÖLTZ BITELO

**GLOMERULOPATIA ASSOCIADA A ERLIQUIOSE EM CÃES - REVISÃO DE
LITERATURA E RELATO DE CASO**

PORTO ALEGRE

2024/2

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA

**GLOMERULOPATIA IMUNOMEDIADA SECUNDÁRIA A ERLIQUIOSE CANINA
REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE CASO**

Autora: Renata Höltz Bitelo

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Veterinária da Universidade Federal
do Rio Grande do Sul como requisito parcial à
obtenção do grau de Bacharel em Medicina
Veterinária.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Anelise Bonilla Trindade
Gerardi

Coorientadora: Dr.^a Tatiane da Silva Mottin

PORTO ALEGRE

2024/2

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por me proporcionar a oportunidade de viver o sonho de cursar Veterinária e por me dar saúde para trilhar esse caminho. Sou profundamente grata aos meus pais, Raquel e Erly, e ao meu irmão Gustavo. Vocês foram minha força, inspiração e apoio constante desde os tempos de colégio. O carinho e o incentivo que durante as provas de vestibular foram fundamentais para que eu continuasse em frente, mesmo diante das dificuldades. Se hoje estou mais próxima de me tornar médica veterinária, é graças ao apoio inabalável de vocês, que estiveram sempre ao meu lado, e eu tenho muita sorte por isso.

Agradeço à M.V. Audrey Thomé, que desde o início do curso abriu as portas de sua clínica para que eu pudesse praticar e aprender. Suas palavras, como “Orgulhe-se das suas conquistas, por menores que sejam”, foram extremamente motivadoras e fizeram toda a diferença na minha rotina.

Agradeço profundamente aos meus colegas de profissão, Anelise, Isadora, Richard e Rubia. Mesmo com os desafios e afastamentos que o curso nos impôs, a amizade e o apoio de vocês foram essenciais para manter minha motivação e entusiasmo. Cada um de vocês trouxe algo único para essa jornada, seja através de momentos de descontração, de troca de conhecimentos ou simplesmente pelo suporte nos dias mais difíceis. Nossas conversas, risadas e o companheirismo fizeram toda a diferença, e sou grata por ter tido vocês ao meu lado durante esse percurso.

Minha gratidão se estende às Dras. Tatiane Mottin e Gabriela Schaefer, que me acolheram no Setor de Nefrologia do HCV-UFRGS, onde pude observar como praticar medicina veterinária com amor à profissão tem impacto significativo na vida dos pacientes e tutores.

Agradeço especialmente à minha orientadora, Prof^a Anelise Bonilla. Sua orientação e apoio foram cruciais para a realização deste trabalho. Agradeço pela paciência, pelos conselhos valiosos e pelo suporte que fez toda a diferença no meu percurso acadêmico.

Finalmente, expresso minha gratidão aos demais professores da Faculdade de Veterinária da UFRGS e aos colegas da graduação, que contribuíram para criar um ambiente de aprendizado e alegria.

Muito obrigada!

RESUMO

A glomerulopatia associada a agentes infecciosos têm múltiplas origens etiológicas, incluindo agentes protozoários, bacterianos, virais, parasitários e fúngicos. Estes patógenos induzem uma resposta imune no animal, resultando na produção de altos títulos de anticorpos. Quando esses anticorpos se ligam ao sistema complemento e aos antígenos, formam imunocomplexos que podem ser depositados em vários tecidos, incluindo os vasos glomerulares. Essa deposição desencadeia uma reação de hipersensibilidade, que pode causar glomerulonefrite. A glomerulonefrite manifesta-se inicialmente de forma aguda e, se não tratada, pode evoluir para doença renal crônica. Como consequência da glomerulopatia, ocorre a perda de albumina na urina, resultado da lesão na barreira de filtração glomerular. No Brasil, *Ehrlichia canis* é um dos principais agentes etiológicos responsáveis pela glomerulonefrite por deposição de imunocomplexos em cães. Os sinais clínicos da glomerulonefrite podem incluir vômito, diarreia, fraqueza, emagrecimento e edema. O diagnóstico será baseado em hemograma, exames bioquímicos, urinálise e a identificação direta do agente infeccioso. A partir do diagnóstico, deve-se implementar o protocolo terapêutico adequado para o tratamento da doença e suporte, como estabilização do paciente, antibioticoterapia contra a bactéria e tratamento imunossupressor para a frear a reação inflamatória causada pelos imunocomplexos nos glomérulos renais. Portanto, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica sobre Glomerulopatia Imunomediada Secundária a Erliquiose canina e descrever um caso clínico de um animal que apresentou sinais clínicos de insuficiência renal aguda, cujos exames complementares apontaram para glomerulonefrite ocasionada pelo depósito de imunocomplexo decorrente da infecção por *Ehrlichia canis*.

Palavras-chave: síndrome nefrótica, imunocomplexo, aplasia, albuminúria

LISTA DE SIGLAS

ALT	Alanina Aminotransferase
BID	Duas vezes ao dia
BRAT1	Bloqueador de Receptor de Angiotensina I
DRC	Doença Renal Crônica
ECC	Escore de Condição Corporal
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática
EMC	Erliquiose Monocítica Canina
FA	Fosfatase Alcalina
GGT	Gama-Glutamil Transferase
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL-1	Interleucina 1
IV	Intravenosa
LRA	Lesão renal aguda
ON	Óxido Nítrico
PAF	Fator ativador de plaquetas
PAFR	Receptor de Fator Ativador de Plaquetas
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
RIFI	Reação de Imunofluorescência Indireta
RPCU	Relação Proteína Creatinina Urinária
SID	Uma vez ao dia
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
SRD	Sem Raça Definida
TGF	Taxa de filtração glomerular
TID	Três vezes ao dia
TNF	Fator de necrose tumoral
TPC	Tempo de Preenchimento Capilar
VO	Via Oral

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Condição corporal do animal	26
Figura 2 - Cadela, SRD, com 4 anos de idade apresentando sinais de edema localizado em membro torácico esquerdo.	29

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. REVISÃO DE LITERATURA	8
2.1. ANATOMIA E HISTOLOGIA DO RIM	8
2.2. FILTRAÇÃO GLOMERULAR	9
2.3. AGENTES CAUSADORES DE GLOMERULONEFRITE	10
2.3.1. <i>Ehrlichia canis</i>	10
2.3.1.1. Patogenia	12
2.3.1.2. Fase aguda	12
2.3.1.3. Fase subclínica.....	13
2.3.1.4. Fase crônica	14
2.4. FISIOPATOLOGIA DA GLOMERULONEFRITE	15
2.5. CLASSIFICAÇÃO DAS GLOMERULONEFRITES	17
2.6. SINAIS CLÍNICOS DA GLOMERULONEFRITE	18
2.7. DIAGNÓSTICO DA GLOMERULONEFRITE	19
2.8. TRATAMENTO DA GLOMERULONEFRITE	21
3. RELATO DE CASO	26
4. DISCUSSÃO	31
5. CONCLUSÃO	34

1. INTRODUÇÃO

Os cães são susceptíveis a diversas infecções causadas por fungos, bactérias, vírus, protozoários e parasitas. Entre esses agentes, a bactéria *Ehrlichia canis*, pertencente à família Anaplasmataceae, a qual é transmitida pelo carrapato da espécie *Rhipicephalus sanguineus*, é causadora da erliquiose monocítica canina (HARRUS; WARNER, 2011), uma doença endêmica no Brasil (VIEIRA *et al.*, 2010).

Após a inoculação no hospedeiro, *E. canis* utiliza mecanismos específicos para invadir principalmente células mononucleares e linfócitos. Uma vez dentro dessas células, o patógeno se multiplica formando estruturas denominadas mórulas. Essas mórulas são eventualmente liberadas por meio da fagocitose, permitindo que a bactéria infecte novas células do sistema fagocítico e continue sua replicação (ALMOSNY, 2002).

A doença evolui em três fases distintas: aguda, subclínica e crônica, tendo, na fase aguda, sinais clínicos mais evidentes, incluindo febre, apatia, linfadenopatia, anorexia e trombocitopenia (HARRUS *et al.*, 1999). Durante a fase subclínica, os sinais podem ser sutis ou até ausentes. Na fase crônica, surgem complicações mais graves, como aplasia medular, glomerulonefrite, artrite e retinopias (SANTARÉM; AGUIAR, 2016).

A exposição crônica a antígenos provoca uma resposta imunológica intensificada, levando o sistema imunológico a produzir grandes quantidades de imunoglobulinas. Essas imunoglobulinas podem se acumular e formar complexos imunológicos que se depositam nos glomérulos renais (SANTARÉM; AGUIAR, 2016). A deposição dos imunocomplexos nos glomérulos desencadeia uma resposta inflamatória aguda, resultando em glomerulonefrite (DICKINSON, 2016). Esta condição é, portanto, uma causa significativa de doença renal crônica (GRAUER, 2005).

A glomerulonefrite mediada por imunocomplexos é reconhecida como a principal causa de glomerulopatia em cães (GRAUER, 2005) e representa uma causa significativa de lesão renal aguda (COWGIL, 2016). Esta condição é caracterizada por intensa proteinúria, resultante da inflamação renal provocada pela deposição de complexos imunes, que podem estar associados ou não a proteínas do complemento nas paredes dos vasos glomerulares (CHEW, *et al.* 2012). É importante ressaltar que mais de 50% dos animais com evidências de doença glomerular estão associados a deposição de complexos imunes e esses pacientes frequentemente apresentam baixa sobrevida (PRESSLER, 2013).

Este estudo, portanto, visa revisar a literatura existente sobre a glomerulonefrite associada a erliquiose canina, abordando sua etiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento, além de relatar um caso de glomerulopatia associada à infecção por *Ehrlichia canis* em um cão.

1. REVISÃO DE LITERATURA

1.1. ANATOMIA E HISTOLOGIA DO RIM

Manter a homeostase hídrica, ácido básica e eletrolítica é uma das funções primordiais do trato urinário superior. Para realizar essas funções, os rins possuem os néfrons, unidades funcionais dos rins, são compostos por células especializadas que executam a filtração do plasma, a reabsorção e a secreção de compostos para a formação da urina (CHEW *et al.*, 2012).

Os néfrons são formados pelo corpúsculo renal, estrutura composta por um glomérulo envolvido pela cápsula de Bowman, cujo seguimento são os túbulos renais. O primeiro se localiza no córtex renal, camada mais externa, e o segundo permeia no córtex e na medular (CAVALCANTE *et al.*, 2015).

Os glomérulos são uma rede de capilares formados pela arteríola aferente que entra no rim e pela arteríola eferente, originada da fusão dos capilares glomerulares. Esses vasos são constituídos por camadas que juntas formam a barreira de filtração glomerular, estrutura esta crucial para a seletividade das moléculas (KLEIN, 2014).

O endotélio é a primeira camada, o qual representa a parede do capilar, composto por células endoteliais fenestradas que permite maior permeabilidade à água e cristaloides. Os poros formados, são pequenos o bastante para impedir a passagem de células sanguíneas, bem como são carregadas negativamente para repelir proteínas de carga negativa (SILVERTHORN, 2017).

A membrana basal glomerular possui três camadas: a região central (lâmina densa) e as regiões periféricas (lâmina rara interna e externa), constituídas por glicoproteínas de adesão, como laminina, fibronectina, entactina, proteoglicanos e principalmente colágeno tipo IV. Portanto, a depender da disposição em que se encontram estas proteínas, têm-se a seletividade por tamanho, e, a seletividade por carga, decorrente da carga iônica (negativa) das moléculas (EURELL; FRAPIER, 2012).

Ainda, revestindo a superfície externa dos capilares, o epitélio visceral, representado pelos podócitos cujos prolongamentos dão origem ao processo primário e este aos processos secundário e terciário. Estes últimos, são denominados pedicelos que se interdigitam aos pedicelos adjacentes formando espaços, as fendas de filtração (EURELL; FRAPIER, 2012). Estas células também são responsáveis pela síntese da membrana basal e pela fagocitose de moléculas que ficaram retidas na barreira de filtração (CHEW *et al.*, 2012).

Tem-se ainda o mesângio, localizado em parte dentre os glomérulos, bem como uma parte afora, mas dentro do pólo vascular, o mesângio extraglomerular, as quais suas células possuem capacidade fagocítica, de manutenção da membrana basal glomerular e da ação

vasoconstritora dos vasos glomerulares (SAMUELSON, 2007).

Os capilares glomerulares, portanto, são envoltos pela cápsula de Bowman, que possui um revestimento interno chamado epitélio parietal, sendo o espaço entre os capilares e a cápsula conhecido como espaço de Bowman, local em que o filtrado glomerular é direcionado após filtração do sangue (KLEIN, 2014).

1.2.FILTRAÇÃO GLOMERULAR

Os rins desempenham funções cruciais na homeostase do organismo, incluindo a excreção de metabólitos e produtos nitrogenados como ureia e creatinina, regulação da pressão arterial, bem como a regulação e composição de líquidos corporais, processos estes que ocorrem principalmente nos glomérulos (EURELL; FRAPIER, 2012).

A filtração glomerular inicia-se quando o sangue flui pela arteríola aferente e adentra os capilares glomerulares. A pressão hidrostática intracapilar, influenciada pela resistência das arteríolas aferente e eferente e pela pressão arterial sistêmica promove a passagem de água e solutos através da barreira de filtração. O filtrado resultante é coletado no espaço de Bowman e, em seguida, direcionado para os túbulos renais (KLEIN, 2014; EURELL;FRAPIER, 2012).

Em se tratando da barreira de filtração, ela é permosseletiva, ou seja, água e solutos são deslocados espontaneamente através dos poros do endotélio da membrana basal e pelas fendas de filtração (KLEIN, 2014), enquanto outras moléculas são selecionadas por carga e tamanho (CHEW, *et al.*, 2012).

As moléculas que possuem raio $<18\text{Å}$ são filtradas livremente, enquanto aquelas com raio $>42\text{Å}$ não (BERNE;LEVY,2018). Já moléculas com carga positiva (cátions) atravessam a barreira de filtração com maior facilidade, enquanto moléculas com carga negativa (ânions) são repelidas devido à presença de cargas negativas das glicoproteínas da parede dos vasos da barreira de filtração (GUYTON;HALL, 2011). A albumina, por exemplo, proteína plasmática mais abundante, é repelida pela carga negativa da camada endotelial, por possuir carga negativa e pelo seu tamanho (BERNE; LEVY, 2018).

A filtração glomerular é dependente da pressão exercida nos vasos glomerulares por pressões hidrostáticas e coloidosmóticas, regulando e facilitando a passagem de água e solutos pela barreira de filtração. Isto é, as forças que favorecem a filtração e as forças que se opõe (GUYTON; HALL, 2011).

A pressão hidrostática do sangue nos capilares fenestrados é de aproximadamente 55 mmHg, promovendo a filtração do plasma para a cápsula de Bowman. A pressão coloidosmótica, resultante das proteínas plasmáticas, é de cerca de 30 mmHg dentro dos vasos

glomerulares e é maior do que na cápsula de Bowman, o que tende a reter fluido nos capilares. Adicionalmente, a pressão hidrostática no espaço da cápsula de Bowman é cerca de 15 mmHg, opondo-se ao processo de filtração (SILVERTHORN, 2017). Assim, a força líquida efetiva que favorece a filtração é de aproximadamente 10 mmHg, sendo a pressão hidrostática a principal força que favorece a filtração (BERNE;LEVY, 2018). Este volume de fluido filtrado por unidade de tempo é denominado taxa de filtração glomerular (SILVERTHORN, 2017).

Conforme ocorre a formação do filtrado, reduz a concentração de plasma dentro dos glomérulos, e, por consequência, a pressão hidrostática durante o leito também, mas é compensada pela vasoconstrição da arteríola eferente. Já a pressão oncótica dentro do capilar aumenta durante o curso do leito capilar devido a retenção de proteínas de médio e grande tamanho pela barreira glomerular (GUYTON; HALL, 2011).

O filtrado, por sua vez, é coletado pela cápsula de Bowman e segue para os túbulos renais, onde serão reabsorvidos a água, os nutrientes essenciais, como glicose, aminoácidos e eletrólitos, enquanto metabólitos e íons que são secretados dos vasos peritubulares serão secretadas para os túbulos e excretados na urina (TORTORA; DERRICKSON, 2016).

1.3. AGENTES CAUSADORES DE GLOMERULONEFRITE

Diversos agentes estão relacionados ao desenvolvimento da glomerulonefrite por deposição de imunocomplexos. Em cães, as principais doenças relacionadas são a erliquiose, leishmaniose, brucelose, piometra, sepse, endocardite bacteriana, dirofilariose, hepatite infecciosa e doenças bacterianas crônicas como piodermite e gengivite (NELSON;COUTO, 2015). No entanto, *Ehrlichia canis*, é o agente causador da erliquiose monocítica canina (EMC) (HARRUS;WARNER,2011), é considerada um importante causador de glomerulonefrite em cães devido a sua alta prevalência (GARCIA *et al.*, 2018) em áreas de clima tropical e subtropical, as quais têm clima favorável ao desenvolvimento e multiplicação do seu vetor, o carrapato (MOREIRA *et al.*, 2003).

A maioria dos casos de EMC ocorre durante a estação quente, quando os carrapatos são mais abundantes, entretanto, a doença pode ocorrer durante todo o ano devido ao período subclínico prolongado em animais cronicamente infectados. Além disso, o ciclo de vida do carrapato e sua capacidade de hibernar e sobreviver por longos períodos sem se alimentar contribuem para a persistência e disseminação da infecção (HARRUS *et al.*, 2012).

1.3.1. *Ehrlichia canis*

Ehrlichia canis é uma bactéria gram-negativa, caracterizada por seu pequeno tamanho,

entre 0,2-0,4 micrômetros de diâmetro, sendo um parasita intracelular obrigatório, pertencente à família das *Rickettsia* (SILVA, 2001).

O agente patogênico é transmitido, principalmente, durante o repasto sanguíneo por carrapatos da espécie *Rhipicephalus sanguineus*, também conhecido como carrapato-marrom (FRUET, 2005). Além disso, pode ser transmitido por carrapatos do gênero *Dermacentor*, que são mais comuns na América do Norte (HARRUS *et al.*, 2012). A transmissão também pode ocorrer, embora raramente, por meio da transfusão de sangue contaminado de animais infectados (SILVA, 2015).

Este microorganismo acomete cães de diferentes idades, sexo ou raça (ISOLA *et al.*, 2012), no entanto, existem fatores que podem predispor o animal, como a idade avançada, contato com outros cães, habitar locais urbanos, bem como estar exposto aos ectoparasitas (AZEVEDO *et al.*, 2011).

A bactéria é pleomórfica, possuindo três estágios de desenvolvimento, sendo o corpúsculo elementar, corpúsculo inicial e mórula (ALMOSNY, 2002). No carrapato, ela irá se multiplicar nas glândulas salivares, células intestinais e hemócitos, tendo como forma de transmissão transestadial, isto é, da larva para ninfa, e desta para o adulto (RIKIHISA, 1991). A transmissão transovariana não ocorre pois a bactéria é transmitida aos estágios subsequentes do carrapato, mas não aos óvulos maternos da próxima geração (NELSON;COUTO, 2015a).

Ela invade e parasita células do sistema mononuclear fagocítico e células hematopoiéticas do cão, como os monócitos, macrófagos e linfócitos. (MYLONAKIS;THEODOROU, 2017). Sua reprodução se dá através de fissão binária e pode ser observada no citoplasma das células hospedeiras, agrupadas em estruturas denominadas mórulas (MEGID *et al.*, 2016). O carrapato adquire a *E. canis* como ninfas ou adultos quando da alimentação de sangue de animais na fase aguda da erliquiose, fase esta que contém maior quantidade de hemoparasitas no sangue (MONTEIRO, 2017). Quando o carrapato adquire o agente, ele é transmitido a animais suscetíveis por pelo menos 155 dias (WOODY;HOSKINS, 1991). Isso permite que a bactéria passe por um período de hibernação no carrapato, disseminando-se e infectando novos animais suscetíveis quando as condições ideais para o desenvolvimento do vetor são ideais (HARRUS *et al.*, 2012).

A erliquiose pode, ainda, ser complicada por infecções associadas como babesiose, hepatozoonose e borreliose, especialmente em áreas onde essas doenças são comuns (WOODY;HOSKINS, 1991) e rangeliose no Rio Grande do Sul.

Estudos sobre a prevalência de *Ehrlichia canis* em animais no Rio Grande do Sul ainda são escassos. Pesquisas realizadas na região de Pelotas, por exemplo, em 2023, revelou uma prevalência de 17% de 95 em amostras sanguíneas analisadas por PCR, enquanto em Santa

Maria, em 2012 a prevalência foi de 4,43%, de 316 amostras, utilizando o método RIFI (KRAWCZAK et al., 2012; LINARES, 2023)

1.3.1.1. Patogenia

Após a inoculação do agente pelo vetor, o período de incubação da erliquiose canina varia de 8 a 20 dias, seguido pelas fases aguda, subclínica e crônica (HARRUS *et al.*, 1999). No entanto, em infecções naturais, a distinção dessas fases torna-se desafiadora devido à semelhança dos achados laboratoriais e clínicos na prática clínica, além da variabilidade na duração e gravidade da doença (DINIZ;AGUIAR, 2022).

O ciclo de infecção por *E. canis* começa com a invasão de monócitos pelos corpos elementares, formas individuais do parasita, os quais passam a se desenvolver dentro dos fagossomos. Dentro de 3 a 5 dias após, são observadas estruturas compactas, os corpúsculos iniciais, que replicam formando as mórulas (ALMONSNY, 2002), que são liberadas da célula hospedeira por exocitose, permitindo a invasão de outras células (SILVA, 2001).

1.3.1.2. Fase aguda

A fase aguda inicia-se aproximadamente 14 dias após a inoculação do agente e pode durar entre 1 e 4 semanas (HARRUS *et al.*, 2012). Nesse período, ocorre a invasão de células mononucleares do fígado, baço e linfonodos, causando linfadenomegalia e hiperplasia linforreticular do fígado e baço (BREITSCHWERDT, 2004). Assim, quando infectados, os monócitos passam a interagir com o endotélio vascular dos tecidos causando vasculite (COHN, 2003).

No hemograma, o achado mais comum entre cães infectados é a trombocitopenia, com contagem de plaquetas entre 50.000 e 100.000 (AGUIAR, 2015). A trombocitopenia, está relacionada à destruição plaquetária imunomediada, à vasculite, ao sequestro esplênico, à expressão de fatores de inibição da migração plaquetária, ou a uma combinação desses fatores (MYLONAKYS;THEODOROU, 2017). A hipoalbuminemia pode ocorrer devido ao extravasamento de albumina pela parede endotelial, resultante da vasculite (MARQUES;GOMES, 2020) e a concentração de hemoglobina no sangue pode diminuir devido à sua ligação com a ferritina, como parte da resposta inflamatória do organismo para privar o patógeno de ferro que é essencial para o seu metabolismo (AGUIAR, 2015).. A linfopenia pode estar presente, em razão da liberação de glicocorticoides endógenos quando em quadros de infecção grave (HASEGAWA, 2005). A monocitose pode ocorrer, mas existem casos em que não é observada. Os exames bioquímicos revelam hiperbilirrubinemia, bem como aumento da atividade sérica das enzimas ALT, AST e FA, indicando comprometimento

hepático (ALMOSNY, 2002).

Os sinais clínicos observados são inespecífico, que incluem: apatia, febre, perda de peso, dispneia, linfadenomegalia, esplenomegalia, hepatomegalia, petéquias, corrimento nasal e ocular (VIEIRA *et al.*, 2011). Lesões oftálmicas, como uveíte anterior e hemorragia de retina, também podem ser observadas, assim como alterações neurológicas, como sinais relacionados à meningite associada a hemorragias locais (HARRUS;WARNER, 2011a). Distúrbios gastrointestinais, como diarreia e vômito podem surgir (AGUIAR, 2015), assim como estomatite ulcerativa, porém, esta é mais prevalente na fase crônica da erliquiose (MYLONAKIS;HARRUS, 2019). A febre poderá ocorrer em todas as fases da doença, entretanto, durante a fase aguda, sua intensidade pode exceder 40 °C (NELSON;COUTO, 2015a).

Durante a infecção, a resposta imunológica predominante é Th1, com produção de imunoglobulinas IgG2, que é a principal resposta em todas as fases da erliquiose monocítica canina (HARRUS;WARNER, 2012). Nos testes sorológicos podem revelar resultados falso-negativos em razão da titulação baixa de anticorpos (DOMINGUES; RODRIGUES, 2020). Nesta fase, o agente pode ser identificado em esfregaços sanguíneos de sangue periférico, onde mórulas são visíveis em monócitos infectados (ANDRÉ, 2008).

1.3.1.3.Fase subclínica

A fase é marcada pela persistência da *E. canis* no animal, podendo ele permanecer por anos portando o parasita ou ter um sistema imunocompetente que elimine o agente sem que haja necessidade de tratamento (MENDONÇA; MUNDIM, 2005). Essa fase tem início entre 40 e 120 dias após a infecção, podendo perdurar por até 5 anos em animais que foram naturalmente infectados (NELSON; COUTO, 2015a)

Durante o período subclínico, ocorre uma alternância entre a presença de bacteremia e a ausência de detecção do agente na corrente sanguínea (MEGID *et al.*, 2016). No entanto, a bactéria pode se alojar no baço, sendo um dos últimos órgãos a abrigar o parasita (SKOTARCZAK, 2003). Devido a essa bacteremia intermitente, há uma intensa estimulação da produção de imunoglobulinas com elevada titulação de anticorpos (COHN, 2003), que se inicia após 7 a 21 dias de infecção, sendo o reflexo da ineficiência do sistema imunológico do animal em combater o agente (ALMOSNY, 2002).

Os anticorpos IgG permanecem na circulação por meses a anos após a infecção (HARRUS;WARNER, 2011a), entretanto, não existe relação entre o nível de anticorpos e a proteção de animais que foram expostos (KIKUCHI, 2015), pois pode ser uma resposta individual e não necessariamente garantir proteção (RISTIC;HUXSOLL, 1972), bem como não

há relação com a titulação com a gravidade da doença (COHN,2003), pois, cães assintomáticos podem apresentar altos titulação, enquanto cães terminais podem apresentar titulação baixa (MYLONAKYS;SIARKOU, 2010).

Quanto aos sinais clínicos, podem ser brandos ou ausentes, mas, quando presentes podem apresentar emagrecimento, febre intermitente, trombocitopenia com contagem de plaquetas em torno de 140.000/ μ L e anemia leve (HARRUS, 2012).

Neste período, os animais desempenham um papel crucial na epidemiologia da erliquiose, uma vez que o agente patogênico pode induzir bacteremia de forma intermitente, é possível a infecção de novos carrapatos (COHN, 2012).

Animais imunocompetentes podem responder à infecção e eliminar o agente, no entanto, se o sistema imunológico não for eficaz, a doença pode evoluir para a fase crônica (UENO, 2009).

1.3.1.4. Fase crônica

Em casos de infecção persistente, o animal pode se recuperar ou progredir para a fase crônica, que pode manifestar-se meses ou anos após a infecção inicial (KIKUCHI, 2015). A fase crônica é considerada mais severa, pois os sinais clínicos podem remeter à fase aguda da erliquiose (SILVA, 2015). Adicionalmente, ocorre a supressão da medula óssea, que pode levar ao desenvolvimento de quadros clínicos semelhantes a doenças autoimunes (MENDONÇA;MUNDIM, 2005). O comprometimento imunológico decorrente da pancitopenia também predispõe o animal a infecções secundárias, que contribui para a alta taxa de mortalidade (SAINZ, 2018).

A supressão da medula óssea ocorre devido à destruição contínua de hemácias e plaquetas, juntamente com a liberação crônica de TNF- α pelos linfócitos (SANTARÉN, 2012). A trombocitopenia é severa, podendo atingir valores entre 1.000 e 2.000 plaquetas/ μ L, o que exacerba os sinais hemorrágicos (SANTARÉN, 2012), manifestados por equimoses, petéquias, epistaxe, melena e hematúria (HARRUS *et al.*,2012).

Ainda, os animais acometidos podem apresentar anemia normocítica normocrômica arregenerativa característico da doença crônica (NELSON;COUTO, 2015a), bem como em razão de destruição imunomediada, ocasionada por reação de hipersensibilidade tipo II, em que anticorpos são produzidos contra os eritrócitos (OLIVEIRA, 2021).

Como mencionado, as manifestações clínicas podem assemelhar-se àquelas observadas na fase aguda da doença (HARRUS,WARNER, 2011), incluindo sinais febre, letargia, inapetência, anorexia, perda de peso, linfadenopatia, esplenomegalia e hepatomegalia (DINIZ;AGUIAR, 2022). Além disso, podem ocorrer distúrbios oftálmicos, como uveíte, e

afecções de retina, sinais neurológicos como ataxia, convulsões, distúrbios cerebelares ou vestibulares, e pneumonia intersticial (COUTO, 1998). Os animais acometidos também apresentam perda de massa muscular resultante da liberação de TNF- α , que cataboliza hepatócitos e células musculares (AGUIAR, 2015),

Os complexos imunes podem, eventualmente, depositar-se nas articulações, causando manifestações de artrite e poliartrite, bem como nos rins, resultando em glomerulonefrite (SANTARÉM; AGUIAR, 2016).

Nesta fase, o agente dificilmente será detectado na corrente sanguínea (MARQUES;GOMES, 2020), devido a flutuação da parasitemia durante o curso da doença (ALVES *et al.*, 2005). Sendo assim, a pesquisa por mórulas será mais eficaz através da citologia do aspirado de baço, linfonodos ou medula óssea (HARRUS *et al.*, 2004).

Portanto, a realização de testes sorológicos, como o ELISA, é fundamental para a detecção e o monitoramento dos títulos de anticorpos, permitindo uma avaliação mais precisa da presença e da evolução da doença (SILVA, 2015).

1.4. FISIOPATOLOGIA DA GLOMERULONEFRITE

Os imunocomplexos que irão causar dano glomerular podem se formar de duas formas distintas: na equivalência entre antígeno e anticorpo circulantes, ou com um pequeno excesso de antígeno, os quais se formam e ficam retidos no glomérulo, fazendo com que ocorra ativação do sistema complemento (CHEW, *et al.*, 2012). Por outro lado, quando há excesso de anticorpos, os imunocomplexos tendem a ser grandes e insolúveis, sendo rapidamente removidos da circulação pelas células fagocíticas (GRAUER, 2005).

O sistema complemento corresponde a um conjunto de proteínas, que se encontram solúveis no plasma ou expressas nas membranas celulares, cuja finalidade está associada à mediação de processos inflamatórios junto a anticorpos (TURRY-YAMAMOTO, 2001).

Quando ocorre uma resposta especialmente exacerbada ou exposição persistente aos antígenos exógenos, pode resultar em reações de hipersensibilidade (DELVES *et al.*, 2013), sendo o dano mediado pelo complemento e pelas células do sistema imune reconhecido como reação de hipersensibilidade tipo III (MARQUES;GOMES, 2002).

Os imunocomplexos podem ativar os macrófagos através de seus receptores FCy, que por sua vez, liberam citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, TNF, ON e espécies reativas de oxigênio de forma a atrair mais células pró-inflamatórias para o local (DELVES *et al.*, 2013).

Ainda, quando ocorre a ativação da cascata do sistema complemento, tem-se a formação de fator quimiotático para neutrófilos, responsáveis pela fagocitose de imunocomplexos, induzindo a liberação de grânulos de neutrófilos, os quais contêm enzimas proteolíticas que

lesionam os tecidos e intensificam a resposta inflamatória (DELVES *et al.*, 2013). Além disso, as proteínas do complemento, C5 e C3, liberam mediadores de mastócitos, os ativando, fazendo com que liberem histamina, favorecendo o aumento do fluxo sanguíneo, vasodilatação e formação de edema (SARTORI *et al.* 2020).

Esta lesão, induz a ativação plaquetária, que tenta reparar o endotélio por meio da liberação de mediadores que ativam células mesangiais, que uma vez ativadas, liberam, principalmente, os eicosanoides (tromboxanos, prostaglandinas e leucotrienos), agravando a lesão glomerular (TIZARD, 2014). Os eicosanoides aumentam a permeabilidade da membrana basal glomerular, permitindo a passagem de macromoléculas (KIKUCHI, 2015).

As células mesangiais também irão sintetizar o fator ativador de plaquetas (PAF), um éter fosfolipídico, mediador pró-inflamatório, que se liga ao receptor PAFR, localizados principalmente nos podócitos, alterando o arranjo do citoesqueleto destas células, e diminuindo a carga aniônica da membrana basal glomerular, fazendo com que a função de seletividade de carga seja afetada (REZNICHENKO; KORSTANJE, 2015). As proteínas plasmáticas que transpassam a barreira do capilar glomerular, em virtude desta lesão, se acumulam no tufo glomerular, o que resulta na estimulação da proliferação de células mesangiais e na produção de matriz extracelular mesangial (PINTO, 1998).

Ainda, as células mesangiais produzem fatores de crescimento, com efeito parácrino, culminando na hipertrofia e consequente expansão mesangial (DICKINSON, 2016). Com isso, reduz-se a superfície de filtração (PINTO, 1998).

Como resultado desta lesão renal, a albumina irá passar a membrana basal glomerular em decorrência da perda da eletronegatividade da membrana, fazendo com que haja diminuição da pressão oncótica do plasma, que acarreta na queda da volemia e consequentemente na diminuição da taxa de filtração glomerular (KIKUCHI, 2015).

Uma complicação desta proteinúria intensa é a síndrome nefrótica, um conjunto de sinais clínicos caracterizada pela presença de hipoalbuminemia, anasarca, hipercolesterolemia, hipertensão e hipercoagulabilidade (ROMÃO *et al.*, 2014). O aumento do colesterol sérico ocorre devido a produção de lipoproteínas pelo fígado, como medida compensatória a perda de albumina, na tentativa de manter a pressão oncótica do plasma (ALOK; YADAV, 2023). Portanto, quanto maior o grau de colesterolemia, menor é a quantidade de albumina no sangue, no entanto, a síndrome é incomum (VADEN, 2011).

Logo, por afetar a hemodinâmica renal, a glomerulonefrite por deposição de imunocomplexos pode desencadear lesão renal aguda (PACHECO, 2022), a qual é caracterizada por uma insuficiência súbita na filtração, secreção, reabsorção e hemodinâmica renal (COWGIL, 2016).

Caso a agressão glomerular persista, ocorre um processo de hialinização, caracterizado pelo acúmulo de material hialino nas estruturas glomerulares, o que resulta na esclerose glomerular. Este processo envolve a deposição excessiva de matriz extracelular e fibrose, levando à substituição do tecido funcional por tecido cicatricial, comprometendo a função renal (GRAUER, 2005).

1.5. CLASSIFICAÇÃO DAS GLOMERULONEFRITES

A glomerulonefrite pode ser classificada com base nas lesões observadas nos glomérulos (SANTOS; ALESSI, 2016). Na medicina veterinária, quando não é possível identificar a causa ou o antígeno responsável pela condição, a doença é classificada como idiopática (GRAUER, 2005).

A glomerulopatia membranosa é caracterizada pelo espessamento da membrana basal glomerular e da cápsula de Bowman, resultante da deposição de imunocomplexos no subepitélio da membrana basal que induz a ativação do sistema complemento (AGUIAR, 2015; NELSON;COUTO, 2015b). Essa condição também é acompanhada pela perda dos processos podócitos dos podócitos (KIKUCHI). A glomerulonefrite proliferativa ou mesangial é caracterizada pelo aumento da celularidade glomerular, especialmente células mesangiais (SANTOS; ALESSI, 2016), devido à infiltração de células inflamatórias (AGUIAR, 2015).

Já a glomerulonefrite membranoproliferativa é a forma mais comum de glomerulonefrite imunomediada em cães, apresentando espessamento da membrana basal e aumento da celularidade (ALOK; YADAV, 2023). Esta condição está frequentemente associada a doenças infecciosas crônicas, como erliquiose, brucelose, babesiose, hepatite infecciosa e dirofilariose (AGUIAR, 2015). A classificação dessa forma de glomerulonefrite é baseada na localização dos imunocomplexos (IgA, IgG e/ou IgM), sendo o tipo I caracterizado por depósitos no subendotélio e o tipo III por depósitos no subendotélio, na membrana basal e no mesângio (VADEN; BROWN, 2009).

Já a esclerose glomerular ocorre quando há fibrose dos glomérulos (ALOK; YADAV, 2023), representando uma lesão avançada que resulta na perda do parênquima renal funcional (AGUIAR, 2015). Essa condição pode estar relacionada à hipertensão arterial sistêmica e à formação exacerbada da matriz mesangial (AGUIAR, 2015). Na microscopia, observa-se hiperplasia de células mesangiais e expansão da matriz mesangial, secundárias à hialinização com adesão à cápsula de Bowman. Os glomérulos diminuem de tamanho e apresentam hialinização pelo tecido conjuntivo fibroso no mesângio, tornando-se hipocelulares (SANTOS; ALESSI, 2016).

A glomerulopatia com lesões mínimas é caracterizada por proliferação mesangial

discreta a moderada, associada a anormalidades dos podócitos, podendo ser causada por erliquiose e tipicamente associada a proteinúria grave. Tanto essa condição quanto a glomeruloesclerose são pouco conhecidas na medicina veterinária (GRANT; FORRESTER, 2001).

1.6. SINAIS CLÍNICOS DA GLOMERULONEFRITE

Os sinais clínicos da glomerulopatia irão depender da gravidade da proteinúria e da doença primária (VADEN, 2011). Animais infectados por *Ehrlichia canis*, podem apresentar, na fase crônica a glomerulonefrite, junto de sinais característicos de doença imunomediada, como pancitopenia, resultando em distúrbios hemorrágicos, como petéquias, equimoses, epistaxe, anemia e infecções secundárias (COUTO, 2015).

Em animais que há agravamento da glomerulopatia e evolução para lesão renal aguda, podem apresentar sinais inespecíficos, como letargia e perda de peso (VADEN, 2011). Dessa forma, ao passo que diminui a taxa da filtração glomerular se tem a elevação da ureia e da creatinina sérica (TIZARD, 2014). Como resultado, os sinais de acúmulo de metabólitos urêmicos se tornam evidentes (POLZIN, 2004), como anorexia, ulcerações orais, vômitos, diarreia, acidose metabólica, anemia e desidratação (VADEN, 2011), podendo também, evidenciar alteração na diurese, como oligúria (ROSA, 2014a). Ademais, a uremia pode levar sinais neurológicos e sistêmicos, como letargia, confusão mental e, em casos graves, convulsões e coma (GALVÃO *et al.*, 2010). Na palpação renal, pode-se perceber dor, no entanto, a ausência desta não exclui a possibilidade de LRA. A maioria dos pacientes se mostram com alteração de pulso, hipotensão e taquicardia. Podem, ainda, se mostrar em boa condição corporal, exceto em casos em que haja sobreposição da IRA a DRC (SEGEV, 2022).

Uma complicação decorrente da hipoalbuminemia, a síndrome nefrótica, apresenta sinais clínicos observados como anasarca, tromboembolismo e hipertensão (ROMÃO *et al.*, 2014).

O tromboembolismo pode se desenvolver em condições de dano à parede glomerular dos rins. Esse dano pode resultar na perda de proteínas de baixo peso molecular, como a antitrombina III, que desempenha um papel crucial na regulação da coagulação sanguínea (CHOI; LEE, 2003). A diminuição da antitrombina III leva a um desequilíbrio na coagulação, favorecendo a liberação de fatores de coagulação, como trombinas e plaquetas. Esse desequilíbrio contribui significativamente para a formação de trombos, aumentando o risco de tromboembolismo (ROSA, 2014b).

Pacientes com glomerulonefrite podem apresentar hipertensão arterial sistêmica devido a ativação do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) (ROSA *et al.*, 2015). Com isso,

o animal pode apresentar sinais como cegueira, resultado da retinopatia hipertensiva, hifema, glaucoma, e sinais neurológicos como ataxia, desorientação, convulsões e coma (CHEW *et al.*, 2012).

1.7. DIAGNÓSTICO DA GLOMERULONEFRITE

O diagnóstico da glomerulonefrite por erliquiose será baseado na anamnese e sinais clínicos apresentados pelo paciente, junto de exames complementares, como hemograma, bioquímica sérica, urinálise e exames para identificação do agente (PACHECO, 2022).

O histórico do paciente é essencial, já que pode fornecer dados sobre regiões endêmicas a qual ele pode ter sido exposto a doenças infecciosas (LITTMAN *et al.*, 2013). Quando da suspeita da erliquiose, pode-se realizar o teste sorológico comercial SNAP® 4Dx® Plus Test, teste que possui 96.8% de especificidade para avaliar a exposição a patógenos que causam erliquiose, doença de Lyme, anaplasmo e dirofilariose, através da avaliação da presença de anticorpos para os primeiros e antígeno para o último (IDEXX, 2022).

Tem-se ainda, o teste sorológico da reação de imunofluorescência indireta (RIFI), teste padrão e de triagem, que consiste na titulação sorológica de anticorpos contra *E. canis*, revelando uma exposição prévia ao agente (COHN, 2003). Quando resultado negativo, não deve ser excluído como diferencial a patogenia, pois as manifestações clínicas podem aparecer antes mesmo da soroconversão (HARRUS;WARNER, 2011b). Ainda, em áreas endêmicas, em que há exposição do agente ao animal, pode-se ter resultado positivo e manifestações clínicas que podem não estar relacionadas à erliquiose (AGUIAR, 2015). Se os anticorpos séricos forem detectados em animais com suspeita clínica, o diagnóstico presuntivo deve ser instaurado e o tratamento iniciado (NELSON;COUTO, 2015a).

Ainda, títulos de anticorpos não estão relacionados a gravidade da doença, duração da infecção e estado atual do portador (MYLONAKYS;SIARKOU, 2010), todavia, animais que possuem titulação de anticorpo 1:40 são positivos para infecção prévia, enquanto quando de aumento em quatro vezes a titulação após repetição do teste, pode indicar uma infecção ativa (BREITSCH, 1996).

A realização do teste sorológico não substitui a identificação do material genético do agente através da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), assim sendo, o uso dos testes deve ser utilizado em conjunto para diagnóstico do paciente (NEER *et al.*, 2002). Para identificação do material genético do agente, usa-se PCR, através do sangue total, medula óssea, baço, fígado, rim, pulmão e linfonodos (MYLONAKYS;SIARKOU, 2010) e de aspirados de intestino, ovários e glândulas salivares de carrapatos (OLIVEIRA *et al.*, 2018).

Este teste, na fase crônica, utilizando-se sangue como amostra, possui baixa sensibilidade, já que nesta fase há a diminuição da bactéria na circulação (AGUIRRE *et al.*,2004). Entretanto, pode-se encontrar monócitos reativos, eritrofagocitose, trombofagocitose, fagocitose de material nuclear, megaplaquetas e linfocitose granular (HARRUS;WARNER, 2011b). Portanto, as amostras de medula óssea, linfonodos e camada leucocitária aumentam a sensibilidade do teste (RAMOS *et al.*,2009).

O mielograma também é uma ferramenta complementar ao diagnóstico de *Ehrlichia canis*, pois, através dos aspirados de medula óssea também podem ser utilizados para identificação de mórulas do agente, exclusão de outras causas de pancitopenia e avalia também as células precursoras da medula óssea (CAXITO, 2018).

Na fase crônica da infecção por *Ehrlichia canis*, a celularidade da medula óssea é caracterizada por hipocelularidade, resultado da pancitopenia. No entanto, pode haver aumento de plasmócitos indicando uma resposta imune crônica e exagerada à infecção (MYLONAKIS *et al.*,2004). Ao contrário da fase aguda, que pode estar associada à hiper celularidade da medula óssea . Ainda, pelo consumo de plaquetas periféricas, o aumento do volume plaquetário, resultado de macroplaquetas, pode revelar resposta megacariocítica adequada (MYLONAKIS *et al.*, 2004).

O hemograma, pode ser condizente com a aplasia medular, resultado da fase crônica da erliquiose, podendo revelar trombocitopenia acentuada, com valores em torno de 10.000 plaquetas/uL, podendo a chegar a 2.000/uL e anemia normocítica normocrômica não regenerativa (AGUIAR, 2015). Devido a estimulação crônica do sistema imune, o leucograma pode apresentar leucopenia seguida de monocitose e mastocitose (NELSON;COUTO, 2015a). A linfopenia também pode ser explicada pela liberação de glicocorticoides endógenos em situações de infecção grave (AGUIAR, 2015). Ademais, é comum o animal apresentar, na fase crônica, neutropenia (MENDONÇA; MUNDIM, 2005).

Observa-se ainda, hiperglobulinemia, resultado da intensa produção de globulinas contra antígenos da *Ehrlichia canis* (HARRUS *et al.*, 2012) diminuindo, portanto, a relação albumina/globulina (AGUIAR, 2015).

Em casos de glomerulopatia aguda, em que há alteração da função excretora, a azotemia é identificada nos exames bioquímicos (ROSA *et al.*, 2015b). Além disso, pela proteinúria ser uma manifestação comum da glomerulonefrite, a urinálise é fundamental (VINEN, 2002). No entanto, não só a glomerulopatia está atribuída, haja vista que a proteinúria pode ter origem tubular (SILVA, 2021), sendo portanto, necessário avaliar a magnitude desta proteinúria através da relação proteína/creatinina urinária (RPCU) (LITTMAN *et al.*,2013).

Em cães com proteinúria de origem renal persistente, a apresentação de UPC >0,5

poderá ser um indicativo de doença glomerular ou tubulointersticial, enquanto $UPC > 2,0$ é forte indicativo de glomerulopatia (GRAUER, 2022). Para realizar a diferenciação, também poderá ser realizada a eletroforese de proteínas, para identificar, através de seu peso molecular, a identificação do segmento do néfron lesado (CAVALCANTE *et al.*, 2013).

Os achados de sedimentoscopia quando do envolvimento glomerular, podem conter cilindúria, geralmente com moldes hialinos, mas eventualmente com cilindros granulosos, cerosos ou granulosos (VADEN, 2011). Para pesquisar danos tubulares causados pela passagem indevida da albumina pelos túbulos renais, se utiliza na clínica a mensuração de biomarcadores como a GGT, também importante para avaliação da progressão da glomerulopatia (ROSA *et al.*, 2011b).

A ultrassonografia também pode ser realizada, apresentando na injúria aguda, rins normais ou aumentados, sem irregularidades (NELSON;COUTO, 2015b), ao contrário de quando evolução para DRC, em pode-se observar pequenos e irregulares, com perda de definição córtico-medular, por exemplo (ROSA *et al.*, 2015b)

Quando sinais clínicos de síndrome nefrótica, como edema de membros e ascite, o animal pode apresentar através de exames bioquímicos hipercolesterolemia, sendo, quanto maior o grau de colesterolemia, menor a quantidade de albumina no sangue (VADEN; BROWN, 2009). No entanto, deve-se investigar causas cardíacas, doença hepática, neoplasia, má nutrição e hemorragias quando da apresentação de edema e ascite (LITTMAN *et al.*, 2013).

Deve-se realizar o exame físico completo e medição diferentes da PAS (LITTMAN *et al.*, 2013) para diagnosticar hipertensão, caso exceda $>160\text{mmHg}$ é necessário instituir o tratamento (BROWN *et al.*, 2013).

Com isso, o diagnóstico definitivo de glomerulonefrite por deposição de imunocomplexos será baseado na localização de depósitos de imunocomplexos eletrodensos na região subepitelial, subendotelial, intramembranasas ou mesangiais, através de biópsia (CIANCIOLO *et al.*, 2013), ou da visualização da coloração imunofluorescente dos glomérulos quando da coloração imunofluorescente (SEGEV *et al.*, 2013). No entanto, animais com quadros agudos, como azotemia grave (creatinina $> 5,0\text{ mg/dL}$), anemia severa, pielonefrite ou hipertensão não controlada, não têm indicação para a realização de biópsia (PRESSLER *et al.*, 2013).

1.8. TRATAMENTO DA GLOMERULONEFRITE

O tratamento possui três etapas, sendo o tratamento do distúrbio predisponente, pois a causa deve ser eliminada junto do tratamento dos sinais clínicos apresentados, na tentativa de interromper a agressão glomerular (CAVALCANTE *et al.*, 2015), manejo da uremia e das

complicações atribuídas à doença glomerular e manejo da proteinúria (VADEN, 2011). No entanto, o tratamento deve ser individualizado uma vez que irá depender do estágio da doença (ROSA *et al.*, 2015b).

Primeiramente, o antibiótico de escolha para o tratamento da erliquiose canina é a doxiciclina (MADIGAN *et al.*, 2016) na dose de 5 a 10mg/kg BID ou SID, durante 28 dias (NEER *et al.*, 2002). Sua escolha se dá devido à lipossolubilidade, o que permite atingir altas doses dentro das células (HARRUS *et al.*, 2012). O cloranfenicol também é um fármaco de escolha para o tratamento de erliquiose quando a terapia é refratária à doxiciclina, porém, é contraindicada em animais que apresentam aplasia medular (AGUIAR, 2015). Mesmo com o tratamento, cães na fase crônica da erliquiose não respondem bem à terapia devido a mielossupressão (SANCHES, 2015)

O paciente apresentando sinais de lesão renal aguda, como uremia, vômito, desidratação e distúrbios eletrolíticos deve receber tratamento de suporte (ROSA *et al.*, 2015b). Quadros de hipovolemia, em que se há diminuição do turgor cutâneo, um TPC > 2 segundos, taquicardia ou bradicardia e hipotensão, deve-se realizar fluidoterapia (CRIVELLENTI, 2023). Durante a reidratação é fundamental monitorar a produção de urina e, ao final do processo, deve-se realizar um novo exame físico e laboratorial para recalcular a fluidoterapia, iniciando a fase de manutenção. O cálculo do volume a ser administrado deve considerar as perdas insensíveis (20 a 22 ml/kg/dia), os volumes mensuráveis, incluindo urina, vômitos e diarreia ocorridos durante a reidratação mais o grau (%) de desidratação do animal. A fluidoterapia deve permanecer enquanto o animal não estiver se alimentando e a produção de urina esteja alterada (CARVALHO, 2015).

Em animais em estágios mais avançados da doença, pode ocorrer acidose metabólica devido à falha na excreção renal de íons de hidrogênio (H⁺) (SORGETZ, 2014). Essa condição é parcialmente compensada pela excreção de dióxido de carbono (CO₂) e pela eliminação do ácido clorídrico através do vômito, sendo também corrigida através da reidratação (CARVALHO, 2015). O tratamento com bicarbonato só será necessário quando o pH for < 7,2 ou CO₂ total < 12 mEq/L, ou o bicarbonato < 14 mEq/l, o que decorre mais em pacientes oligúricos (ROSS, 2011).

O controle do vômito e náuseas decorrente da síndrome urêmica, quando presente, deverá ser realizado com antieméticos, utilizando antagonistas de receptores serotoninérgicos (5-HT₃), como a ondansetrona, na dose de 0,1-1mg/Kg, VO/IV, BID/TID ou antagonista de receptores neurocinérgicos ou da neurocinina 1 (NK1), maropitant, na dose de 2-8 mg/Kg, VO, SID ou 1mg/Kg, SC, SID (ROSA *et al.*, 2015b).

A depender do quando do animal, poderá ser administrado antiácidos (ROSA, 2015),

como inibidor da bomba de prótons, o omeprazol na dose de 0,7 a 1 mg/kg VO/IV, SID ou antagonistas dos receptores H₂, como a famotidina, na dose de 0,5 a 1mg/kg VO/SC/IV, BID/TID, na tentativa de proteção da mucosa esofágica, gástrica e intestinal (CRIVELLENTI, 2023).

Tanto na lesão renal aguda, quanto na doença renal crônica agudizada, deve ser oferecido ao animal alimentos palatáveis para manter as calorias e nutrientes (AGUIAR, 2015). No entanto, em casos em que o paciente apresenta anorexia, a nutrição enteral é necessária, através da passagem de sondagem esofágica ou nasogástrica (MOREIRA *et al.*, 2010).

Agora, no tratamento da doença glomerular de cães, é recomendado fármacos que têm como alvo a inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) no intuito de reduzir a proteinúria através da diminuição da pressão intraglomerular, e por consequência a progressão da doença renal (BROWN *et al.*, 2013). A redução ideal na razão proteína-creatinina urinária (UPC) em cães é para menos de 0,5. Contudo, cada caso deve ser avaliado individualmente e uma redução de 50% na RPCU será considerada um sucesso terapêutico (IRIS, 2023b).

Os bloqueadores do receptor de angiotensina são fármacos de primeira escolha para manejo da proteinúria em cães e que se encontram hemodinamicamente estáveis (IRIS, 2023). Os BRA's subtipo 1 (BRAT1) têm efeito benéficos quando comparado aos inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), pois mantém os efeitos de renoproteção proporcionados pela interação da angiotensina II e receptor AT₂, como os efeitos antiproliferativos, vasodilatadores, antifibróticos, natriuréticos e restaurador de células endoteliais (COLEMAN; ELLIOTT, 2022). O telmisartan, representante dos BRAT1, corresponde a antihipertensivo lipofílico que se dissocia de forma gradual, permitindo tempo maior de efeito bloqueio, sendo dose inicial de 1 mg/Kg, aumentando, se necessário, para 0,5 mg/Kg/dia VO SID, até 2mg/kg/dia (BROWN *et al.*, 2013).

Em casos em que houver hipotensão, a dose deve ser reduzida para não causar azotemia pré-renal e manifestar a síndrome urêmica no animal, por isso a necessidade da avaliação da ureia e creatinina e dosagem de potássio durante a terapia (BROWN *et al.*, 2013).

Além disso, a hipercalemia deve ser monitorada, visto que é um efeito colateral dos inibidores do SAAR. Em cães que apresentam >6,5 mmol/L deve-se instaurar o tratamento devido aos efeitos cardiotoxicos da hipercalemia, e isso pode ser realizado diminuindo a dosagem do medicamento anti hipertensivo e utilizando de dietas com baixo teor de potássio (VADEN, 2011).

A suplementação com ômega 3 pode realizar efeito de renoproteção a longo prazo, na dose de 0,25-0,5g/kg, pois possuem efeitos antioxidantes, reduzem a magnitude da proteinúria

e a resposta hemodinâmica a redução aguda da função renal, tendo efeitos, portanto, na redução da progressão da doença (BROWN *et al.*, 2013).

Quanto à dieta, os animais geralmente não devem ser suplementados com proteínas, pois pode agravar a perda pelo glomérulo (VADEN, 2011). Portanto, deverá ser instituída dieta renal (IRIS, 2023a), com proteína restrita e modificada no intuito de retardar a progressão da doença renal, através da redução da pressão intraglomerular, da proteinúria e da taxa de formação de toxinas urêmicas (VEADO, 2015).

O objetivo do tratamento da hipertensão arterial sistêmica será minimizar ou prevenir lesões em órgãos alvo, como nos rins, cérebro e sistema cardiovascular, e a proteinúria, sendo necessária, portanto, a instauração do tratamento em cães que apresentam pressão arterial sistólica (PAS) >160 mmHg (ROSA *et al.*, 2015b). O tratamento visa a diminuição do risco de lesão em órgãos alvo através da diminuição da PAS para <150 mmHg junto da redução em 50% da proteinúria (BROWN *et al.*, 2013). Os fármacos que agem no SRAA, diminuem de 10% a 15% a proteinúria, portanto, se a hipertensão for identificada deverá ser instituído primeiramente o fármaco de primeira escolha para diminuição da pressão intraglomerular, caso já não tenha iniciado a terapia. Agora, mesmo com a terapia glomerular o paciente apresenta PAS elevada, pode-se aumentar a dose ou fazer a associação com um bloqueador do canal de cálcio, por exemplo o anlodipino (BROWN *et al.*, 2013).

O edema em pacientes com síndrome nefrótica, resultante da hipoalbuminemia, só tem indicação de tratamento quando do prejuízo ao paciente (AGUIAR, 2015). Entretanto, em casos em que há edema grave com derrame, dificuldade respiratória, desconforto abdominal ou complicações a ele atribuídas, pode-se realizar drenagem, como abdominocentese ou paracentese, retirando o mínimo para dar conforto e evitar descompensação aguda. Em pacientes com sobrecarga de volume, a furosemida pode ser utilizada de 2 a 4 mg/kg SID ou BID, mas somente em pacientes hidratados (CRIVELLENTI, 2023).

A diminuição da concentração sérica de antitrombina III e albumina, decorrente da proteinúria, está correlacionada a um aumento significativo no risco de tromboembolismo (AGUIAR, 2015). Nesse contexto, a terapia antitrombótica é indicada para animais que apresentam uma relação proteína-creatinina urinária (RPC) superior a 2,0. O clopidogrel é considerado o agente antitrombótico de primeira linha recomendado para esses casos (IRIS, 2023b).

A instituição do tratamento imunossupressivo deve ser fundamentada nos resultados da biópsia renal. No entanto, em situações onde não é possível obter esse resultado, seja pela falta de acesso às análises necessárias, pela condição clínica do paciente que inviabiliza o procedimento, ou pela urgência do quadro clínico, pode ser considerado o início do protocolo

terapêutico. Isso é especialmente relevante em casos de azotemia grave (creatinina > 5 mg/dL, IRIS AKI Estágios 4 ou 5) ou hipoalbuminemia (< 2,0 g/dL) acompanhada de proteinúria progressiva (PRESSLER *et al.*, 2013).

É indicado, portanto, a associação de micofenolato de metila, um imunodepressor eficaz na supressão da proliferação de linfócitos e anticorpos (ANDRADE, 2021), na dose de 10mg/kg, VO, BID e prednisolona (1mg/Kg, VO, BID), tendo esta que ser reduzida gradativamente. O efeito da terapia será baseado na redução da magnitude da proteinúria, sendo necessário a avaliação diária da UPC. Para estimar a resposta ao tratamento, em valores altos de UPC, a mudança mínima é de 35% (SEGEV, 2013).

2. RELATO DE CASO

Foi atendida uma cadela, sem raça definida, com 4 anos de idade, pelagem bege e branca pesando 12,3 kg, no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCV-UFRGS), em Porto Alegre. A queixa principal relatada pelo tutor foi apatia, inapetência e perda de peso, notadas durante um período de trinta dias, que teve início após uma castração eletiva.

O tutor observou que o animal estava consumindo grandes quantidades de água e apresentando urina em grande volume com coloração transparente. Além disso, o animal tinha fezes escurecidas e episódios de vômito. O histórico clínico incluía vacinação atualizada, com vacina importada, ausência de vermifugação e não havia contato com outros animais ou cirurgias anteriores à castração.

No exame físico, o animal estava alerta e deambulando sem alteração. Foi observada desidratação de 8% avaliadas pelo turgor cutâneo e mucosas ocular e oral. O escore de condição corporal era 1 (escala de 1 a 9), indicando caquexia importante (FIGURA 1). Os parâmetros vitais foram: frequência cardíaca de 64 bpm, frequência respiratória de 24 mpm, temperatura retal de 38,2°C, e pressão arterial sistólica (PAS) de 140 mmHg, aferida pelo método Doppler Vascular. As mucosas oral e ocular estavam levemente hipocoradas, e o tempo de preenchimento capilar era ≥ 2 segundos. A palpação abdominal revelou sinais de dor, e os linfonodos submandibulares, pré-escapulares e poplíteos estavam levemente aumentados

FIGURA 1 - Cadela, SRD, com 4 anos de idade, com baixo ECC.¹



Fonte:acervo pessoal

¹ Na imagem percebe-se o baixo escore corporal no dia da internação.

Foram coletadas amostras de sangue para realização de hemograma, bioquímica sérica, com ALT, AST, FA, glicose, creatinina, ureia, triglicerídeos, colesterol total e fósforo, eletrólitos, urinálise e realizada ultrassonografia abdominal.

Hemograma revelou eritrócitos a 4,7 milhões/ μ L, com volume corpuscular médio e hemoglobina corpuscular normal, indicando anemia normocítica normocrômica. Observou-se trombocitopenia (71 mil/ μ L), e uma proteína plasmática total de 7,4 g/dL. O hematócrito apresentou 33% e a hemoglobina 10,6 g/dL, ambos abaixo dos valores de referência, que poderiam estar superestimados devido à desidratação, reforçando o quadro de anemia. O leucograma não apresentou alterações significativas.

As enzimas ALT, AST e FA não apresentaram alterações. Exibiu hipoalbuminemia (1,8 g/dL) (2,6g/dL), azotemia com valores de creatinina em 6,2 mg/dL (até 1,4mg/dL) e ureia 210 mg/dL (60 mg/dL), hipercolesterolemia com 391 mg/dL (300 mg/dL) e hiperfosfatemia com 11,5 mg/dL (6,2 mg/dL).

Na ultrassonografia, a bexiga urinária apresentou espessamento da parede (0,32 cm). Os rins estavam simétricos e com perda moderada da definição cortico-medular. O baço estava aumentado, com bordos arredondados e áreas sugestivas de hiperplasia linfóide ou processo infiltrativo. O estômago tinha espessamento normal com pontos hiperecogênicos, possivelmente inflamatórios. O duodeno e jejuno se apresentavam espessados, e os linfonodos jejunais, esplênicos e ilíacos aumentados. Foi observado líquido livre adjacente aos lobos hepáticos e baço em quantidade não passível de coleta.

A cadela foi internada e se iniciou o tratamento sintomático, primeiramente, com fluidoterapia de reposição para corrigir a hidratação e após permaneceu com 2mL/kg/H para manutenção com solução de ringer lactato. Foram administrados também omeprazol (1mg/kg/IV/BID) e citrato de maropitant (0,1mL/kg/IV/SID) devido ao vômito e à náusea apresentados pela paciente, sucralfato oral (1g/TID) para proteger a mucosa gastrointestinal e controle de dor com dipirona (25mg/kg/IV/BID) e cloridrato de tramadol (2 mg/kg/IV/BID).

Após receber os resultados, foram solicitados eletrólitos e urinálise para melhor compreensão do quadro clínico da paciente, os quais não apresentaram alterações.

Na urinálise, cuja amostra foi coletada por cistocentese, revelou a densidade urinária diminuída (1,020 g/mL), pH normal (6), sangue oculto (1+), e proteinúria (3+). A análise de sedimentos evidenciou hematúria (<5 eritrócitos), raros leucócitos, e cilindros hialinos (1+).

Foram solicitados, portanto, testes sorológicos para leishmaniose visceral canina pelos métodos ELISA, cujo resultado foi indeterminado e RIFI, que resultou em não reagente.

A paciente permaneceu internada para suporte, clinicamente não obtivendo melhora

significativa, o apetite se mantinha seletivo evoluindo para anorexia, sendo alimentado via sonda nasogástrica com Nutralife a cada 4 horas. Levando em consideração os aspectos clínicos da mesma e achados nos exames solicitados (anemia, trombocitopenia e esplenomegalia), foi realizado o teste SNAP 4Dx Plus, ao qual foi reagente para *E. canis*.

A amostra de sangue foi enviada também ao laboratório para realização de PCR ao qual também teve resultado positivo para *E. canis*. Sendo assim, foi adicionado ao protocolo terapêutico doxíciclina (10mg/kg/SID). No 5º dia de internação, decidiu-se colocar sonda esofágica, para fornecer adequadamente suporte nutricional à paciente. Aproveitando-se do mesmo procedimento anestésico, também foi coletada medula para realização de mielograma.

Repetiu-se exames de hemograma, bioquímicos e urinálise e realizou-se RPCU, pois a partir do resultado positivo para *Ehrlichia canis*, a principal suspeita da injúria renal passou a ser por deposição de imunocomplexos, levando a glomerulonefrite. O hemograma apresentou anemia normocítica normocrômica, hematócrito reduzido para 26%, e um aumento de plaquetas (213 mil/uL). Nos exames bioquímicos, revelou hipoalbuminemia (1,2mg/dL), azotemia (creatinina 4,3mg/dL e ureia 258 mg/dL) e hiperfosfatemia (10,8mg/dL). A urinálise apresentou resultados semelhantes ao exame anterior e a RPCU apresentou valor de 28,96 (até 0,5). A amostra de medula também foi enviada para realização de PCR para *Leishmania spp.*, *Ehrlichia canis* e *Anaplasma spp.*, obtendo resultado negativo para todos agentes. Ressaltando que, a paciente já havia iniciado o tratamento com doxíciclina dois dias antes da coleta, sendo esta para descartar outros agentes comumente associados a deposição de imunocomplexos.

No 8º dia de internação, no exame físico, o animal apresentou edema em membro torácico esquerdo (FIGURA 2).

FIGURA 2 - Cadela, SRD, com 4 anos de idade apresentando sinais de edema localizado em membro torácico esquerdo.



Fonte: acervo pessoal

O mielograma revelou hiperplasia megacariocítica com maturação ordenada e discreta assincronia, além de hiperplasia linfocítica, sugerindo resposta do sistema imune a uma infecção ou inflamação.

Em virtude da acentuação do quadro clínico da paciente evidenciada pelos exames, o tratamento foi ajustado, no sétimo dia de internação foi adicionado prednisolona (2mg/kg/SI/VO) ao protocolo terapêutico e no 12º dia, um segundo imunossupressor foi adicionado, o micofenolato de mofetila (10mg/kg/BID/VO) devido a suspeita clínica de glomerulonefrite por deposição de imunocomplexos. Juntamente, foi prescrita a administração de hidróxido de alumínio junto da alimentação em razão da hiperfosfatemia e N-Acetilcisténa (70mg/kg/TID), pois no oitavo dia de internação, ao repetir o hemograma, apresentou 21% de hematócrito e corpúsculos de Heinz em acentuada quantidade de hemácias. No 17º dia de internação, foi iniciada a terapia antitrombótica com clopidogrel (0,5 mg/kg). Dois dias após (19º dia de internação), exames de hemograma, bioquímicos e RPCU foi realizada novamente para avaliar o efeito do tratamento imunossupressor, revelando hematócrito em 17%, hiperfosfatemia (22,7mg/dL), hipercolesterolemia (408mg/dL), hipoalbuminemia (1,6g/dL),

azotemia (ureia em 725mg/dL e creatinina em 5,8mg/dL) e relação proteína/creatinina urinária em 36,0, apontando que não houve melhora na terapia instituída.

Apesar da monitoração intensiva e tratamento, o estado clínico do animal não apresentou resultados positivos 21 dias após o atendimento os tutores optaram pela eutanásia. O corpo do animal foi encaminhado ao Setor de Patologia Veterinária da UFRGS (SPV-UFRGS), para realização de necrópsia, a qual, no exame interno, evidenciou acentuado edema subcutâneo na região facial esquerda e submandibular bilateral. Moderado aumento de linfonodos submandibulares e peripancreáticos. Os rins apresentavam perda de definição córtico-medular e o estômago apresentava espessamento de parede com evidência de folículos linfóides na mucosa. No exame microscópico, nos rins, notou-se acentuado espessamento da cápsula de Bowman e membrana basal do tufo glomerular, os quais foram substituídos por tecido conjuntivo fibroso (glomeruloesclerose). No interstício, havia infiltrado inflamatório de linfócitos e plasmócitos. No miocárdio, observou-se necrose de cardiomiócitos associada a hemorragia e infiltrado inflamatório de neutrófilos. Nos pulmões, havia presença de edema alveolar acentuado. No baço, hemossiderose acentuada. Nos linfonodos peripancreáticos, e submandibulares notou-se acúmulo de material eosinofílico (edema) e trombose multifocal.

3. DISCUSSÃO

No presente relato, as alterações detectadas nos sinais clínicos, na urinálise, no RPCU e nos exames bioquímicos indicaram um acometimento glomerular grave, evidenciado por proteinúria de alta magnitude, hipoalbuminemia, edema de membros e hipercolesterolemia, sinais característicos de síndrome nefrótica. A alteração renal pode ser associada à deposição de imunocomplexos nos vasos glomerulares, que ocorre em resposta à infecção por *Ehrlichia canis*. A suspeita também se relaciona a devido a região urbana ser endêmica para o vetor e patógeno (AGUIAR, 2015). Além disso, sinais hematológicos como anemia hemolítica e trombocitopenia intensa, juntamente com resultados positivos em exames sorológicos e PCR, reforçam o diagnóstico presuntivo.

Desta forma, primeiramente, presou-se o tratamento de suporte ao paciente para restabelecer a volemia, realizar controle de dor, vômito e colocação de sonda esofágica para a administração da alimentação do animal.

As manifestações gastrointestinais como diarreia, vômito e a anorexia deveriam estar relacionadas ao elevado nível de ureia sérica, decorrente da lesão renal (DANTAS; KOMMERS, 1997), por este motivo, foi instituído o tratamento com antiemético e antinauseante como ondansetrona e citrato de maropitant, respectivamente, junto de tramadol para controle da dor.

No entanto, a associação da ondansetrona e tramadol pode reduzir os efeitos de ambos fármacos em razão de possuírem propriedades antagonistas, isto é, enquanto a ondansetrona irá agir no bloqueio dos receptores de serotonina nas fibras aferentes vagais do intestino e sistema nervoso central, o tramadol irá inibir a recaptção da serotonina na fenda sináptica (BALDIN *et al.*, 2020). Além disso, a proteinúria faz com que a pressão oncótica intravascular diminua, resultando no extravasamento de líquidos para os espaços intersticiais, causando edema (STOPIGLIA, 1966). Não foi necessário a realização de drenagem ou uso de diuréticos pois não estavam causando prejuízo à paciente. Ademais, a hipoalbuminemia, resultante da proteinúria, leva ao aumento da síntese hepática de proteínas ricas em colesterol, causando hipercolesterolemia, na tentativa de compensar a diminuição da pressão oncótica intravascular (LEITÃO, 2012). Assim, a dieta com proteína modificada e de qualidade é primordial em pacientes com proteinúria de alta magnitude (AGUIAR, 2015), sendo a dieta renal clínica adequada (IRIS, 2023a)

A hiperfosfatemia é um importante indicador de lesão renal aguda (DUARTE *et al.*, 2016), uma vez que reflete a incapacidade dos rins de regular adequadamente a excreção de íons e eletrólitos. Essa disfunção pode levar ao aumento dos níveis de fósforo além dos limites de referência normais. Em tais situações, a administração de hidróxido de alumínio após as

refeições é uma abordagem terapêutica recomendada para a quelagem do fósforo (CARVALHO, 2015), como foi aplicada no manejo da paciente.

Pacientes com forte indicativo de lesão glomerular (RPCU >3,5) (GRAUER, 2022), tendem a eliminar na urina tanto a albumina, quanto fatores de coagulação, como antitrombina III, predispondo o animal a complicações como a trombose (AGUIAR, 2015). Por isso, foi realizada a terapia antitrombótica na paciente, a qual é necessária e indicada para pacientes com RPCU >2,0, sendo o clopidogrel (0,5-1mg/kg/SID) o fármaco de eleição (IRIS, 2023b).

O diagnóstico da erliquiose é um desafio, pois os testes sorológicos indicam somente a exposição prévia ao agente, sendo necessário para confirmação do diagnóstico a identificação do material genético do parasita através de técnicas moleculares como PCR ou identificação direta de mórulas no interior de monócitos (AGUIAR, 2015). No entanto, esta identificação em amostra periférica é mais comum na fase aguda da erliquiose (MARQUES;GOMES, 2020), ao contrário da fase subclínica e crônica, em que a identificação é mais prevalente em aspirado de material do baço, medula óssea ou linfonodos (HARRUS;KENNY, 2004), no entanto, na paciente foi encontrado material genético em amostra de sangue periférico. O tratamento indicado, nestes casos, é a administração do antibiótico doxiciclina, como realizado, que tem potencial lipofílico, agindo dentro das células infectadas (MADIGAN *et al.*, 2016).

Para confirmar o diagnóstico de glomerulopatia associada ao depósito de imunocomplexos, é necessário realizar uma biópsia renal. Esta biópsia permitirá a visualização dos depósitos imunocomplexos através da coloração imunofluorescente dos glomérulos por microscopia imunofluorescente ou da identificação dos depósitos eletrodensos por microscopia eletrônica. No entanto, em animais descompensados que apresentam sinais de doença aguda, a biópsia não é indicada, podendo iniciar o protocolo terapêutico imunossupressor como alternativa (PRESSLER *et al.*, 2013). Com isso, foi solicitado a terapia com micofenolato de mofetila associado a prednisolona, no intuito de frear a resposta inflamatória pelos depósitos de imunocomplexos.

O animal, portanto, manifestou sinais clínicos e alterações laboratoriais compatíveis com glomerulopatia decorrente da deposição de imunocomplexos nos glomérulos, atribuída à infecção por *Ehrlichia canis*. Além disso, desenvolveu síndrome nefrótica como complicação.

A falta de resposta ao tratamento imunossupressor, que incluiu micofenolato de mofetila e prednisolona, pode indicar que a inflamação renal estava muito avançada ou que a resposta imune do animal não era adequada para controlar a condição. Além disso, a gravidade da doença no momento do diagnóstico e a possível presença de comorbidades não identificadas podem ter contribuído para a falha do tratamento. A progressão contínua da doença renal, apesar do monitoramento intensivo e das intervenções terapêuticas, resultou em

um desfecho desfavorável, levando os tutores a optar pela eutanásia devido à ausência de melhora clínica.

4. CONCLUSÃO

A glomerulopatia associada a doenças infecciosas em cães representa um desafio significativo na rotina clínica devido à sua complexidade e à diversidade de etiologias envolvidas. A deposição de imunocomplexos, frequentemente resultante de infecções por agentes como *Ehrlichia canis*, desencadeia processos inflamatórios que podem levar a lesões renais severas. Em casos mais graves, essa condição pode evoluir para doença renal crônica, comprometendo a função renal e a saúde geral do animal.

Assim, a compreensão dos mecanismos fisiológicos e patológicos, bem como dos sinais clínicos associados, é crucial para uma abordagem eficaz dessa condição. Além disso, a identificação precoce de sintomas, como proteinúria e alterações no comportamento do animal, aliada a exames laboratoriais adequados, é fundamental para o diagnóstico, para que se instaure um manejo apropriado, como intervenções terapêuticas e suporte nutricional, essenciais na tentativa de melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos cães afetados.

Com isso, como algumas doenças infecciosas podem estimular o sistema imunológico a produzir anticorpos que se depositam nos glomérulos, causando proteinúria e sinais clínicos iniciais frequentemente não reconhecidos pelos tutores, os animais acabam sendo encaminhados à clínica em estágios avançados, com comprometimento significativo da função glomerular. Essa situação, portanto, pode comprometer a eficácia dos tratamentos, resultando em uma menor taxa de sucesso.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, D. M. **Aspectos epidemiológicos da erliquiose canina no Brasil**. 2007. 95 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.
- AGUIAR, D. M. **Erlíquioses**. In: Jericó, M. M. *et al.* Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos. Rio de Janeiro: Roca, 2015. v. 1. cap. 83. 757 -765p.
- AGUIRRE, E., SAINZ, A., DUNNER, S., AMUSATEGUI, I., LÓPEZ, L., RODRÍGUEZ-FRANCO, F., ... TESOURO, M. A. (2004). **First isolation and molecular characterization of Ehrlichia canis in Spain**. Veterinary Parasitology, 125(3-4), 365–372.
- ALMOSNY, N. R. P. **Hemoparasitoses em pequenos animais domésticos e como zoonoses**. Rio de Janeiro: NDL.F. Livros, 2002. p. 31.
- ALOK, A.; YADAV, A. **Nefropatia membranosa**. [Atualizado em 5 jun. 2023]. In: STATPEARLS. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024.
- ALVES, L. M.; LINHARES, G. F. C.; CHAVES, N. S. T.; MONTEIRO, L. C.; LINHARES, D. C. L. **Avaliação de iniciadores e protocolo para o diagnóstico da pancitopenia tropical canina por PCR**. Ciência Animal Brasileira, v. 6, n. 1, 2005. p. 49-54.
- ANDRÉ, M. R. **Detecção molecular e sorológica de Ehrlichia canis e Babesia canis em felídeos selvagens brasileiros mantidos em cativeiro**. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal, 2008.
- AZEVEDO, S. S.; AGUIAR, D. M.; AQUINO, S. M.; ORLANDELLI, R. C.; FERNANDES, A. R. F.; UCHÔA, I. C. P.. **Soroprevalência e fatores de risco associados à soropositividade para Ehrlichia canis em cães do semiárido da Paraíba**. Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science (Braz J Vet Res Anim Sci), v. 48, n. 1, p. 14-18, 2011.
- BALDIN, A. E.; FRANCISCONI, A. F.; MEDENSKI, J. M.; EPIFANIO, M. C.; LINARTEVICHI, V. **Interação farmacodinâmica entre tramadol e ondansetrona**. In: 18º Encontro Científico Cultural Interinstitucional, 2020.
- BERNE, R. M.; LEVY, M. N. **Fisiologia**. Tradução da 7. ed. Editores Bruce M. Koeppen e Bruce A. Stanton. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018. 949-1109 p.
- BREITSCHWERDT, E. B. **Riquetsioses**. In: Tratado De Medicina Interna Veterinária: Doenças Do Cão E Do Gato. 5. ed. Vol. 1. Secção IV, Cap. 86. Guanabara Koogan, 2004. p. 422-430.
- BARTSCH, R. C.; GREENE, R. T. **Post-therapy antibody titers in dogs with ehrlichiosis: follow-up study on 68 patients treated primarily with tetracycline and/or doxycycline**. Journal of Veterinary Internal Medicine, [S.l.], v. 10, n. 4, p. 271-274, 1996.
- BROWN, S.; ELLIOTT, J.; FRANCEY, T.; POLZIN, D.; VADEN, S. **Consensus Recommendations for Standard Therapy of Glomerular Disease in Dogs**. Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 27, p. S27-S43, 2013.
- CARVALHO, M.B. **Insuficiência Renal Aguda** In: Jericó, M. M. *et al.* Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos. Rio de Janeiro: Roca, 2015. v. 1. cap. 158.

CAVALCANTE, C. Z.; PATRÍCIA, R. E. M.; CÍNTIA, R. M. **Glomerulopatias**. In: Jericó, M. M. et al. Tratado de medicina interna de cães e gatos. Rio de Janeiro: Roca, 2015. v. 2, p. 1416-1428.

CAXITO, M. S.; RODRIGUES, F. P.; TAQUES, I. I. G. G.; AGUIAR, D. M.; TAKAHIRA, R. K.; PAES, A. C. **Alterações da medula óssea e a importância do mielograma no diagnóstico da ehrlichiose monocítica canina – revisão**. Veterinária e Zootecnia, v. 25, n. 1, mar. 2018. p. 61-66.

CHEW, D. J.; DIBARTOLA, S. P.; SCHENCK, P. A. **Doenças Glomerulares**. In: Urologia e nefrologia do cão e do gato. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 218-239 p.

CHOI, E. W; LEE, C. W. **Development of canine nephrotic syndrome model**. The Journal of Veterinary Medical Science, Tokyo, v. 66, n. 2, p. 169-174, 2003.

CIANCIOLO, R. E.; BROWN, C. A; MOHR, F.C.; SPANGLER, W. L., ARESU; L., VAN DER LUGT, J. J.; JANSEN, J. H., JAMES, C.; CLUBB, F.J.; LEES, G. E. **Pathologic evaluation of canine renal biopsies: methods for identifying features that differentiate immune-mediated glomerulonephritides from other categories of glomerular diseases**. J Vet Intern Med, 2013.

COHN, L. A. **Ehrlichiosis: a review of the disease in dogs**. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, v. 33, n. 4, p. 863-884, 2003.

COLEMAN, A.; ELLIOTT, J. **Renin-angiotensin-aldosterone system inhibition in dogs and cats: the emerging role of angiotensin II receptor blockers (updated 2022)**. University of Georgia, Athens, GA, USA; Royal Veterinary College, London, UK. In: International Renal Interest Society (IRIS), 2022.

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.

COSTA, Á. S.; MANTOVANI, M. M.; TSURUTA, S. A.; NOLETO, P. G.; GERARDI, M. **Síndrome nefrótica em cão secundária a Ehrlichia** sp. PUBVET, Londrina, v. 4, n. 12, ed. 117, art. 792, 2010.

COUTO, M. P. V.; TOLEDO J., J. C. **Mielograma na rotina laboratorial para a clínica de cães**. PUBVET, v. 16, n. 04, a1079, abr. 2022. 1-15p.

COUTO, C. G. **Doenças rickettsiais**. In: Birchard, S. J.; Sherding, R. G. (Org.). Manual Saunders: Clínica de pequenos animais. São Paulo: Roca, 1998. p. 139-142.

COWGIL, L. **Grading of acute kidney injury**. In: International Renal Interest Society (IRIS). University of California, Davis, CA, 2016.

CRIVELLENTI, L. Z. **Nefrologia e urologia**. In: Casos De Rotina Em Medicina Veterinária De Pequenos Animais. 3. ed. São Paulo: MedVet, 2023. p. 616-649.

DANTAS, A. F. M.; KOMMERS, G. D. **Lesões extra-renais de uremia em 72 cães**. Ciência Rural, v. 27, n. 2, 1997, p. 301-306.

DELVES, P.; MARTIN, S. J.; BURTON, D. R.; ROITT, I. M. **Alergia e outras hipersensibilidades**. In: Fundamentos De Imunologia. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. cap. 15, p. 406-436.

DICKINSON, B. L. **Unraveling the immunopathogenesis of glomerular disease.** *Clinical Immunology*, v. 169, p. 89-97, 2016.

DINIZ, P. P. V. P.; AGUIAR, D. M. **Ehrlichiosis and anaplasmosis: an update.** *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 52, n. 6, p. 1225-1266, 2022.

DOMINGUES, R. S.; RODRIGUES, L. V. R.; BLANKENHEIM, T. M. **Análise clínica e hematológica em cães positivos para *Ehrlichia canis*.** 2021. 8 p. Trabalho de conclusão de curso – Universidade de Lagoa, Mirassol, 2021.

DUARTE, M. M.; SILVA, F. L.; SANTOS, P. V. G. R. **Hiperfosfatemia na insuficiência renal aguda: relato de caso.** *PUBVET*, v. 10, n. 7, p. 533-536, jul. 2016.

EURELL, J. A.; FRAPIER, B. L. **Histologia Veterinária de Dellmann.** 6. ed. São Paulo: Manole, 2012. 212-233 p.

FRUET, C. L. **Erliquiose em cães.** Trabalho de monografia (especialização em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais), Santa Maria, RS, 2005.

GALVÃO, A. L. B.; BORGES, J. C.; VIEIRA, M. C.; FERREIRA, G.; LÉGA, E.; PINTO, M. **Alterações clínicas e laboratoriais de cães e gatos com doença renal crônica: revisão da literatura.** *Nucleus Animalium*, v. 2, n. 1, p. 23-34, 2010.

GARCIA, D. A.; MARTINS, K. P.; CORTEZI, A. M.; GOMES, D. E.. **Erliquiose e Anaplasmosse canina: revisão de literatura.** *Revista Científica*, v. 1, n. 1, 2018.

GRAUER, G. F. **Canine glomerulonephritis: new thoughts on proteinuria and treatment.** *Journal of Small Animal Practice*, v. 46, n. 10, p. 469-478, 2005.

GRAUER, G. F. **Proteinuria: measurement and interpretation of proteinuria and albuminuria** (revised in 2022). Manhattan, Kansas, USA. In: International Renal Interest Society (IRIS), 2022.

GRANT, D. C.; FORRESTER, S. D. **Glomerulonephritis in Dogs and Cats: Glomerular Function, Pathophysiology, and Clinical Signs.** *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, v. 23, n. 8, p. 739-746, 2001.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica.** 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 303-358 p.

HARRUS, S.; WANER, T. **Diagnosis of canine monocytotropic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): an overview.** *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, v. 187, n. 3, p. 292-296, 2011a.

HARRUS, S.; WANER, T.; NEER, T. M. ***Ehrlichia canis* infection.** In: Greene, C. E. (Org.). *Infectious diseases of the dog and cat.* 4. ed. St. Louis: Elsevier, 2012. 227-256 p.

HARRUS, S.; WANER, T. **Canine monocytotropic ehrlichiosis: diagnosis and treatment.** *The Veterinary Journal*, v. 187, p. 292-296, 2011b.

HARRUS, S.; WANER, T.; BARK, H.; JONGEJAN, F.; CORNELISSEN, A. W. C. **A. Recent advances in determining the pathogenesis of canine monocytic ehrlichiosis.** *Journal of Clinical Microbiology*, v. 37, n. 9, 1999. 2745-2749 p.

HARRUS, S. K.; KENNY, M.; MIARA, L.; AIZENBERG, I.; WANER, T.; SHAW, 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, 2004.

HASEGAWA, M. Y. **Dinâmica da infecção experimental de cães por Ehrlichia canis: aspectos clínicos, laboratoriais e resposta imune humoral e celular.** 2005. Tese (Doutorado em Clínica Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

ISOLA, J. G. M. P.; CADIOLI, F. A.; NAKAGI, A. P.. **Erliquiose canina.** Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária, ano IX, n. 18, janeiro de 2012.

IDEXX. **Acuracidade do Teste SNAP 4Dx Plus.** In: SNAP 4Dx Plus Test. 2022.

IRIS. **Treatment recommendations for chronic kidney disease in cats.** International Renal Interest Society (IRIS), 2023a.

IRIS, Conselho. **Anúncio de alterações nas Diretrizes IRIS.** international Renal Interest Society (IRIS), 2023b.

KIKUCHI, E. S. C. **Glomerulopatias secundárias à ehrlichiose monocítica canina crônica.** 2015. 59 p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual “Júlio de Mesquita Filho”, SP. Botucatu, 2015.

KLEIN, B. G. **Cunningham: tratado de fisiologia veterinária.** 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. cap. 41-44.

KRAWCZAK, F. da S.; LABRUNA, M. B.; SANGIONI, L. A.; VOGEL, F. S.; SOARES, J. F.; LOPES, S. T. **Survey sorológico de Ehrlichia sp. entre cães na região central do Rio Grande do Sul.** Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 21, n. 4, p. 415-417, 2012.

LEITÃO, F.K. **Síndrome Nefrótica.** In: PetDocs, 2012.

LINARES, D. F. B. **Prevalência molecular de Ehrlichia canis em cães atendidos no Hospital de Clínicas Veterinária da UFPel.** 2023. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2023.

LITTMAN, M. P.; DAMINET, S.; GRAUER, G. F.; LEES, G. E.; VAN DONGEN, A. M. **Consensus recommendations for the diagnostic investigation of dogs with suspected glomerular disease.** Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 27, p. S19-S26, 2013

MADIGAN, M.; MARTINKO, J.; BENDER, K.; BUCKLEY, D.; STAHL, D. **Doenças Virais E Bacterianas Transmitidas Por Vetores E Pelo Solo** In: Microbiologia de Brock. 14. ed. Artmed, cap. 30, p. 891-892, 2016..

MANOEL, C. S. **Alterações clínicas, hematológicas e sorológicas de cães infectados por Ehrlichia canis.** 65 f. Dissertação (Mestrado em Clínica Veterinária) - Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, São Paulo, 2010.

MARQUES, D.; GOMES, D. E. **Erliquiose Canina.** Revista Científica Unilago, v. 1, n.1, 2020.

- MARQUES, S. M. T. **Glomerulonefrite na fasciolose bovina e bubalina**. 145 f. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2002.
- MEGID, J.; RIBEIRO, M. G.; PAES, A. C. **Doenças infecciosas: em animais de produção e de companhia**. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. p. 95-110.
- MENDONÇA, S. C. de; MUNDIM, A. V.; COSTA, A. S.; MORO, T. V. **Erliquiose canina: alterações hematológicas em cães domésticos naturalmente infectados**. Revista Biociências, Uberlândia, MG, v. 1, 2006
- MOREIRA, S. A. **Falência renal aguda em pequenos animais**. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2010.
- MOREIRA, S. M. ; BASTOS, C. V. ; ARAÚJO, R. B. ; SANTOS, M. ; PASSOS, L.M.F. . **Estudo retrospectivo (1998 a 2001) da erliquiose canina em Belo Horizonte**. Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia (Arq. Bras. Med. Vet. Zootec), v. 55, , 2003. 141-147 p.
- MYLONAKIS, M. E.; KOUTINAS, A. F.; BILLINIS, C.; et al. **Evaluation of the cytological diagnosis in the acute monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*) of the dog: a comparative study between five cytological methods**. Veterinary Microbiology, v. 91, n. 3-4, 2003. p. 197-204.
- MYLONAKIS, M. E.; THEODOROU, K. N. **Canine monocytic ehrlichiosis: an update on diagnosis and treatment**. Acta Veterinaria-Beograd, v. 67, n. 3, p. 299-317, 2017.
- MYLONAKIS, M. E.; HARRUS, S.; BREITSCHWERDT, E. B. **An update on the treatment of canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*)**. Veterinary Journal, v. 246, p. 45-53, 2019.
- MYLONAKIS, M. E. **Canine monocytic ehrlichiosis myelosuppressive (*Ehrlichia canis*): an update on pathogenesis, diagnosis, and treatment**. Israeli Journal of Veterinary Medicine, v. 65, n. 4, p. 129-134, Jan. 2010
- MYLONAKIS, M. E.; KOUTINAS, A. F.; BREITSCHWERDT, E. B.; HEGARTY, B. C.; BILLINIS, C. D.; LEONTIDES, L. S.; KONTOS, V. S. **Erliquiose canina crônica (*Ehrlichia canis*): um estudo retrospectivo de 19 casos naturais**. Journal of the American Animal Hospital Association, v. 40, n. 3, p. 174-184, 2004.
- NEER, T. M.; BREITSCHWERDT, E. B.; GREENE, R. T.; LAPPIN, M. R. **Consensus statement on ehrlichial disease of small animals from the Infectious Disease Study Group of the ACVIM**. Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 16, n. 3, p. 309-315, 2002.
- NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Doenças Infecciosas**. Fundamentos de medicina interna de pequenos animais. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 93, 3026-3060 p., 2015a.
- NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Glomerulopatia**. Fundamentos de medicina interna de pequenos animais. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap 43 1506-1530p., 2015b.
- OLIVEIRA, B. C. M. et al. **Detecção de *Ehrlichia canis* em tecidos de cães e**

carrapatos *Rhipicephalus sanguineus* em áreas endêmicas para erliquiose monocítica canina no Brasil. In: Simpósio De Pós-Graduação em Ciência Animal, 8., 2018, Araçatuba. Universidade Estadual Paulista, 2018. p.1-10.

PACHECO, J. F.; MORAES, D. V. **Glomerulonefrite imunomediada secundária em cadela após infecção natural por *Ehrlichia canis*.** Brazilian Journal of Development, Curitiba, v. 8, n. 5, p. 37911-37922, 2022.

PINTO, L. M. O. **Revisão/Atualização em Nefrologia Clínica.** Jornal Brasileiro de Nefrologia, v. 20, n. 2, p. 178-185, 1998.

POLZIN, D.J. **Insuficiência Renal Crônica** In: Ettinger, S.J.; Feldman, E.C. 230. Tratado de medicina Interna Veterinária, 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 231 2004, cap 169, p.1721-1725.

PRESSLER, B.; VADEN, S.; GERBER, B.; LANGSTON, C.; POLZIN, D. **Consensus guidelines for immunosuppressive treatment of dogs with glomerular disease absent a pathologic diagnosis.** Journal of Veterinary Internal Medicine, v. 27, supl. 1, p. S55-S59, 2013.

RAMOS, C. A. N. *et al.* **Comparação entre nPCR e diagnóstico direto na detecção de *Ehrlichia canis* e *Anaplasma platys* em cães.** Revista Brasileira de Medicina Veterinária, v. XX, n. YY, p. ZZ-ZZ, 2023.

REZNICHENKO, A.; KORSTANJE, R. **The Role of Platelet-Activating Factor in Mesangial Pathophysiology.** The American Journal of Pathology, v. 185, n. 4, p. 888-896, abr. 2015.

RIKIHISA, Y. **The tribe Ehrlichieae and ehrlichial diseases.** Clinical Microbiology Reviews, v. 4, n. 3, p. 286-308, jul. 1991.

RISTIC, M.; HUXSOLL, D. L.; WEISIGER, R. M.; HILDEBRANDT, P. K.; NYINDO, M. B. **Serological diagnosis of tropical canine pancytopenia by indirect immunofluorescence.** Infection and Immunity, v. 6, n. 3, p. 226-231, 1972.

ROMÃO, F. G; SOUZA, F. B.; THO, J. S.; SILVA, N. L. T.; ROSA, L. J.; CASTILHO, P. M. **Síndrome nefrótica em cães: revisão de literatura.** Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Medicina Veterinária) – Faculdades Integradas de Ourinhos, Ourinhos, 2023.

ROSA, D. B. de S.; VEADO, J. C. C.; TASSINI, L. E. de S.; DOS ANJOS, T. M.; LEMPEK, M. R. **Glomerulonefropatia em injúria renal aguda e doença renal crônica. Parte I – Caracterização.** Medvop: Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação, v. 12, n. 40, p. 1-637, 2014a.

ROSA, D. B. de S.; VEADO, J. C. C.; TASSINI, L. E. de S.; DOS ANJOS, T. M.; LEMPEK, M. R. **Glomerulonefropatia em injúria renal aguda e doença renal crônica - Parte II - Diagnóstico e tratamento.** Medvop: Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação, v. 13, n. 43, p. 70-79, 2015b.

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

- SAINZ, Á.; ROURA, X.; MIRÓ, G. et al. **Guideline for veterinarians on canine ehrlichiosis and anaplasmosis in Europe.** *Parasites & Vectors*, v. 8, p. 75, 2015
- SALGADO, P. P. C. A.; et al. **Fisiopatologia da nefropatia diabética.** *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 14, n. 3, p. 180-185, 2004.
- SAMUELSON, D. A. **Tratado de histologia veterinária.** 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. 359-383 p.
- SANCHES, C. D. de C. **Estudo histopatológico das lesões viscerais da erliquiose monocítica canina na fase crônica.** Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu, 2015.
- SANTARÉM, V. A.; AGUIAR, D. M. **Erliquiose Canina.** Doenças infecciosas em animais de produção e de companhia. Rio de Janeiro: Roca, 2016. 95-111 p.
- SARTORI, D. C.; CASTRO, R. C.; STEIN, A. L.; CINTRA, B. C.; IASUKAWATI, C. T.; LEMES, E. S.; BERTOLOTTI, M. G. **Hipersensibilidade do tipo II, III e IV.** Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2020. Aula 9.
- SEARCY, G. P. **Sistema hemopoético.** In: Patologia veterinária especial de Thomson. Porto Alegre: Artmed, 1998. 305-353 p.
- SEGEV, G. **Diferenciação entre lesão renal aguda e doença renal crônica.** Atualizado em 2022. International Renal Interest Society (IRIS). Escola de Medicina Veterinária Koret, Universidade Hebraica de Jerusalém, Israel, 2022.
- SEGEV, G.; COWGILL, L. D.; HEIENE, R.; LABATO, M. A.; POLZIN, D. J. **Consensus recommendations for immunosuppressive treatment of dogs with glomerular disease based on established pathology.** *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 27, n. 1, p. 1-11, 2013.
- SERAKIDES, R.; SILVA, J. F. Sistema Urinário. In: Santos, F. L.; Alessi, A. C. *Patologia Veterinária.* 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. 856 p.
- SILVA, G. S. **Estudo da proteinúria em cães com doença renal crônica.** Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2021.
- SILVA, I. P. M. **Erliquiose canina: revisão de literatura.** *Revista Científica de Medicina Veterinária*, ano XIII, n. 24, 2015.
- SILVA, V. L. D. D. **Avaliação das alterações hematológicas e dos aspectos citológicos e histopatológicos da medula óssea na erliquiose canina.** 2001. 102 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001.
- STOPIGLIA, Â. V.; MIGLIANO, M. **Etiopatogenia dos edemas - Observações experimentais sobre a formação de edema pela ligadura da veia cava caudal no cão.** *Revista da Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de São Paulo*, [S. l.], v. 7, n. 3, p. 669–706, 1966.
- SILVERTHORN, D. **Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada.** 7. ed. Porto

Alegre: Artmed, 2017. 589-615 p.

MONTEIRO, S. G. **Riquetsias**. In: Monteiro, S. G. Parasitologia na Medicina Veterinária. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. cap. 18, p. 172.

SKOTARCZAK, B. **Canine ehrlichiosis**. Ann Agric Environ Med, v. 10, n. 1, p. 137-141, 2003.

SORGETZ, F. F. **Abordagem nutricional na insuficiência renal crônica em cães e gatos: revisão bibliográfica**. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Porto Alegre, 2014.

TIZARD, I. R. **Imunologia Veterinária**. 9ª ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
PEREIRA MG. Epidemiologia, Teoria e Prática. cap. 30.

TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. **Princípios de Anatomia e Fisiologia**. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. 1362-1442 p.

TURRY-YAMAMOTO, G. R.; PORTINHO, C. P. **Sistema complemento: a ativação, regulação e deficiências congênitas e adquiridas**. Revista da Associação Médica Brasileira, São Paulo, v. 47, n. 1, 2001. p. 41-51.

UENO, T. E. H. *et al.* **Ehrlichia canis em cães atendidos em hospital veterinário de Botucatu, Estado de São Paulo, Brasil**. Bras. Parasitol. Vet., Jaboticabal, v. 18, n. 3, p. 57-61, 2009.

VADEN, S. L. **Glomerular disease**. Topics in Companion Animal Medicine, v. 26, n. 3, p. 128-134, 2011.

VADEN, S. L.; BROWN, C. A. **Glomerular Diseases** In: Bonaguara J.D., Twedt D. Kirks's current veterinary therapy XIV. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. 863p.

VEADO, J. C. C., CARVALHO, Y. M. **Abordagem Nutricional na Doença Renal Crônica**. In: Tratado de medicina interna de cães e gatos. 1 ed. Cap. 43. P 359 – 362. Rio de Janeiro: Roca, 2015.

VIEIRA, R. F. C.; BIONDO, A. W.; GUIMARÃES, A. M. S.; SANTOS, A. P. dos. **Ehrlichiosis in Brazil**. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, Jaboticabal, v. 20, n. 1, p. 1-12, jan.-mar. 2011.

WOODY, B. J.; HOSKINS, J. D. **Ehrlichial diseases of dogs**. Vet Clin North Am Small Anim Pract. [S.l.]: [s.n.], 1991. 24 p.