

<https://doi.org/10.31533/pubvet.v14n11a687.1-6>

Uso de eritropoietina recombinante humana em um cão com doença renal crônica: Relato de caso

Tainá Minuzzo^{1*}, Solimar Dutra da Silveira², Camila Francisca Batschke², Fernanda de Lima Correa¹, Paula Agostini¹

¹Médico Veterinário residente do Departamento de Clínica Médica de Pequenos Animais, Universidade Federal do Paraná, Palotina - PR, Brasil.

²Médico Veterinário residente do Departamento de Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais, Universidade Federal do Paraná, Palotina - PR, Brasil.

*Autor para correspondência: minuzzotaina@gmail.com

Resumo. Um achado hematológico comumente importante em pacientes veterinários com doença renal crônica (DRC) em estágios mais avançados é a anemia normocítica, normocrômica e não regenerativa, que acarreta inúmeros sinais clínicos, dentre eles: fraqueza muscular, letargia, anorexia e perda de peso. Sabe-se que vários fatores da DRC levam a anemia nos animais, dentre eles estão a baixa síntese do hormônio eritropoietina pelos rins, redução da meia vida das hemácias em consequência de um quadro urêmico e aumento do estresse oxidativo, deficiências nutricionais de substâncias envolvidas na eritropoiese (devido anorexia) e ulcerações de mucosas que levam a perda de sangue. O objetivo deste trabalho é relatar o caso de uma paciente canina, diagnosticada com doença renal crônica a qual apresentava um quadro de anemia normocítica, normocrômica e não regenerativa, onde optou-se pela instituição do tratamento com eritropoietina recombinante humana obtendo-se efeitos hematológicos benéficos, bem como melhora na qualidade de vida.

Palavras-chave: anemia, hemograma, nefropatia

Use of recombinant human erythropoietin in a dog with chronic kidney disease: case report

Abstract. An important common hematological finding in veterinary patients with chronic kidney disease (CKD) in more advanced cases is normocytic, normochromic and non-regenerative anemia, which causes numerous clinical signs, including muscle weakness, lethargy, anorexia and weight loss. Several factors of CKD are known to lead to anemia in animals, including low levels of erythropoietin hormone by washing, reduction of red blood cells as a result of a uremic condition and increased risk of oxidation, nutritional deficiencies from inappropriate use in erythropoiesis (due to anorexia) and mucosal ulcerations that lead to blood loss. The aim of this paper is to report the case of a canine patient diagnosed with chronic kidney disease presenting with normocytic, normochromic and non-regenerative anemia, in which treatment with recombinant human erythropoietin should be chosen, resulting in hematological effects as well as benefits how it improves the quality of life.

Keywords: anemia, blood count, nephropathy

Uso de eritropoietina humana recombinante en un perro con enfermedad renal crónica: informe de caso

Resumen. Un hallazgo hematológico comúnmente importante en pacientes veterinarios con enfermedad renal crónica (ERC) en etapas más avanzadas es la anemia normocítica,

normocrômica y no regenerativa, que causa numerosos signos clínicos, entre ellos: debilidad muscular, letargo, anorexia y pérdida de peso. Se sabe que varios factores de ERC conducen a la anemia en los animales, entre ellos la baja síntesis de la hormona eritropoyetina por los riñones, una reducción en la vida media de los glóbulos rojos como resultado de una condición urémica y un aumento del estrés oxidativo, deficiencias nutricionales de sustancias involucradas en eritropoyesis (debido a la anorexia) y ulceraciones mucosas que conducen a la pérdida de sangre. El objetivo de este trabajo es informar el caso de un paciente canino, diagnosticado con enfermedad renal crónica que presentó una imagen de anemia normocítica, normocrômica y no regenerativa, donde se decidió instituir el tratamiento con eritropoyetina recombinante humana, obteniendo efectos hematológicos beneficiosos, además de mejorar la calidad de vida.

Palabras clave: anemia, hemograma, nefropatía

Introdução

A doença renal crônica (DRC) é estabelecida quando há uma lesão renal por no mínimo três meses, independente da causa primária, levando às alterações estruturais renais irreversíveis e consequentemente um declínio progressivo da função renal, dificultando a manutenção das principais funções regulatórias, de síntese e excretórias. A retenção resultante de solutos nitrogenados, desarranjos do balanço hídrico, ácido-básico e eletrolítico, e falha na produção de hormônios constituem a síndrome urêmica, que ocorre comumente no estágio final da enfermidade onde é associada a uma alta taxa de fatalidade bem como alto custo financeiro de tratamento ([Brown et al., 1997](#); [McGrotty, 2008](#)).

O diagnóstico da doença renal crônica é realizado pela combinação do histórico clínico condizente, exame físico, exames de imagem, como radiografia simples (podendo ser observado rins em menores dimensões) e ultrassonografia (normalmente sendo identificadas as corticais renais difusamente hiperecóticas e com perda do limite corticomedular), biópsia renal e achados laboratoriais, como um quadro anêmico no hemograma. Na análise bioquímica renal pode haver um quadro de azotemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e/ou hipernatremia, já a urinálise pode revelar uma capacidade diminuída dos rins em concentrar a urina, baixa quantidade ou ausência de cilindrúria, além de comumente ser observado proteinúria, onde geralmente está associada à progressão da doença ([Brown et al., 1997](#); [Lees, 2004](#); [McGrotty, 2008](#)).

Uma das principais alterações que pacientes nefropatas apresentam é a anemia não regenerativa, que nessa situação ocorre em decorrência da alta concentração de toxinas urêmicas e alta concentração do hormônio paratireoideano que reduzem a meia vida das hemácias (hemólise), bem como a eritropoiese; diminuição de substâncias fundamentais na síntese de eritrócitos frente a um quadro de hipóxia (deficiência de eritropoietina) ou também em decorrência de distúrbios nutricionais devido ao quadro de anorexia/hiporexia que alguns pacientes apresentam perdas sanguíneas e anomalias plaquetárias, também são causas de anemia ([Barber, 2003](#); [Barros et al., 2011](#); [Cowgill, 1992](#); [King et al., 1992](#); [Lopes et al., 2007](#); [Thrall, 2015](#)).

O quadro de anemia não regenerativa tem como problemática a manifestação dos sinais clínicos que interferem na qualidade de vida do paciente, onde comumente os mesmos podem se encontrar letárgicos, anoréxicos e com escore corporal abaixo do adequado. Há também evidências que indicam que a anemia está associada a progressão da doença renal crônica, tendo em vista que há uma redução no fluxo sanguíneo e aporte de oxigênio renal, que acabam aumentando o estresse oxidativo levando a uma fibrose do órgão ([Bartges, 2012](#); [Rubin, 1997](#)).

Sabendo disso, se faz tão importante a implementação de um tratamento que vise atenuar o quadro de anemia. Uma das opções disponíveis comercialmente é a eritropoietina recombinante humana, a qual apresenta riscos de efeitos adversos, tais como hipertensão sistêmica, convulsão, hipercalemia e produção de anticorpos antieritropoietina, entretanto, em pacientes com DRC grave, seu efeito benéfico acaba sobrepondo às desvantagens. Comumente um paciente apresenta uma boa resposta à administração de eritropoietina quando há o aumento do hematócrito, melhora no apetite, ganho de peso e melhora no bem-estar ([Barber, 2003](#); [Bartges, 2012](#); [Rubin, 1997](#)).

O objetivo deste trabalho é relatar o caso de uma paciente canina, diagnosticada com doença renal crônica, a qual apresentava um quadro de anemia normocítica, normocrômica e não regenerativa, onde optou-se pela instituição do tratamento com eritropoietina recombinante humana obtendo-se efeitos hematológicos benéficos, bem como melhora na qualidade de vida.

Relato de caso

Foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná – Setor Palotina, no setor de clínica médica de pequenos animais, um paciente da espécie canina, fêmea, sem raça definida, com cinco anos de idade, pesando 4,5 kg. Durante a anamnese, foi relatado que o animal apresentava polidipsia há um ano, apetite caprichoso há três meses e emagrecimento progressivo, além de dois episódios de êmese no dia da consulta.

Ao exame físico foi observado que o paciente se apresentava abaixo do peso (Escore de Condição Corporal 3/9), alerta, desidratação de 7%, linfonodos não reativos, mucosas pálidas, tempo de preenchimento capilar de dois segundos, ausculta cardíaca sem anormalidades com frequência de 160 batimentos por minuto (bpm), pulso regular, ausculta pulmonar sem alterações com frequência de 30 movimentos por minutos (mpm), temperatura retal de 38°C e dor à palpação abdominal. Diante das anormalidades relatadas e alterações constatadas no exame físico, a paciente foi submetida a exames complementares, sendo eles: hemograma, contagem de reticulócitos, perfil bioquímico renal (uréia, creatinina, sódio, potássio, fósforo e cálcio) e hepático (alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, albumina e proteínas totais), ultrassonografia abdominal, urinálise e relação proteína-creatinina urinária (UPC), além de aferição da pressão arterial sistólica (PAS).

No hemograma foi constatado um quadro de anemia normocítica e normocrômica (hematócrito em 7%), trombocitopenia (54mil/ μ L), os reticulócitos corrigidos foram mensurados e indicaram anemia não regenerativa. Os exames bioquímicos indicaram uma azotemia considerável (ureia 276mg/dL e creatinina 3,6mg/dL), hipoalbuminemia (1,8g/dL) e hiperfosfatemia (12,97mg/dL), estando os demais metabólitos analisados dentro da normalidade. A urinálise indicou isostenúria (1,012) e a razão proteína creatinina urinária aumentada (13). Na ultrassonografia foi observado aumento de ecogenicidade cortical em ambos os rins e perda da relação corticomedular (cortical espessada bilateralmente), com discreta linha ecogênica entre a região cortical e medular. Devido ao quadro de trombocitopenia associado à anemia, foi realizado o teste rápido para erliquiose (Erlichiose Ac Test /Alere), obtendo-se resultado positivo. Em mesma data, a PAS foi mensurada por meio de doppler vascular, obtendo o valor de 210mmHg.

Assim, se instituiu o tratamento com doxiciclina (5mg/kg, BID, VO) e dipropionato de imidocarb (5mg/kg, SC) para erliquiose e também, com benazepril (0,5mg/kg, BID, VO) para tratar a hipertensão. Ademais, devido ao quadro de anemia total intensa, se fez necessário a transfusão sanguínea na tentativa de estabilizar a paciente, além da administração de vermífugos (Vetmax Plus®, Vetnil, Louveira-SP; 0,5ml/kg, VO) e suplementação com complexo vitamínico-mineral a fim de fornecer substâncias importantes no metabolismo e formação das células sanguíneas (Hemolitangold®, Vetnil, França; 0,1mg/kg, BID, VO). A PAS da paciente, estabilizou-se entre 120-140mmHg após sete dias de tratamento com inibidor da enzima conversora da angiotensina (iECA), e manteve-se nesse parâmetro ao longo de todo o tratamento.

Dois dias após a transfusão sanguínea foi realizado novo hemograma da paciente, onde demonstrou a persistência da anemia normocítica e normocrômica, entretanto, apresentou leve aumento do hematócrito (18%) e resolveu-se a trombocitopenia. Quatro dias após a transfusão sanguínea, o hematócrito voltou a cair (16%) indicando-se então, a realização de mielograma. Como resultado, observou-se hipoplasia eritróide e por essa razão iniciou-se o tratamento com eritropoietina recombinante humana. A mesma foi administrada na dose de 100UI/kg pela via subcutânea, três vezes na semana até que se obtivesse um hematócrito de 38% ([Tabela 1](#) - T0 Indução). Após, foi reduzida a aplicação do fármaco para duas vezes por semana estimando-se a manutenção do hematócrito maior que 38%, com menor frequência de administração ([Tabela 1](#) - T1 Manutenção). Manteve-se essa frequência durante todo o período de tratamento.

A paciente recebeu eritropoietina semanalmente, sendo as administrações acompanhadas de hematócritos seriados quando realizadas em ambiente hospitalar, enquanto as demais aplicações em clínica externa foram sem acompanhamento hematológico. Após 24 dias do início da dose de manutenção, a paciente retornou ao atendimento com queixa de letargia, anorexia, hematoquezia e episódios de hematêmese. No exame físico foram observadas as seguintes alterações: desidratação 8%, hipertermia (39,5 °C), área de necrose extensa na ponta da língua e dor a palpação abdominal. Após internação realizaram-se exames laboratoriais, sendo constatado no hemograma queda do hematócrito (41%) em relação ao exame anterior e no perfil bioquímico, azotemia (ureia 368 mg/dL e creatinina 4,6 mg/dL) e hiperfosfatemia intensa (30mg/dL). Foi realizado também ultrassonografia abdominal, onde observou-se dilatação de pelve renal bilateralmente sugerindo um quadro de pielonefrite.

Tabela 1. Resultados dos hematócritos ao longo do tratamento com eritropoietina recombinante.

Dia	1°	5°	11°	1°	18°	24°
Eritropoietina	T0	T0	T0	T1	T1	T1
Hematócrito (%)	16	21	23	39	46	41

T0 – Dose de indução. T1 – Dose de manutenção.

Tendo em vista a solicitação do tutor e a não disponibilidade da realização de hemodiálise, tentou-se o tratamento pela instituição de antibioticoterapia, manutenção das medidas paliativas para as complicações decorrentes da doença renal e cuidados críticos. A paciente foi a óbito três dias após sua internação, em decorrência de injúria renal aguda, devido à agudização da doença renal crônica ocasionada pela pielonefrite.

Resultados e discussão

Anemia arregenerativa é uma alteração hematológica multifatorial, sendo consequência da falha na eritropoiese. A produção de eritrócitos pode ser prejudicada por um distúrbio intrínseco da medula óssea como mielofibrose, mielodisplasia, distúrbios mieloproliferativos ou induzidos por distúrbios extrínsecos. Entre esses, incluem-se doença renal crônica, algumas doenças endócrinas, doenças inflamatórias, agentes infecciosos, como *Ehrlichia sp.*, destruição imunomediada de precursores de eritrócitos e lesão induzida por medicamentos ou substâncias químicas ([Lopes et al., 2007](#); [Thrall, 2015](#)).

Havendo anemia arregenerativa na paciente com DRC e diagnóstico de erliquiose, o protocolo de tratamento inicial instituído foi com vermífugo, suplementos com nutrientes que estimulam a síntese de células vermelhas e a administração de doxiciclina juntamente com o dipropionato de imidocarb. No entanto, não houve melhora significativa da contagem eritrocitária bem como dos valores de reticulócitos (0,07%) após a instituição do primeiro protocolo de tratamento.

A hipoplasia eritróide observada pelo mielograma condiz com a falha na eritropoiese. Apesar de não dosada a eritropoietina sérica, na DRC, além de alteração funcional no metabolismo do ferro ocorre deficiência quantitativa de eritropoietina (decorrência a diminuição da massa renal) e a resistência ao hormônio devido às altas taxas de hepcidina ([Barros et al., 2011](#)). Vários fatores favorecem o aparecimento da anemia, sendo o principal a diminuição da síntese de eritropoietina pelos rins ([Rubin, 1997](#); [Torres et al., 2017](#)). Aliado a isso, ocorre diminuição da meia vida eritrocitária por ação das toxinas urêmica ([Barber, 2003](#); [Bartges, 2012](#); [King et al., 1992](#)), bem como um desbalanço nutricional que acarreta em baixos níveis de nutrientes necessários para eritropoiese em decorrência de anorexia/hiporexia que alguns pacientes apresentam ([Bartges, 2012](#)). Cães com DRC revelam no mielograma uma hipoplasia da série eritrocítica. A paciente em questão apresentou uma razão mioide: eritróide em 0,40 (0,75-2,53), evidenciando uma hipoplasia eritróide ([Jain & Jain, 1993](#); [Thrall, 2015](#)). Ademais, excluiu-se a erliquiose crônica como causa da anemia arregenerativa, uma vez que cursa com aplasia e pancitopenia. Usualmente não é responsiva ao tratamento visto a destruição das células precursoras ([Brazzell & Weiss, 2006](#); [Moraes & Takahira, 2010](#); [Parashar et al., 2016](#)).

Em decorrência dos vários efeitos colaterais e do alto custo, a eritropoietina recombinante humana deve ser reservada para animais com anemia severa (hematócrito menor que 20%). Deve ser utilizado na dose de 50 a 100UI/kg, pela via subcutânea, três vezes por semana, até que o hematócrito atinja um valor adequado (38 a 48% em cães). Depois disso, o indicado é que ocorra a redução da frequência de

aplicação de duas a uma vez por semana (Barber, 2003; Bartges, 2012; Rubin, 1997; Waki et al., 2010). No caso relatado, foi instituído o tratamento com eritropoietina na dose de 100UI/kg quando a paciente apresentou um hematócrito de 16%, com isso, foram realizadas três aplicações semanais até que se obtivesse um hematócrito de 30%, posteriormente espaçando-se as aplicações para duas vezes na semana. Esse protocolo mostrou-se satisfatório na manutenção dos valores eritrocitário e não promoveu efeitos colaterais durante todo o acompanhamento da paciente. A suplementação com ferro também se mostrou satisfatório, uma vez que não se observou discromia ou hipocromia de células após o início da suplementação de eritropoietina (Rubin, 1997).

Efeitos colaterais que podem ser observados com a administração de eritropoietina são hipertensão, convulsões, depleção de ferro, reações no sítio de injeção, anorexia, febre, dores articulares e também, formação de anticorpos antieritropoietina que resulta em uma anemia severa (Barber, 2003; Bartges, 2012; Rubin, 1997; Viana, 2014). Durante as aferições iniciais da PAS anteriores ao tratamento a paciente apresentava-se hipertensa (210 mmHg) como consequência da DRC. Por essa razão, se instituiu um protocolo terapêutico com benazepril (fármaco inibidor da enzima conversora de angiotensina), onde se obteve bons resultados após um período de sete dias (140mmHg). Durante todo o tratamento com eritropoietina a PAS foi monitorada e manteve-se entre 120mmHg – 140mmHg. Não foi observado nesse caso nenhum dos efeitos colaterais previstos para o fármaco. Já em relação ao apetite, a tutora relatou que houve uma melhora significativa ao comparar com o quadro da paciente antes das aplicações do hormônio. Sabe-se que tanto o apetite quanto os valores de hematócrito são indicadores de resposta à administração da eritropoietina, tendo em vista ao quadro da paciente, podemos afirmar que a mesma teve uma boa resposta a aplicação (Rubin, 1997).

Os valores hematológicos mantiveram-se dentro do intervalo de referência durante o tratamento, porém houve uma leve queda no 24º dia. Nessa data, diagnosticou-se por meio de ultrassonografia e urinálise, um quadro de pielonefrite concomitantemente a hiperfosfatemia acentuada, aumento da azotemia, hematoquesia e hematêmese. Alterações essas compatíveis com agudização da DRC e que justificam a redução do hematócrito, apesar do efeito hematopoiético da eritropoietina e regeneração celular (Bartges, 2012). Nos pacientes doentes renais crônicos, uma das causas de anemia concentra-se na redução da meia vida eritrocitária pela ação das toxinas urêmicas, principalmente fósforo e paratormônio. Ademais, a efeito dessas toxinas ocorre disfunção plaquetária e perda insidiosa e progressiva de sangue pelo trato gastrointestinal (Barber, 2003; Bartges, 2012; González-Castillo & Sanmiguel-Plazas, 2018; McGrotty, 2008).

O uso de eritropoietina é indicado *ad eternum*, uma vez que a produção renal é insuficiente ou nula nos doentes renais crônicos. No entanto, sabe-se que o uso de eritropoietina recombinante humana apresenta um risco de 20 a 70% de formação de anticorpos antieritropoietina após 30 a 60 dias do início da terapia (Bartges, 2012). Apesar do período de administração na paciente do presente relato ter sido 24 dias e o quadro urêmico estar associado à redução do hematócrito, trombocitopenias leves podem ser evidências presuntivas da formação de anticorpos anti EPO. Alternativamente, o uso de eritropoietina canina é uma opção terapêutica com alta segurança por não induzir a formação de anticorpos antieritropoietina, no entanto, não está disponível comercialmente no Brasil. A utilização da eritropoietina canina não se mostrou eficaz na restauração da produção de eritrócitos após aplasia induzida pela rhEPO (Randolph et al., 2004).

Conclusão

Frente ao relato, pode-se afirmar que a administração de eritropoietina recombinante humana foi benéfica no tratamento de um paciente com doença renal crônica em estágio avançado. Entretanto, vista a característica progressiva da doença, as demais alterações decorrentes do insuficiente controle urêmico concorrem para a refratariedade ao tratamento da anemia.

Referências bibliográficas

- Barber, P. (2003). Diagnosis and management of chronic renal failure in the cat. *In Practice*, 25(6), 306–313. DOI: <https://doi.org/10.1136/inpract.25.6.306>
- Barros, F., Neto, R., Vaz, R., & Pestana, M. (2011). Anemia in Chronic Kidney Disease: from facts to

- clinical practice. *Acta Médica Portuguesa*, 24, 869–874.
- Bartges, J. W. (2012). Chronic kidney disease in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 42(4), 669–692.
- Brazzell, J. L., & Weiss, D. J. (2006). A retrospective study of aplastic pancytopenia in the dog: 9 cases (1996–2003). *Veterinary Clinical Pathology*, 35(4), 413–417. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1939-165x.2006.tb00157.x>
- Brown, S. A., Crowell, W. A., Brown, C. A., Barsanti, J. A., & Finco, D. R. (1997). Pathophysiology and management of progressive renal disease. *The Veterinary Journal*, 154(2), 93–109. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1090-0233\(97\)80048-2](https://doi.org/10.1016/s1090-0233(97)80048-2)
- Cowgill, L. D. (1992). Pathophysiology and management of anemia in chronic progressive renal failure. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)*, 7(3), 175–182.
- González-Castillo, L. F., & Sanmiguel-Plazas, R. A. (2018). Acercamiento a la enfermedad renal crónica en caninos y felinos geriátricos. *Ciencia y Agricultura*, 15(2), 71–81. DOI: <https://doi.org/10.19053/01228420.v15.n2.2018.8397>
- Jain, N. C., & Jain, A. H. (1993). *Essentials of Veterinary Hematology* (1st ed.). Wiley-Blackwell.
- King, L. G., Giger, U., Diserens, D., & Nagode, L. A. (1992). Anemia of chronic renal failure in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 6(5), 264–270. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1992.tb00350.x>
- Lees, G. E. (2004). Early diagnosis of renal disease and renal failure. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 34(4), 867–885.
- Lopes, S. T. A., Biondo, A. W., & Santos, A. P. (2007). *Manual de patologia clínica veterinária* (Vol. 1). Universidade Federal de Santa Maria.
- McGrotty, Y. (2008). Diagnosis and management of chronic kidney disease in dogs and cats. *In Practice*, 30(9), 502–507.
- Moraes, L. F., & Takahira, R. K. (2010). Aplasia medular em cães. *Revista de Ciências Agroveterinárias*, 9(1), 99–108.
- Parashar, R., Sudan, V., Jaiswal, A. K., Srivastava, A., & Shanker, D. (2016). Evaluation of clinical, biochemical and haematological markers in natural infection of canine monocytic ehrlichiosis. *Journal of Parasitic Diseases*, 40(4), 1351–1354. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12639-015-0688-7>
- Randolph, J. F., Scarlett, J., Stokol, T., & MacLeod, J. N. (2004). Clinical efficacy and safety of recombinant canine erythropoietin in dogs with anemia of chronic renal failure and dogs with recombinant human erythropoietin-induced red cell aplasia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(1), 81–91. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2004.tb00139.x>
- Rubin, S. I. (1997). Chronic renal failure and its management and nephrolithiasis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 27(6), 1331–1354. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(97\)50129-x](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(97)50129-x)
- Thrall, M. A. (2015). Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária. In 2. ed. Editora Roca.
- Torres, M. M., Cruz, F. A. C. S., Silva, É. P., Poletto, D., Cayuela, M. A. A., Mendonça, A. J., Almeida, A. B. P. F., & Sousa, V. R. F. (2017). Relation between anaemia and bone marrow features and serum erythropoietin in dogs with chronic kidney disease. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 37(6), 598–602. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0100-736x2017000600011>
- Viana, F. A. B. (2014). Guia terapêutico veterinário. In *Lagoa Santa*.
- Waki, M. F., Ribas Martorelli, C., Erdmann Mosko, P., & Kogika, M. M. (2010). Classificação em estágios da doença renal crônica em cães e gatos: abordagem clínica, laboratorial e terapêutica. *Ciência Rural*, 40(10), 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0103-84782010005000168>

Recebido: 22 de maio, 2020

Aprovado: 7 de julho, 2020.

Disponível online: 23 outubro, 2020.

Licenciamento: Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados