

UFRRJ
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA -
PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS

TESE

APLICAÇÃO DA DENSITOMETRIA ÓPTICA RADIOGRÁFICA NA
ANÁLISE DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM CÃES COM
DOENÇA RENAL CRÔNICA

Cecília Azevedo Dias Lopes

2025



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA -
PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS**

**APLICAÇÃO DA DENSITOMETRIA ÓPTICA RADIOGRÁFICA NA
ANÁLISE DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM CÃES COM
DOENÇA RENAL CRÔNICA**

CECÍLIA AZEVEDO DIAS LOPES

Sob Orientação da Professora

Cristiane Divan Baldani

e Coorientação do Professor

Cristiano Chaves Pessoa da Veiga

Tese submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor** em Medicina Veterinária, Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária – Área de Concentração em Ciências Clínicas

Seropédica, RJ
Dezembro de 2025

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

L542a

Lopes, Cecília Azevedo Dias , 1981-
Aplicação da densitometria óptica radiográfica na
análise da densidade mineral óssea em cães com doença
renal crônica / Cecília Azevedo Dias Lopes. -
Seropédica, 2025.
43 f.

Orientadora: Cristiane Divan Baldani.
Coorientador: Cristiano Chaves Pessoa da Veiga.
Tese (Doutorado). -- Universidade Federal Rural do
Rio de Janeiro, Pós-Graduação em Medicina Veterinária
- Patologia e Ciências Clínicas, 2025.

1. Biomarcadores de remodelação óssea. 2. Distúrbio
mineral e ósseo. 3. Fração óssea da fosfatase
alcalina. 4. Hiperparatireoidismo secundário renal. I.
Baldani, Cristiane Divan, 1978-, orient. II. Veiga,
Cristiano Chaves Pessoa da , 1977-, coorient. III
Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.
Pós-Graduação em Medicina Veterinária - Patologia e
Ciências Clínicas. IV. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA – PATOLOGIA E
CIÊNCIAS CLÍNICAS

CECÍLIA AZEVEDO DIAS LOPES

Tese submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Doutor em Medicina Veterinária**, no Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária - Patologia e Ciências Clínicas

TESE APROVADA EM 03/12/2025

CRISTIANE DIVAN BALDANI Dra. UFRRJ
(orientadora)

ALEXANDRE JOSE RODRIGUES BENDAS Dr. UFRRJ

BRUNO RICARDO SOARES ALBERIGI DA SILVA Dr. UFRRJ

LEONARDO LARA E LANNA Dr. UFJF

MARIA CRISTINA NOBRE E CASTRO Dra. UFF



TERMO Nº 1160/2025 - PPGMV (12.28.01.00.00.00.51)

(Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO)

(Assinado digitalmente em 09/12/2025 10:54)

ALEXANDRE JOSE RODRIGUES BENDAS

PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR

DeptMCV (12.28.01.00.00.00.53)

Matricula: ###200#0

(Assinado digitalmente em 08/12/2025 14:47)

BRUNO RICARDO SOARES ALBERIGI DA SILVA

PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR

DeptMCV (12.28.01.00.00.00.53)

Matricula: ###518#7

(Assinado digitalmente em 11/12/2025 10:03)

CRISTIANE DIVAN BALDANI

PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR

DeptMCV (12.28.01.00.00.00.53)

Matricula: ###724#0

(Assinado digitalmente em 09/12/2025 13:56)

LEONARDO LARA E LANNA

ASSINANTE EXTERNO

CPF: ###.###.356-##

(Assinado digitalmente em 09/12/2025 07:52)

MARIA CRISTINA NOBRE E CASTRO

ASSINANTE EXTERNO

CPF: ###.###.077-##

Visualize o documento original em <https://sipac.ufrrj.br/documentos/> informando seu número: 1160, ano: 2025, tipo: **TERMO**, data de emissão: 08/12/2025 e o código de verificação: 147fdb7463

DEDICATÓRIA

Dedico toda minha jornada à São Francisco de Assis, que sempre esteve de mãos dadas comigo. Vejo seus passos ao lado dos meus quando caminho na areia. Nos momentos bons em que pude alegrar meu coração por ter feito diferença para os pacientes e também nos momentos difíceis, de incertezas e medos, sempre me amparando.

Dedico essa tese também ao meu pai (*in memoriam*). De quem com certeza herdei o amor pelos animais e mais que isso, o desejo de cuidar e amenizar seus sofrimentos. De quem aprendi os valores de ser íntegro e correto, sempre disponível a ajudar ao próximo - *Homo sapiens* ou não. Obrigada por sempre respeitar e apoiar a minha escolha, porque sempre foi mais que uma escolha, sempre fez parte de quem sou.

Por último dedico à minha mãe e ao meu marido. Obrigada pelo apoio incondicional a esse projeto. Sem vocês a jornada seria bem mais árdua. Dedico também aos meus filhos – quero ser exemplo para vocês, desenvolvendo projetos profissionais, mas sem perder a convivência e a ternura, jamais.

AGRADECIMENTOS

Para fazer ciência, impossível fazer sozinho. O fazer ciência nos põe frente a frente das nossas limitações e necessidade de parceria e respeito ao próximo. Valores tão fora de moda nos dias atuais.

São tantos os agradecimentos a fazer, que fico com medo de faltar algum. Por isso agradeço de forma não nominal a toda família UFRRJ. A você que esteve comigo no ambiente profissional, ligado diretamente ou não a esse projeto, agradeço do fundo do meu coração. Pode ter me ajudado com alguma ideia, orientação ou correção, com alguma análise, com algum conselho, pode ter me ajudado a tocar a louca rotina do Hospital Veterinário, pode ter me ajudado com uma conversa, com um momento de descontração ou com uma risada.

Não posso deixar de expressar minha profunda gratidão aos meus orientadores. Obrigada por me permitirem desenvolver este projeto dentro da nefrologia, uma área pela qual nutro imenso amor e dedicação. Sou extremamente grata por todo o apoio, incentivo e confiança ao longo dessa jornada. É uma honra e um privilégio poder aprender e trabalhar ao lado de vocês.

Essa jornada também não teria sido possível sem o Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária (PPGMV/UFRRJ), cujo apoio institucional e financeiro foi essencial para a realização desta pesquisa.

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

**OBRIGADA, SUA JORNADA É IMPORTANTE, TEM MUITO VALOR.
EM ALGUM MOMENTO A SUA JORNADA TOCOU E AJUDOU A MINHA
JORNADA TAMBÉM!**

BIOGRAFIA

Me chamo Cecília Azevedo Dias Lopes, nascida na cidade de Brasília, filha de João Carlos Pinheiro Dias e Maria Isabel Azevedo Dias. Minha paixão pelos animais e o desejo de cuidar deles vêm desde a infância. Isso fez com que desde jovem já tivesse decidido que cursaria a graduação em medicina veterinária.

Ao terminar o ensino médio, iniciei, em 1999, a graduação em medicina veterinária na Universidade de Brasília (UnB – 1999-2003).

Durante a graduação, fui monitora de farmacologia veterinária. Pude participar do preparo de aulas práticas e acompanhar a rotina dos professores e auxiliá-los. A parceria resultou na oportunidade de continuidade dos trabalhos por mais três anos, em um projeto de extensão denominado “Sala virtual - Gincana Farmacológica”: uma espécie de competição virtual entre os alunos, com simulações e perguntas auxiliando na consolidação do conteúdo. Paralelamente, sempre procurei fazer estágios no tempo livre e assim ter o máximo de contato possível na clínica de pequenos animais. Pude realizar estágios no Hospital Veterinário da UnB, em clínicas privadas e também em outras instituições de ensino, como UNESP Botucatu e UFMG. O convívio com professores como Dr. Ricardo Titze e Dra. Christine Souza Martins foi extremamente valioso tanto tecnicamente quanto pessoalmente. Considero-os exemplos de ética e amor à profissão.

No ano de 2005, participei do processo seletivo para a primeira turma de residência em clínica médica de pequenos animais na UnB. Os dois anos de residência foram extremamente enriquecedores: houve grande demanda de atendimentos, casuística numerosa e variada, além da oportunidade de realizar diversos procedimentos clínicos. A oportunidade de trabalhar sob supervisão de professores altamente qualificados e com colegas extremamente capacitados certamente contribuiu ainda mais para a minha formação profissional, permitindo uma constante troca de conhecimentos e experiências. Esse período também me proporcionou maior contato com a ciência, por meio da leitura de artigos científicos, redação de relatos de casos e participação em congressos. Agradeço imensamente aos Profs. Christine Souza Martins e Richard da Rocha Filgueiras, às médicas veterinárias do HV Giovana Adorni Mazotti, Dharana Guedes Mendonça e Lires Rejane de Moura, e aos colegas de residência Mário Falcão, Carolina Rodarte e Fernanda Firmino por esses anos de intenso trabalho e aprendizagem.

Logo ao término da residência em 2007, fui selecionada para o mestrado em Saúde Animal na Universidade de Brasília, sob orientação do Dr. Márcio Botelho de Castro, tendo como tema: “Alterações clínico-laboratoriais e histopatológicas renais em cães com leishmaniose visceral naturalmente infectados no Distrito Federal” (2007-2008). Neste momento pude aprofundar e consolidar minha formação como cientista. Agradeço imensamente ao Prof. Márcio Botelho, por ter me ensinado sobre pesquisa e escrita científica, certamente aprendi com um dos melhores.

Apesar de ter direito à bolsa, em consonância com o meu orientador, optei por dispensá-la e, paralelamente ao mestrado, trabalhei como médica veterinária do Projeto Cão Guia de Cegos, sendo responsável por todo o manejo clínico e sanitário do canil e dos cães guias. Essa experiência foi importante para consolidar minha independência financeira e ampliar minha vivência prática na área.

Buscando ampliar os horizontes na área de nefrologia e, diante da ausência de cursos específicos na medicina veterinária, em 2008 realizei um estágio no Serviço de Nefrologia e Hemodiálise do Hospital Universitário de Brasília, centro de referência em nefrologia humana. Essa vivência foi fundamental para aprimorar meus conhecimentos e estabelecer as bases de uma futura especialização na área.

Durante o mestrado, fui convidada a ministrar palestras em simpósios de medicina veterinária e a participar de bancas de trabalhos de conclusão de curso de graduação na

Universidade de Brasília e na Faculdade da Terra de Brasília. Essas experiências contribuíram significativamente para o desenvolvimento das minhas habilidades de comunicação.

No ano de 2009, trabalhei novamente na prática privada no Centro de Especialidades Veterinárias e paralelamente direcionei esforços para a preparação para concurso público em medicina veterinária.

Em 2010 fui nomeada no concurso público para médico veterinário da Secretaria de Agricultura e Pecuária do DF, desenvolvendo atividades de defesa sanitária animal.

No ano subsequente, fui nomeada como técnica em educação: medicina veterinária na Universidade de Brasília. Tive a grande satisfação de ser aprovada em primeiro lugar nesse concurso e de ter sido a única nomeada. Ao tomar posse, assumi uma função de grande responsabilidade na instituição: a responsabilidade técnica pelo Centro de Primatologia da Universidade de Brasília (CP/UnB). Tive a oportunidade de estar à frente do CP/UnB de 2011 a 2018.

O Centro de Primatologia da Universidade de Brasília é um criadouro científico com plantel de aproximadamente 70 primatas neotropicais. Minhas atribuições incluíam a gestão de compras e manutenção do CP, o manejo reprodutivo, nutricional, sanitário e os cuidados clínicos com os animais. Além disso, era a veterinária responsável por experimentos, principalmente nas áreas neuroendócrinas, realizando contenções, coletas e administrações necessárias para esses estudos. Paralelamente, busquei ativamente desenvolver projetos científicos com enfoque em saúde aplicada à primatologia. Essas parcerias resultaram em coautoria de publicações em periódicos, bem como em autoria e coautoria de trabalhos e resumos apresentados em diversos congressos nacionais e internacionais.

Durante esses anos, também fui membro titular da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade de Brasília. Como em toda a minha trajetória profissional, os estudos permaneceram presentes também nessa etapa, por meio da busca constante por aperfeiçoamento teórico e prático na nova área de atuação, com participação em treinamentos, seminários e congressos. Fui convidada a palestrar em cursos e mesas-redondas. Considero esse período um marco de grande resiliência e aperfeiçoamento profissional, pois me permitiu adquirir conhecimento técnico em uma nova área da medicina veterinária, desenvolver competências em gestão, compras e processos no serviço público, atuar em colaboração com diversos professores e discentes de graduação e pós-graduação, além de desenvolver e publicar experimentos científicos.

Por esse período, sou imensamente grata aos Profs. Maria Clotilde Tavares (UnB), Marília Barros (UnB), Ricardo Almeida (UnB) e André Santos (UFRJ), aos médicos veterinários Antonizete do Reis, Bruno Dallago, Lucas Cardoso e Luana Paes por esses anos de confiança, intenso trabalho, aprendizagem e pesquisa. Um agradecimento especial ao colega que nos deixou muito cedo e que, apesar de não ter formação formal, muito me ensinou sobre a vida, sem nada falar, apenas sendo exemplo, Geinaldo Vieira.

Em 2018, por minha solicitação e com o aceite da instituição, fui redistribuída para a Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ). A motivação para o pedido foi unicamente de caráter pessoal e familiar. Apesar de apreciar profundamente o trabalho realizado na UnB, vim com grande alegria para atuar em uma instituição de tamanha tradição e reconhecimento técnico na área de medicina veterinária, além de poder retomar o atendimento clínico de cães e gatos — uma paixão e fonte de enorme satisfação pessoal. Desde minha chegada, assumi o setor de clínica médica do Hospital Veterinário (HV) e, aos poucos, novas atribuições foram surgindo, como a orientação de estágios supervisionados, preceptoria e tutoria no programa de residência em clínica médica, revisão de trabalhos de conclusão de curso, participação em processos seletivos da residência veterinária e atuação no núcleo gestor do HV.

Os anos compreendidos entre 2017 e 2020 foram de menor produção no campo científico, o que atribuo principalmente a três fatores. O primeiro refere-se à mudança de instituição: a adaptação a novas atribuições, à compreensão do funcionamento administrativo e à necessidade de construir uma nova rede de trabalho e parcerias. O segundo diz respeito a motivos de ordem pessoal e familiar, pois nesse período tive duas licenças-maternidade. O terceiro está relacionado exclusivamente ao ano de 2020, marcado pela pandemia, que levou ao fechamento temporário do Hospital Veterinário e exigiu diversas mudanças e adaptações.

Em 2021, no período pós-pandemia, retomei diversos objetivos profissionais e a busca contínua pelo aprimoramento técnico e científico. Em 2022, concluí o curso de especialização *lato sensu* em Nefrologia Veterinária pela Anclivepa/SP, tendo o privilégio de ser aluna do Prof. Luciano Giovannini, profissional exemplar que difunde a nefrologia veterinária de forma científica e ética. Essa especialização permitiu refinar e atualizar meus conhecimentos na área, além de fortalecer minha rede de contatos e parcerias profissionais.

Desde então, até os dias atuais, continuo sempre procurando aprimorar conhecimentos técnicos e científicos e ainda mais importante, partilhar esses conhecimentos. Como exemplo, cito a retomada e consolidação da área clínica do HV, consolidação do ambulatório de nefrologia e urologia, conclusão do curso de endoscopia de trato urinário, orientação, supervisão e mais que isso, compartilhamento de conhecimentos e habilidade com discentes da residência e da graduação, participação em congressos nacionais e internacionais, sempre com apresentação de trabalhos em parcerias com discentes, obtenção de premiações em congressos e afins, organização de eventos científicos, apresentação de aulas e simpósios, maior envolvimento com o programa de pós graduação residência, desde tutoria e preceptoria, parte administrativa junto à COREMU e processos de seleção, entre diversas outras atividades.

Para o próximo ano, após a conclusão do doutorado, pretendo seguir em constante aperfeiçoamento e, sobretudo, continuar disseminando o conhecimento, contribuindo para a formação de médicos-veterinários cada vez mais qualificados e comprometidos com a excelência profissional. Entre os objetivos concretos para 2026, destaco a ativação da Liga de Nefrologia e Urologia da UFRRJ e a oferta da disciplina de Nefrologia e Urologia de Pequenos Animais no programa de residência. Também planejo aprimorar a diversidade e a qualidade dos serviços prestados pelo setor de clínica médica do HV/UFRRJ, fortalecendo o ensino, a pesquisa e a assistência veterinária.

Fundamentais em toda essa caminhada, com seus ensinamentos, orientações e parcerias, agradeço aos professores Cristiane Baldani, Alexandre Bendas, Bruno Alberigi, Júlio Israel e Daniel Balthazar, bem como aos colegas médicos-veterinários Cristiano Veiga, Felipe Delorme, Bruno Spíndola, Bruno Gonçalves, Lucas Fernandes, Thiago Costa e Tatianne Godoi. Agradeço também a toda a equipe administrativa e de apoio do HV e do IV, e a todos os alunos que, em muitas ocasiões, me ensinaram mais do que eu pude ensinar a eles.

Em toda essa trajetória, sou profundamente grata pela profissão que escolhi — a medicina veterinária — e por poder exercê-la dentro de uma instituição de ensino. Todos os dias tenho a oportunidade de ajudar um paciente, um tutor, um colega ou um futuro colega. Nos melhores dias, tenho o privilégio de poder ajudar todos os quatro. Que dia bom!

RESUMO

LOPES, Cecília Azevedo Dias: **Aplicação da densitometria óptica radiográfica na análise da densidade mineral óssea em cães com doença renal crônica**. 2025. 42p. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária). Instituto de Veterinária, Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária - Patologia e Ciências Clínicas, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2025.

A doença renal crônica (DRC) é altamente prevalente em cães e frequentemente leva ao desenvolvimento de distúrbios do metabolismo mineral e ósseo, comprometendo a densidade mineral óssea (DMO) e a qualidade de vida dos animais. Na medicina veterinária, os métodos acessíveis e validados para o diagnóstico e monitoramento do distúrbio do metabolismo mineral e ósseo associado à DRC ainda são limitados. Este estudo avaliou a viabilidade da radiografia óptica digital como ferramenta para mensuração da DMO em cães com DRC, bem como sua correlação com biomarcadores séricos de remodelamento ósseo - fração óssea da fosfatase alcalina e fosfatase alcalina total - e com outros marcadores laboratoriais (ureia, creatinina, fósforo, cálcio total, cálcio iônico, proteínas totais e albumina). Radiografias digitais de mandíbula (alveolar e base do corpo), fêmur e segunda vértebra lombar foram analisadas por densitometria óptica digital, calibrada com penetrômetro (escalímetro) de alumínio. Foram incluídos no estudo 40 cães, sendo oito clinicamente saudáveis (grupo controle) e 32 com DRC, distribuídos igualmente entre os estádios 1 a 4, conforme as diretrizes da *International Renal Interest Society* (IRIS, 2023). A técnica radiográfica demonstrou maior sensibilidade na região mandibular alveolar, diferenciando cães dos estádios 2, 3 e 4 de DRC em relação ao grupo controle ($p < 0,01$). A base do corpo da mandíbula discriminou apenas o estágio 4 do controle ($p < 0,01$), enquanto o fêmur ($p = 0,47$) e a segunda vértebra lombar ($p = 0,42$) não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. A análise de correlação entre os biomarcadores séricos e a DMO revelou coeficientes de baixa a moderada magnitude em todos os sítios avaliados. Na região alveolar mandibular, ureia ($r = -0,49$), creatinina ($r = -0,40$) e fósforo ($r = -0,40$) apresentaram as correlações negativas mais expressivas, indicando que valores séricos mais elevados desses parâmetros se associam à menor DMO. Quanto aos biomarcadores de remodelamento ósseo, a fração óssea específica da fosfatase alcalina apresentou fraca correlação negativa com a DMO mandibular, também sugerindo que valores mais elevados ocorrem em animais com menor densidade óssea ($r = -0,38$). Apesar disso, seus valores permaneceram dentro do intervalo de referência para todos os grupos, diferindo significativamente apenas entre o estágio 2 e o grupo controle ($p = 0,01$). Conclui-se que a radiografia óptica digital é uma técnica viável, acessível e de baixo custo para a avaliação da DMO em cães com DRC. Apesar de sua limitação na diferenciação entre estádios da doença, o método demonstra potencial para uso em triagens clínicas e no acompanhamento sequencial do paciente ao longo do tempo. Além disso, a mensuração isolada da fração óssea da fosfatase alcalina não demonstrou valor diagnóstico, mas suas mensurações seriadas, complementarmente à técnica de radiografia óptica digital, podem representar ferramenta potencial para o monitoramento da progressão do distúrbio do metabolismo mineral e ósseo associado à DRC em cães.

Palavras-chave: biomarcadores de remodelação óssea, distúrbio mineral e ósseo, fração óssea da fosfatase alcalina, hiperparatireoidismo secundário renal

ABSTRACT

LOPES, Cecília Azevedo Dias. **Application of Radiographic Optical Densitometry in the Analysis of Bone Mineral Density in Dogs with Chronic Kidney Disease** 2025.42p. Thesis (Doctorate degree in Veterinary Medicine). Instituto de Veterinária, Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária - Patologia e Ciências Clínicas, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2025.

Chronic kidney disease (CKD) is highly prevalent in dogs and frequently leads to the development of mineral and bone metabolism disorders, compromising bone mineral density (BMD) and the animals' quality of life. In veterinary medicine, accessible and validated methods for the diagnosis and monitoring of CKD-associated mineral and bone disorder remain limited. This study evaluated the feasibility of digital optical radiography as a tool for BMD measurement in dogs with CKD, as well as its correlation with serum biomarkers of bone remodeling — bone-specific alkaline phosphatase fraction and total alkaline phosphatase — and other laboratory markers (urea, creatinine, phosphorus, total calcium, ionized calcium, total protein, and albumin). Digital radiographs of the mandible (alveolar region and body base), femur, and second lumbar vertebra were analyzed by digital optical densitometry, calibrated with an aluminum penetrometer (step wedge). Forty dogs were included in the study: eight clinically healthy (control group) and 32 with CKD, equally distributed across stages 1 to 4 according to the International Renal Interest Society (IRIS, 2023) guidelines. The radiographic technique demonstrated greater sensitivity in the alveolar mandibular region, differentiating dogs at CKD stages 2, 3, and 4 from the control group ($p < 0.01$). The mandibular body base discriminated only stage 4 from the control ($p < 0.01$), whereas the femur ($p = 0.47$) and second lumbar vertebra ($p = 0.42$) showed no significant differences between groups. Correlation analysis between serum biomarkers and BMD revealed low-to-moderate magnitude coefficients across all evaluated sites. In the alveolar mandibular region, urea ($r = -0.49$), creatinine ($r = -0.40$), and phosphorus ($r = -0.40$) showed the most expressive negative correlations, indicating that higher serum values of these parameters are associated with lower BMD. Regarding bone remodeling biomarkers, the bone-specific alkaline phosphatase fraction also showed a weak negative correlation with mandibular BMD, suggesting that higher values occur in animals with lower bone density ($r = -0.38$). Despite this, its values remained within the reference range for all groups, differing significantly only between stage 2 and the control group ($p = 0.01$). It is concluded that digital optical radiography is a feasible, accessible, and low-cost technique for BMD assessment in dogs with CKD. Despite its limitation in differentiating between disease stages, the method demonstrates potential for use in clinical screening and sequential patient monitoring over time. Furthermore, isolated measurement of the bone-specific alkaline phosphatase fraction did not demonstrate diagnostic value; however, serial measurements, complementary to digital optical radiography, may represent a potential tool for monitoring the progression of CKD-associated mineral and bone disorder in dogs.

Keywords: bone remodeling biomarkers, bone-specific alkaline phosphatase fraction, mineral and bone disorder, renal secondary hyperparathyroidism

LISTA DE ABREVIACÕES E SÍMBOLOS

Al	alumínio
Alb	albumina
CaI	cálcio iônico
CaT	cálcio total
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
Cr	creatinina
DEXA	densitometria por dupla emissão de raio-X
DMO	densidade mineral óssea
DMO-DRC	distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica
DRC	doença renal crônica
FA	fosfatase alcalina total
FAO	fosfatase alcalina fração óssea
FGF-23	fator de crescimento de fibroblastos 23
g/cm ²	gramas por centímetro quadrado
g/dL	grama por decilitro
HV/UFRRJ	Hospital veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
IRIS	<i>International Renal Interest Society</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
kg	quilograma
kV	quilovoltagem
LABVET	Laboratório de Patologia Clínica Veterinária
LQEPV	Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária
mAs	miliamperagem-segundo
mg/dL	miligrama por decilitro
mm	milímetro
mmAl	milímetro de alumínio
mmol/L	milimol por litro
P	fósforo
PT	proteínas totais
PTH	paratormônio
ROI	ferramenta de região de interesse do programa <i>Radiant Dicom Viewer</i> ®
SDMA	dimetilarginina simétrica
U/L	unidade por litro
Ur	ureia

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	1
2.	REVISÃO DE LITERATURA	2
2.1	Doença renal crônica em cães	2
2.2	Distúrbio do metabolismo mineral e ósseo na doença renal crônica	2
2.3	Fisiopatologia da DMO-DRC/ Hiperparatireoidismo secundário renal	3
2.4	Ferramentas diagnósticas de doença óssea resultante do DMO-DRC	4
2.5	Utilização de biomarcadores séricos	4
2.6	O DMO-DRC na medicina veterinária	4
2.7	Utilização da ferramenta de densitometria óptica radiográfica	5
3.	MATERIAIS E MÉTODOS	7
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	11
4.1	Análises radiográficas	11
4.1	Biomarcadores de remodelação óssea	15
4.2	Biomarcadores séricos	17
4.3	Correlação entre a DMO e biomarcadores	23
4.4	Limitações	23
5	CONCLUSÃO	24
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
7	APÊNDICE	29

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma condição caracterizada pela deterioração progressiva e irreversível da função dos rins. A DRC afeta a capacidade renal de filtrar e eliminar resíduos e toxinas do sangue, além de comprometer o equilíbrio hídrico, eletrolítico e ácido-básico. Também pode alterar funções hormonais e o controle da pressão arterial sistêmica (Chew; Dibartola; Schenck, 2011). Condições clínicas associadas a esses distúrbios já foram relatadas em cães e estão ligadas à redução da longevidade dos pacientes (Pedrinelli et al., 2020; Perini-Perera et al., 2021; Rudinsky et al., 2018).

Dentre suas múltiplas consequências, destaca-se o distúrbio mineral e ósseo relacionado à DRC (DMO-DRC), uma síndrome sistêmica, complexa e multifatorial. É caracterizada por alterações laboratoriais nas concentrações séricas de fósforo, cálcio iônico, vitamina D, paratormônio (PTH) e fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF-23) (De Brito Galvão et al., 2017; Foster, 2016; Giovaninni; Messas, 2026). Pode resultar em comprometimentos ósseos, cardiovasculares, renais e calcificações ectópicas, contribuindo para a perda da qualidade de vida e para o aumento da morbidade e mortalidade desses pacientes (Moe et al., 2007).

Na espécie canina, a DMO-DRC pode provocar osteodistrofia fibrosa com predileção por ossos maxilofaciais, especialmente a mandíbula. As manifestações incluem dor, fraturas patológicas e mobilidade dentária, frequentemente subestimadas na rotina clínica veterinária (Giovaninni; Messas, 2026; Davis, 2015).

Radiografias simples não têm sensibilidade adequada para a avaliação da densidade mineral óssea (Garton et al., 1994). Em medicina veterinária, seu uso é mais comum em diagnósticos tardios, após a observação de mobilidade dentária ou suspeitas de fraturas patológicas. Na medicina humana, ferramentas como a densitometria por dupla emissão de raio-X (DEXA) e a tomografia computadorizada quantitativa são utilizadas para avaliar a densidade mineral óssea em pacientes com DRC, permitindo diagnóstico e monitoramento mais precisos (Segev; Meltzer; Shipov, 2016). Contudo, na medicina veterinária, essas técnicas são onerosas e ainda indisponíveis para a maior parte dos profissionais que atuam fora de grandes centros de pesquisa (Woods et al., 2021).

A mensuração de biomarcadores séricos, como cálcio iônico, PTH, vitamina D e FGF-23, também contribui para a detecção do DMO-DRC (Cortadellas et al., 2010; Harjes et al., 2017; Miyakawa et al., 2021). No entanto, seu uso ainda é restrito devido a fatores como instabilidade molecular, ausência de validação específica para a espécie canina, elevado custo e, também, por não estarem amplamente disponíveis em laboratórios comerciais veterinários. A fração óssea da fosfatase alcalina, amplamente empregada na medicina humana, ainda não foi avaliada em cães com DRC, de acordo com a literatura consultada.

Assim, a hipótese central deste estudo é que a densitometria óptica radiográfica apresente sensibilidade para detectar a redução da densidade mineral óssea em cães com doença renal crônica em diferentes estádios, configurando-se como um método complementar acessível e aplicável à prática clínica veterinária. Além disso, objetiva-se observar as correlações entre os valores obtidos pela densitometria óptica radiográfica e os biomarcadores séricos de remodelação óssea (fosfatase alcalina total e sua fração óssea), bem como cálcio total, cálcio iônico, fósforo, ureia, creatinina, proteína total e albumina, com ênfase especial na avaliação da fosfatase alcalina de fração óssea como potencial biomarcador de doença metabólica óssea.

A inovação da proposta reside no uso dessa técnica em um contexto pouco explorado: a avaliação da saúde óssea em pacientes caninos com DRC e na possibilidade de estabelecer recursos diagnósticos alternativos, de baixo custo e aplicabilidade, capaz de contribuir para o monitoramento da progressão da doença e para a tomada de decisões terapêuticas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doença renal crônica em cães

A doença renal crônica possui prevalência de 0,5 a 1,0% em cães geriátricos e é a terceira causa mais frequente de mortalidade na espécie. Por sua relevante morbidade e mortalidade, bem como suas diversas implicações na homeostase do organismo, é uma enfermidade importante na prática de clínica médica de animais de companhia (Chew; Dibartola; Schenck, 2011).

A IRIS (*International Renal Interest Society*) é uma organização internacional que desenvolveu um sistema de classificação e diretrizes de tratamento para doença renal em cães e gatos. Essa classificação é baseada em quatro estádios, que são determinados pela gravidade da doença e pelos resultados dos testes clínicos e laboratoriais, incluindo os níveis de creatinina e de dimetilarginina simétrica (SDMA). Estádio 1: ainda não há prejuízo significativo da função renal e geralmente não causa sintomas clínicos. O diagnóstico de DRC em estágio 1 é estabelecido na presença de alguma anormalidade renal persistente, mesmo com creatinina sérica dentro dos valores de referência, podendo incluir capacidade inadequada de concentração urinária sem causa não renal identificável, alterações à palpação renal ou em exames de imagem, proteinúria de origem renal, achados anormais em biópsia renal ou aumento progressivo das concentrações séricas de creatinina em amostras coletadas de forma seriada. Os valores séricos de creatinina dos cães acometidos são abaixo de 1,4 mg/dL. Estádio 2: há uma diminuição da função renal, e os cães podem ser assintomáticos ou começar a apresentar sintomas leves. Os resultados dos testes laboratoriais mostram aumento nos níveis de creatinina, entre 1,4 e 2,8 mg/dL. Estádio 3: a função renal está mais comprometida e os cães podem apresentar sintomas mais evidentes. Os testes laboratoriais mostram níveis ainda mais altos de creatinina, entre 2,9 e 5,0 mg/dL. Estádio 4: nesse estágio avançado, a função renal está significativamente comprometida e os cães apresentam sintomas mais graves. Os testes laboratoriais mostram níveis muito elevados de creatinina, acima de 5,0 mg/dL. Essa padronização permite estratificação clínica e uniformização de critérios para estudos científicos (IRIS Staging of CKD (modified), 2023).

2.2 Distúrbio do metabolismo mineral e ósseo na doença renal crônica

Em outubro de 2005, uma conferência de consenso foi convocada pela *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), na qual se concluiu que as manifestações de anomalias minerais e ósseas são diversas na doença renal crônica em humanos. Podem se manifestar por uma única ou uma combinação de: anormalidades do metabolismo do cálcio, fósforo, paratormônio ou vitamina D; anormalidades na renovação óssea, mineralização, volume, crescimento linear ou força óssea e; calcificação vascular ou de outros tecidos moles. Deve ser considerado um distúrbio sistêmico e denominado distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica (DMO-DRC) (Levey et al., 2005; Moe et al., 2006).

O metabolismo ósseo anormal é reconhecido como parte integrante do distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica há várias décadas. Por diversas razões, o compartimento ósseo foi negligenciado durante muito tempo, mas houve um interesse renovado como resultado da concepção do osso como órgão endócrino, do crescente reconhecimento da comunicação entre osso e vasos, e, especialmente em humanos, do risco muito elevado de fraturas osteoporóticas e da mortalidade associada em pacientes humanos com DRC (Bover et al., 2021). Na medicina humana, as principais causas de mortalidade consequentes do DMO-DRC incluem eventos cardiovasculares e fraturas patológicas (Moe et al., 2007).

As consequências clínicas do DMO-DRC já foram relatadas em cães e gatos, com manifestações distintas das observadas na medicina humana. Na medicina veterinária, as consequências estão relacionadas a: redução significativa da longevidade; progressão da DRC; manifestações clínicas associadas a hipocalcemia iônica (tremores, fasciculações, letargia e arritmias cardíacas); efeitos deletérios relacionados a concentrações elevadas do paratormônio; calcificação de tecidos moles, osteodistrofia fibrosa óssea (principalmente em ossos do crânio em cães); desmineralização dos ossos maxilofaciais (“mandíbula de borracha”); fraturas patológicas de mandíbula; mobilidade dentárias e, mais raramente, o aparecimento da “face leonina” - que ocorre devido a substituição do tecido ósseo por tecido fibroso causando distorção maxilofacial (Davis, 2015; De Brito Galvão, Schenk, Chew, 2017; Finch et al., 2013; Foster, 2016; Giovaninni; Messas, 2026; Lippi et al., 2014; Rudinsky et al., 2018; Segev; Meltzer; Shipov, 2016). Embora extensamente estudado na medicina humana, o DMO-DRC em cães ainda permanece pouco compreendido.

2.3 Fisiopatologia do DMO-DRC/ Hiperparatireoidismo secundário renal

Uma cadeia de eventos complexa se inicia com a diminuição da excreção renal de fósforo devido à perda de néfrons funcionais e diminuição da taxa de filtração glomerular (Geddes et al., 2013). A sobrecarga de fósforo inicialmente estimula a produção de fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23) por osteócitos e osteoblastos. O FGF-23, por meio do co-receptor α -klotho - expresso nos rins e nas glândulas paratireoides, diminui a reabsorção de fósforo no túbulo proximal renal. O FGF-23 também inibe indiretamente a absorção de fosfato no intestino, inibindo a conversão de 25-hidroxicolecalciferol (calcidiol) em 1,25 dihidroxicolecalciferol (calcitriol) pelo rim. Complementarmente, o FGF-23 diminui a síntese de paratormônio pela glândula paratireoide. A diminuição do calcitriol sérico e aumento das concentrações séricas de fósforo levam à hipocalcemia iônica, o principal estímulo para a produção de paratormônio. A principal função do paratormônio é manter a concentração sérica de cálcio iônico. Em ação oposta à do FGF-23, o paratormônio aumenta a síntese de calcitriol a partir do calcidiol. O calcitriol resultará no aumento da absorção de cálcio e fósforo do trato gastrointestinal. O paratormônio também estimula a atividade dos osteoclastos, para liberar cálcio no sangue, ajudando na correção da hipocalcemia (De Brito Galvão et al., 2017; Foster, 2016). O aumento das concentrações de FGF-23 e paratormônio já foi identificado a partir do estágio 2 da DRC, evidenciando o início do distúrbio mineral e ósseo mesmo em fases iniciais da doença (Cortadellas, 2010; Harjes et al., 2017; Miyakawa et al., 2021, 2022; Parker et al., 2017).

O aumento persistente das concentrações séricas do paratormônio, acarreta o chamado hiperparatireoidismo secundário renal. Condição relatada em aproximadamente 76% dos cães com DRC. Sua prevalência aumentou de 36,4% (estádio 1 da IRIS) para 100% (estádio IV da IRIS), em um estudo realizado com 22 cães com ocorrência espontânea de DRC. Esta descoberta destaca a importância de monitorar esses parâmetros desde o início do curso de DRC (Cortadellas et al., 2010).

A concentração sérica de paratormônio persistentemente elevada aumenta a reabsorção óssea pela ativação dos osteoclastos, levando a um desequilíbrio no processo de remodelação óssea e consequentemente, à diminuição da qualidade óssea (Segev; Meltzer; Shipov, 2016). Reabsorção óssea mediada por paratormônio foi relatada em cães e varia de perda óssea focal a generalizada à osteodistrofia fibrosa. Na osteodistrofia fibrosa, o osso desmineralizado é substituído por tecido fibroso (Foster, 2016). Há predileção por ossos da mandíbula e maxila na espécie canina, o que não acontece com felinos e humanos (Davis, 2015).

As manifestações orais da doença renal osteodistrófica são mais frequentes em cães com DRC juvenil (menor de 5 anos de idade ao diagnóstico) e pode incluir inchaço facial,

maleabilidade dos ossos mandibulares, mobilidade dentária, fraturas ósseas patológicas e má oclusão, condição clínica comumente denominada como mandíbula de borracha (Davis, 2015; Giovaninni; Messas, 2026). O padrão radiográfico clássico apresenta dentes estruturalmente normais que parecem estar flutuando porque o osso alveolar e trabecular padrão foi substituído por um estroma de radiopacidade reduzida. Entretanto, a desmineralização óssea também está presente em cães mais velhos com DRC (Davis, 2015).

2.4 Ferramentas diagnósticas da doença óssea resultante do DMO-DRC

A resistência óssea é determinada não apenas pela quantidade óssea (densidade mineral óssea), mas também pela qualidade óssea, incluindo composição da matriz, arranjo das fibras de colágeno, microarquitetura, geometria, mineralização e renovação óssea, entre outros (Lloret et al., 2024).

Na medicina, a biópsia óssea é considerada padrão ouro para diagnóstico do tipo e grau de doença óssea na DRC. Oferece informações sobre a arquitetura óssea, a taxa de renovação e a mineralização, mas é pouco utilizada na prática clínica devido à sua natureza invasiva, custo elevado e necessidade de interpretação especializada (KDIGO, 2017; Izzo et al., 2024).

A densitometria por dupla emissão de raios-X (DEXA) é o exame de escolha para avaliar densidade mineral óssea. Fornece dados quantitativos (g/cm^2), mas não informações sobre a microarquitetura óssea. Já a tomografia computadorizada quantitativa, embora ofereça imagens tridimensionais que diferenciam os compartimentos cortical e trabecular, seu acesso é ainda mais limitado (Bover et al., 2021).

2.5 Utilização de biomarcadores séricos

Biomarcadores séricos têm sido utilizados com frequência na prática clínica, fornecendo informações adicionais sobre o metabolismo ósseo. Entre os principais biomarcadores utilizados destacam-se o FGF-23, o paratormônio, a vitamina D, a fosfatase alcalina total e sua fração óssea. No entanto, esses marcadores nem sempre são específicos para o tecido ósseo, e sua relevância clínica pode variar (Izzo et al., 2024).

A fosfatase alcalina é uma enzima que atua na remoção de grupos fosfato de nucleotídeos e proteínas. É produzida por diversos tecidos, especialmente pelo fígado e pelos ossos. No osso, a fosfatase alcalina estimula a mineralização da matriz de colágeno. A fosfatase alcalina específica do osso correlaciona-se com a taxa de formação óssea (Izzo et al., 2024). Tanto o paratormônio quanto a fosfatase alcalina específica do osso estão associados à formação óssea e são considerados marcadores confiáveis de remodelação óssea na DRC (Bover et al., 2021).

Contudo, seu uso na medicina veterinária é limitado por fatores como instabilidade molecular, ausência de validação específica para cães e custo elevado (Harjes et al., 2017; Miyakawa et al., 2021, 2022). A fração óssea da fosfatase alcalina, amplamente utilizada como marcador de formação óssea em humanos, ainda carece de avaliações sistemáticas na medicina veterinária, representando uma lacuna importante na detecção do DMO-DRC em cães.

2.6 O DMO-DRC na medicina veterinária

Embora o hiperparatireoidismo secundário renal seja altamente prevalente em cães e gatos com DRC, seus efeitos sobre o metabolismo ósseo ainda não foram completamente elucidados. Poucos estudos se dedicam a uma análise mais complexa e precoce do distúrbio (Segev; Meltzer; Shipov, 2016).

Amostras de fêmur e vértebras lombares de 13 gatos com DRC avançada (estádios 3 e 4) foram submetidas à análise morfológica por microscopia de luz, ensaios mecânicos de flexão em quatro pontos e microtomografia computadorizada. Os resultados foram comparados aos de gatos saudáveis. A análise da arquitetura cortical óssea (microscopia de luz) revelou maior densidade de cavidades de reabsorção nos gatos com DRC em comparação ao grupo controle. Além disso, observou-se redução de 4,8% na densidade mineral cortical em relação ao controle. Nos ensaios mecânicos, os ossos do grupo DRC demonstraram ter propriedades mecânicas inferiores em comparação com o grupo controle, em particular menor rigidez, menor tensão de escoamento e menor tensão final. A análise por microtomografia computadorizada do osso cortical da diáfise femoral também mostrou área transversal cortical e espessura transversal significativamente menores no grupo DRC. Em conclusão, o estudo demonstrou os efeitos deletérios da DRC na qualidade e força óssea, incluindo maior reabsorção, menor densidade mineral e pior desempenho estrutural e mecânico (Shipov et al., 2014).

O mesmo grupo avaliou o fêmur de nove cães com DRC em estádios 2 a 4, utilizando a mesma metodologia do estudo anterior. Em contraste com os achados em felinos, os cães apresentaram apenas alterações leves na qualidade óssea, como aumento marginal da porosidade e da reabsorção, sem redução significativa da densidade mineral óssea (Shipov et al., 2018). No entanto, o tamanho amostral reduzido, a heterogeneidade dos estádios da DRC (variação de creatinina sérica de 1,9 a 29,6 mg/dL) e a ausência de avaliação da mandíbula e maxila configuraram limitações importantes do estudo.

2.7 Utilização da ferramenta de densitometria óptica radiográfica na medicina veterinária

Radiografias convencionais não são suficientes para detectar mudanças menores que 30% na mineralização óssea (Garton et al., 1994). A densitometria óssea óptica por imagens radiográficas é uma técnica não invasiva e quantitativa, que pode ser utilizada na avaliação da densidade mineral óssea, com sensibilidade aumentada em comparação a radiografias simples (Rahal et al., 2002).

Na técnica de densitometria óptica radiográfica, a densidade mineral óssea é avaliada por meio da análise da intensidade luminosa dos pixels em tons de cinza presentes na imagem radiográfica digital. A calibração é realizada utilizando um penetrômetro ou escalímetro de alumínio, que serve como referência para converter os níveis de cinza em valores relativos de DMO. Cada degrau do penetrômetro representa um incremento conhecido de espessura metálica, permitindo estabelecer uma relação linear entre o tom de cinza e a densidade do material radiografado (Alves; Sterman, 2010). As figuras 1 e 2 ilustram o penetrômetro de alumínio utilizado nesse estudo:



Figura 1: Vista superior do penetrômetro (Fonte: arquivo pessoal).



Figura 2: Vista lateral do penetrômetro destacando degraus com espessuras crescentes (Fonte: arquivo pessoal).

A densitometria óptica radiográfica, embora apresente menor acurácia, pode ser utilizada como exame de triagem de baixo custo e de fácil acesso para detectar alterações na densidade mineral óssea (Costa et al., 2024).

Em cães, Costa et al. (2024) observaram correlação entre escalímetros de alumínio distintos, evidenciando a confiabilidade do método na mensuração da DMO radiográfica. De modo semelhante, Ilić et al. (2020) verificaram que a associação entre radiografia digital e escalímetro de alumínio constitui uma ferramenta precisa e viável para avaliação da DMO mandibular, com resultados consistentes e reprodutíveis. Ainda em cães, a técnica foi empregada em contextos clínicos e experimentais, como na avaliação da DMO de cadelas pré e pós-púberes submetidas à gonadectomia (Lima et al., 2020), na análise da influência da reposição de estrógeno após ovariectomia (Schmidt et al., 2006) e em estudos de fraturas ósseas (Guerra; Vulcano; Rocha, 2006).

Em felinos, Vulcano et al. (2008) estabeleceram valores de referência para a DMO pela densitometria óptica radiográfica, identificando correlação significativa com idade e peso, reforçando a aplicabilidade diagnóstica do método. A técnica também demonstrou eficácia na avaliação da desmineralização óssea decorrente do hiperparatireoidismo secundário nutricional induzido em 10 gatos (Rahal et al., 2002), bem como na detecção da diminuição da DMO em radiografias sequenciais de nove animais com hipertireoidismo experimentalmente induzido (Cardoso et al., 2008).

Mais recentemente, Bonecka et al. (2024a) descreveram uma versão aprimorada da técnica, denominada absorciometria digital computadorizada. Nessa metodologia, a imagem radiográfica é convertida em mapas colorimétricos, nos quais a escala de cinza original é decomposta em faixas de densidade correspondentes aos degraus do padrão de alumínio. Um software específico calcula a porcentagem de pixels coloridos em cada faixa, representando a distribuição da densidade óssea e permitindo uma análise bidimensional mais sensível às variações sutis de mineralização. Ainda em felinos, Bonecka et al. (2024b) compararam a absorciometria digital computadorizada com a tomografia computadorizada, observando correlação positiva entre os métodos e a capacidade da técnica em detectar reduções de densidade mineral associadas à degeneração articular.

Em síntese, a técnica de densitometria óptica radiográfica já foi aplicada com sucesso em diferentes contextos clínicos e experimentais, demonstrando-se uma ferramenta quantitativa eficaz para a avaliação da densidade mineral óssea em cães e gatos (Cardoso et al., 2008; Lima et al., 2020; Rahal et al., 2002; Schmidt et al., 2006; Vulcano et al., 2008). A validação clínica e a padronização de métodos acessíveis e reprodutíveis, como a densitometria óptica radiográfica no contexto da doença renal crônica, podem promover avanços significativos no diagnóstico e monitoramento do distúrbio mineral e ósseo associado à DRC na medicina veterinária.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais do Instituto de Veterinária (CEUA-IV) da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro sob protocolo nº 698716052. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com as normas brasileiras para o uso científico de animais, bem como as diretrizes da CONCEA/Brasil.

3.1. Local de trabalho

Os exames radiográficos e as coletas de sangue foram realizados no hospital veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (HV/UFRRJ). As análises hematológicas e bioquímicas foram processadas pelo Laboratório de Patologia Clínica (LABVET) e pelo setor de análises clínicas do Laboratório de Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária (LQEPV), ambos do Instituto de Veterinária da UFRRJ. A análise de fração óssea da fosfatase alcalina foi realizada pelo Laboratório Veterinário VetLab, Petrópolis -Rio de Janeiro.

3.2. Animais

No presente estudo, utilizaram-se animais da espécie *Canis lupus familiaris* (cão doméstico) domiciliados com diagnóstico de doença renal crônica acompanhados no ambulatório de nefrologia do HV/UFRRJ, independentemente de sexo e raça. O grupo controle foi composto por cães de 2 a 10 anos de idade. Os cães foram classificados quanto ao porte corporal com base no peso: consideraram-se de porte pequeno os animais com peso igual ou inferior a 10 kg, de porte médio aqueles com peso entre 10,1 e 25 kg, e de porte grande os cães com peso superior a 25 kg saudáveis. Os animais foram incluídos após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelos responsáveis e tiveram uma ficha com numeração sequencial preenchida.

Os critérios de inclusão foram a presença de doença renal crônica previamente diagnosticada, definida pelo estadiamento baseado na concentração sérica de creatinina em jejum, realizada em paciente devidamente hidratado e clinicamente estável, associada à presença de alterações morfológicas renais compatíveis com doença renal crônica identificadas por ultrassonografia abdominal. Os animais com DRC incluídos neste estudo compreenderam tanto pacientes clinicamente compensados quanto descompensados, sendo que estes últimos estavam obrigatoriamente em acompanhamento no ambulatório de nefrologia e apresentavam estadiamento prévio da doença de no máximo 3 meses. Foram considerados saudáveis e incluídos no grupo controle os animais que, além de apresentarem exame físico sem alterações, apresentaram exames complementares com creatinina sérica inferior a 1,4 mg/dL, densidade urinária superior a 1,030, razão proteína/creatinina urinária inferior a 0,2 e ausência de alterações morfológicas renais sugestivas de cronicidade à ultrassonografia.

Os critérios de exclusão foram idade inferior a dois anos, gestação e presença de comorbidades como hiperparatireoidismo primário, hiperparatireoidismo secundário nutricional e afecções ósseas.

Foram utilizados no estudo o total de 40 animais: oito animais para o grupo controle e 32 animais para o grupo experimental. O grupo experimental foi subdividido em cães com DRC, sendo oito animais para cada estágio (1 a 4) - estadiamento conforme diretrizes da *International Renal Interest Society (IRIS Staging of CKD, 2023)*.

3.3. Coleta de sangue

Após jejum alimentar de 12 horas, por meio de punção venosa jugular ou femoral, uma amostra de 4,0 mL de sangue foi coletada e imediatamente transferida para um tubo de 4,0 mL

(Vacuette®, Brasil), sem contato com o ar. As amostras foram então centrifugadas por 5 minutos a 3.000 rpm, à temperatura ambiente (Kaneko; Harvey; Bruss, 2008). O soro obtido foi transferido para frascos de polipropileno para a realização de análises bioquímicas em até duas horas.

3.4. Análises bioquímicas séricas

Mensuraram-se em todos os animais os níveis de cálcio iônico por técnica de eletrodo íon seletivo em analisador de eletrólitos (AVL9180, Roche®), bem como fósforo, cálcio total, fosfatase alcalina total, ureia, creatinina, proteína total e albumina, utilizando kits comerciais, em analisador bioquímico automatizado modelo A15 (Biosystems®), seguindo as recomendações do fabricante (Kaneko, Harvey, Bruss, 2008; Weiser, 2016). O produto cálcio total e fósforo foi calculado multiplicando-se a concentração sérica de cálcio total pela concentração sérica de fósforo. Já a fração óssea da fosfatase alcalina foi analisada por eletroforese em gel de agarose (Rogers, 1976) e realizada nos grupos controle e estádios 2, 3 e 4 de DRC. O estágio 1 de DRC não foi incluído na análise devido a restrições orçamentárias e à ausência de evidências preliminares que sugerissem sua utilidade diagnóstica nesse estágio inicial da doença.

3.5. Avaliação radiográfica

Foram realizadas radiografias digitais em todos os cães, com uma incidência mediolateral do fêmur, uma incidência laterolateral ligeiramente oblíqua de crânio e uma incidência laterolateral de segunda vértebra lombar. A quilovoltagem (kV) utilizada para a realização da radiografia foi calculada de acordo com a fórmula (Espessura x 2) + 40. A miliamperagem (mA) utilizada foi de 100, e o tempo de exposição foi de 0,05 segundos. As placas foram reveladas em processadora de radiografia computadorizada e analisadas no software de radiologia CareStream (Intercal, Cr125-320mA, com captura de imagem digital, Carestream CR Vita Flex®). As imagens foram devidamente identificadas com os nomes dos posicionamentos e a lateralidade do membro avaliado. Ajustes de pós-processamento de latitude e contraste não foram realizados, a fim de evitar mudanças nas características da técnica radiográfica utilizada. Todos os animais permitiram a realização dos procedimentos radiográficos sem necessidade de sedação.

O exame radiográfico do crânio foi obtido com o animal em decúbito lateral direito, mantendo-se orientação oblíqua do crânio para minimizar a sobreposição dos ramos mandibulares. As mãos dos radiologistas foram gentilmente colocadas sobre os membros torácicos, tórax, membros pélvicos e pelve do animal, de maneira a manter o paciente em contato com a placa radiográfica. Por convenção, o animal permaneceu de boca fechada em todas as incidências de crânio. O penetrômetro foi posicionado na placa, ventralmente em relação à mandíbula do animal. O feixe radiográfico foi centralizado na região da mandíbula, com a colimação de tamanho adequado para incluir o penetrômetro e todo o crânio do animal, abrangendo do rosto até a primeira vértebra cervical.

Para coluna lombar, o animal foi deitado em decúbito lateral direito, com as mãos dos radiologistas posicionadas nos membros torácicos do paciente, tracionando-os sutilmente em sentido cranial, e nos membros pélvicos, tracionando-os discretamente em sentido caudal. As mãos dos radiologistas foram acomodadas sobre a pelve e o pescoço do paciente, a fim de manter a coluna do animal ereta e estabilizada para o exame. O feixe radiográfico foi centralizado na transição lombossacra da coluna. O penetrômetro foi posicionado na placa, dorsalmente em relação à coluna lombossacra do animal.

Finalizando com a radiografia de fêmur, o feixe radiográfico foi centralizado na região da diáfise média do fêmur, com colimação de tamanho adequado para incluir o penetrômetro e

todo o fêmur em uma mesma imagem, incluindo desde a cabeça até os côndilos femorais. A diáfise média femoral foi utilizada para padronizar a avaliação femoral. Os animais foram acomodados em decúbito lateral direito sobre a placa de radiologia digital, posicionada sobre a mesa radiográfica. O membro pélvico esquerdo foi flexionado e abduzido o suficiente para evitar sobreposição com o fêmur direito. O penetrômetro foi utilizado e posicionado na placa radiográfica, caudalmente em relação à diáfise média do fêmur.

As análises radiográficas de densidade mineral foram realizadas de maneira independente e sem conhecimento quanto ao grupo ao qual o animal pertencia. As imagens radiográficas foram analisadas no software Radiant Dicom Viewer®. Utilizou-se a ferramenta Região de Interesse (ROI) para mensuração dos valores de intensidade de pixels nas áreas de interesse. As áreas de interesse foram: corpo vertebral da segunda vértebra lombar, região mais ventral e caudal e sem sobreposições ósseas; corpo do fêmur caudal proximal a região de epífise distal e; no crânio foram selecionadas duas áreas de interesse - base do corpo de mandíbula que possui cortical espessa e osso alveolar, sem sobreposições ósseas. Para cada ROI delimitada, o programa forneceu os parâmetros: valor médio (*Mean*), valor máximo (*Max*), valor mínimo (*Min*), desvio padrão (*SD*) e número total de pixels (*px*). O valor médio (*Mean*) foi adotado como referência principal para a estimativa da densidade mineral relativa. A figura 3 exemplifica a seleção de áreas de interesse com o uso da ferramenta ROI:



Figura 3: ROI delimitada com valor médio (*Mean*), valor máximo (*Max*), valor mínimo (*Min*), desvio padrão (*SD*) e número total de pixels (*px*) para mandíbula (A) e segunda vértebra lombar (B). (Fonte: arquivo pessoal)

A técnica de densitometria óptica radiográfica foi realizada com o auxílio de um penetrômetro ou escalímetro de alumínio com 25 degraus, sendo o primeiro com 0,25 mm de espessura e os seguintes com aumentos progressivos de 0,25 mm. Sequencialmente, as regiões correspondentes aos degraus 1, 7, 13, 19 e 25 de cada espessura da régua penetrômetro (figura 4) foram igualmente analisadas no RadiAnt®, registrando-se os valores médios de intensidade de pixels (figura 5).

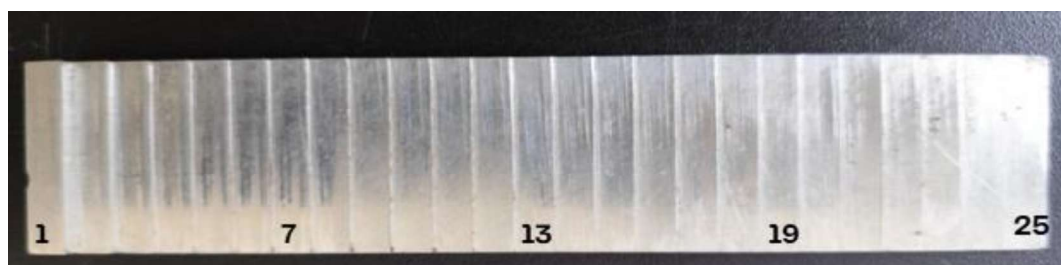


Figura 4: Regiões correspondentes aos degraus 1, 7, 13, 19 e 25 da régua penetrômetro, nas quais foram mensurados os valores médios de intensidade de pixels (Fonte: arquivo pessoal).

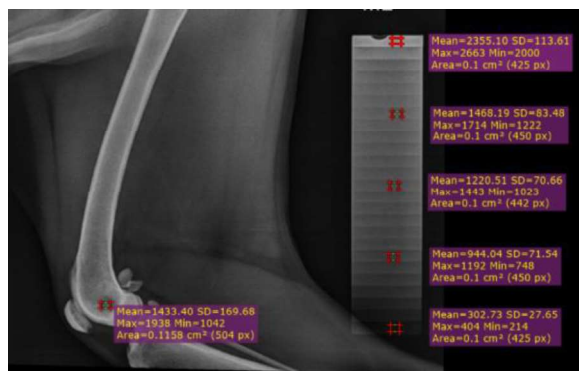


Figura 5: Registro de ROI de fêmur e das regiões correspondentes aos degraus 1, 7, 13, 19 e 25 de cada espessura da régua penetrômetro analisadas no RadiAnt® com registro dos valores médios de intensidade de pixels (*Mean*) (Fonte: arquivo pessoal).

Esses valores foram utilizados para a construção de uma curva de calibração (valor de pixel $\times$ espessura de alumínio), por meio de gráfico de dispersão e linha de tendência, permitindo correlacionar a escala de tons de cinza da imagem digital com a densidade relativa do alumínio. Com base na equação da curva de calibração, os valores médios obtidos nas regiões ósseas de interesse foram convertidos em valores correspondentes de espessura equivalente de alumínio em milímetros (mm). Dessa forma, foi possível estimar a densidade mineral óssea relativa dos cães avaliados, de forma comparativa e padronizada.

3.6. Análises Estatísticas

Após a conclusão da coleta dos dados, realizou-se análise estatística descritiva das variáveis do estudo. A normalidade foi avaliada por meio do teste de Shapiro–Wilk, sendo observada distribuição não normal. Dessa forma, para a comparação entre os grupos, utilizou-se o teste não paramétrico de Kruskal–Wallis, seguido do pós-teste de Dunn para comparações múltiplas. A análise de correlação foi realizada por meio do coeficiente de correlação de Spearman. Adotou-se nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Todas as análises foram conduzidas no software R® (*R Foundation for Statistical Computing*, Viena, Áustria).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo avaliar a densitometria óptica digital como método alternativo, acessível e aplicável para a mensuração da densidade mineral óssea em cães com DRC, correlacionando os achados com biomarcadores séricos de remodelamento ósseo, incluindo a fosfatase alcalina total e a fração óssea da fosfatase alcalina, esta empregada de forma inédita nessa abordagem, além de outros marcadores laboratoriais (ureia, creatinina, fósforo, cálcio total, cálcio iônico, proteínas totais e albumina).

Foram analisados dados de 40 cães. Destes, 23 eram do sexo masculino e 17 do sexo feminino. Em relação à raça, a maioria dos animais era sem raça definida (23/40), seguida por Shih Tzu (3/40), Schnauzer (2/40), Dachshund (2/40), Pit Bull (2/40) e Yorkshire (2/40). As raças Poodle, Husky Siberiano, Golden Retriever, Spitz Alemão, Chihuahua e Dálmata foram representadas por apenas um animal cada (1/40). Dos 40 cães avaliados, 15 eram de porte pequeno, 19 de porte médio e 6 de porte grande (tabela 1).

Tabela 1: Análise descritiva da distribuição dos portes dos cães com diferentes estádios de Doença Renal Crônica (DRC) e no grupo controle.

	Controle n=8	Estádio 1 n=8	Estádio 2 n=8	Estádio 3 n=8	Estádio 4 n=8	
N amostral	0 P	4 P	3 P	4 P	4 P	P <10kg
por porte dos	4 M	2M	5 M	4 M	4 M	M 10,1-25 Kg
cães	4 G	2 G	0 G	0 G	0 G	G > 25,1 Kg

P: pequeno. M: médio e G: grande.

A idade média dos cães foi de 9 anos, variando conforme o estágio da DRC. No grupo controle, a média foi de 4 anos (2 - 10 anos). Nos estádios 1, 2, 3 e 4 da DRC, as médias foram de 9 (3 - 13 anos), 10 (6 - 15 anos), 14 (10 - 18 anos) e 9 anos (3 - 14 anos), respectivamente.

No grupo DRC, observaram-se comorbidades relevantes, incluindo quatro casos de hipercortisolismo confirmados ou suspeitos (dois cães no estágio 1 e dois cães no estágio 2 de DRC), um caso de doença periodontal severa (estádio 2) e um de neoplasia hepática (estádio 3).

4.1 Análises Radiográficas

Os procedimentos radiográficos foram de fácil execução, não havendo diferenças quanto ao tempo de execução e complexidade das técnicas radiográficas comumente implantadas na rotina. Não houve necessidade de sedação dos animais para a realização das radiografias de crânio, tornando o método mais aplicável à rotina clínica, particularmente em pacientes com doença renal crônica avançada e maior risco anestésico. Os animais braquicefálicos apresentaram leve complexidade para análises das radiografias de crânio em comparação aos não braquicefálicos. Dois animais não puderam ter as análises de osso alveolar da mandíbula realizadas. Um animal braquicefálico da raça Chihuahua, por diminuto tamanho e grande proximidade das estruturas maxilares, e outro animal não braquicefálico da raça Yorkshire, devido à doença periodontal grave. Em ambos os animais foi possível a análise da base do corpo da mandíbula.

As medianas das densidades minerais ósseas do grupo controle, convertidas em valores de espessura equivalente de alumínio (mmAl), foram de 13,9 mmAl para a mandíbula alveolar, 15,1 mmAl para a base do corpo mandibular, 14 mmAl para a segunda vértebra lombar e 5,8

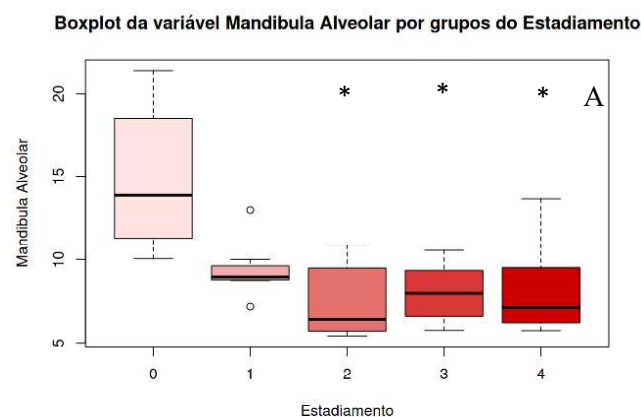
mmAl para o fêmur. Nos cães com DRC, observaram-se medianas menores: 8,6 mmAl para a mandíbula alveolar, 9,1 mmAl para a base do corpo mandibular, 9,5 mmAl para a segunda vértebra lombar e 5,4 mmAl para o fêmur. As análises descritivas dessas regiões ósseas estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2: Análise descritiva da densidade mineral óssea de cães com diferentes estádios de Doença Renal Crônica (DRC) e no grupo controle.

DMO	Controle n=8	Estádio 1 n=8	Estádio 2 n=8	Estádio 3 n=8	Estádio 4 n=8	Análise
Mandíbula alveolar mmAl	14,8	9,4	7,6	8,0	8,1	Média
	13,9	8,9	6,4	8,0	7,1	Mediana
	10,0-21,4	7,2-13,0	5,4-10,9	5,8-10,6	5,7-13,7	mín-máx
	28,6%	19,1%	31,2%	21,4%	32,9%	Coef. Var.
Mandíbula base do corpo mmAl	16,2	11,25	9,3	9,8	8,6	Média
	15,1	10,6	8,6	9,5	7,0	Mediana
	9,8-23,1	7,4-15,5	7,3-13,6	7,6-11,6	5,0-17	mín-máx
	34,2%	26,9%	22,9%	14,0%	36,5%	Coef. Var.
2ª Vertebra lombar mmAl	13,4	12,1	10,6	10,8	8,6	Média
	14	10,4	9,2	10,0	9,1	Mediana
	7,0-20,1	6,4-24,2	6,5-21,6	7,8-15,9	6,7-11,3	mín-máx
	34,6%	53,8%	48,0	27,4%	19,5%	Coef. Var.
Fêmur mmAl	5,9	6,1	5,3	5,4	5,3	Média
	5,8	5,8	5,2	5,6	5,1	Mediana
	4,3-7,6	4,7-8,8	3,7-7,6	3,8-6,6	4,3-6,7	mín-máx
	18,9%	20,8%	22,4%	20,6%	15,9%	Coef. Var.

DMO: densidade mineral óssea, mmAl: milímetros de Alumínio; Coef. Var.: coeficiente de variação

A mandíbula foi a região óssea que apresentou maior sensibilidade às variações de densidade mineral óssea (DMO) pela técnica de densitometria digital radiográfica. Na mandíbula alveolar, as análises estatísticas evidenciaram que o grupo controle diferiu significativamente ($p < 0,01$) dos grupos com estádios 2, 3 e 4 de DRC da IRIS (Figura 6A). Entretanto, os estádios de 1 a 4 não apresentaram diferenças entre si. A base do corpo da mandíbula apresentou diferença significativa ($p < 0,01$) apenas entre o grupo controle e o estágio 4 da IRIS, indicando sensibilidade apenas no estágio mais tardio da DRC (Figura 6B).



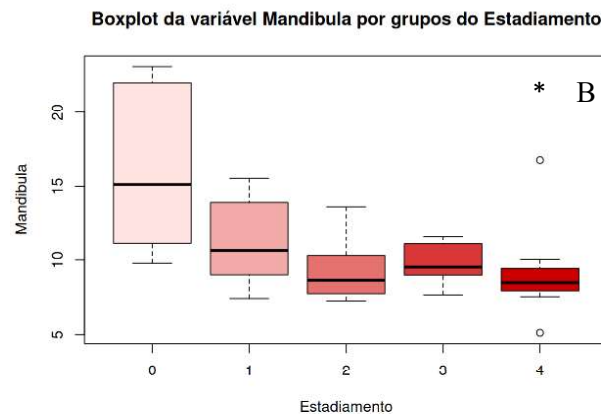


Figura 6: Gráficos de caixa ilustrando as densidades minerais ósseas (DMO), expressas em milímetros de alumínio (mmAl), na mandíbula alveolar (A) e na base do corpo mandibular (B) em cães do grupo controle (0) e com diferentes estádios de DRC da IRIS (1,2 3 e 4). As caixas representam os percentis 25 e 75, e as linhas centrais correspondem às medianas. As linhas de extensão indicam os limites mínimos e máximos das observações, e o círculo representa valor discrepante. Os asteriscos indicam diminuição estatisticamente significativa da DMO em cães nos estádios 2, 3 e 4 em comparação aos cães do grupo controle e ao estágio 1 ($p < 0,01$) em (A), e em cães no estágio 4 em comparação aos cães do grupo controle ($p < 0,01$) em (B).

Na avaliação do fêmur ($p = 0,4669$) e da segunda vértebra lombar ($p = 0,4235$), não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo controle e os animais com DRC, nem entre os diferentes estádios da doença (Figuras 7 e 8). Esses resultados sugerem que a densidade mineral, avaliada pela técnica de radiografia óptica digital nessas regiões, pode ter sido menos sensível quando comparada à análise da região mandibular.

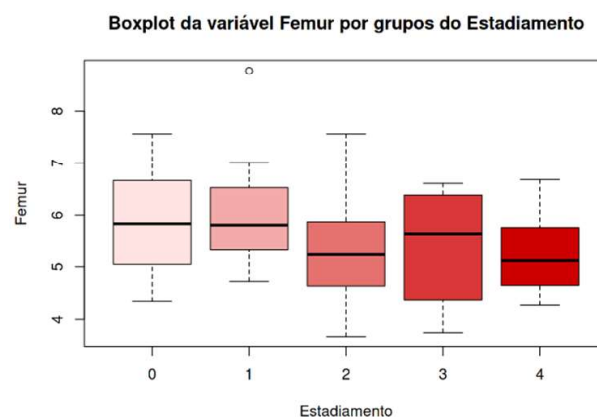


Figura 7: Gráfico de caixa ilustrando as densidades minerais ósseas (DMO), expressas em milímetros de alumínio (mmAl) no fêmur em cães do grupo controle (0) e com diferentes estádios de DRC da IRIS (1,2,3 e 4). As caixas representam os percentis 25 e 75, e as linhas centrais correspondem às medianas. As linhas de extensão indicam os limites mínimos e máximos das observações, e os círculos representam valores discrepantes. Não houve diferença estatisticamente significativa da DMO do fêmur em cães com DRC.

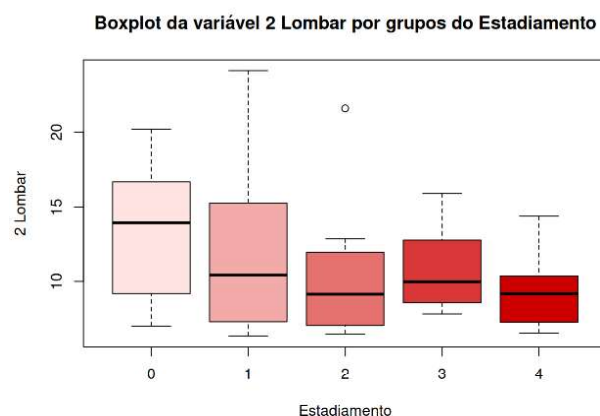


Figura 8: Gráfico de caixa ilustrando as densidades minerais ósseas (DMO), expressas em milímetros de alumínio (mmAl), na segunda vértebra lombar em cães do grupo controle (0) e com diferentes estádios de DRC da IRIS (1,2,3 e 4). As caixas representam os percentis 25 e 75, e as linhas centrais correspondem às medianas. As linhas de extensão indicam os limites mínimos e máximos das observações, e os círculos representam valores discrepantes. Não houve diferença estatisticamente significativa da DMO na segunda vértebra lombar em cães com DRC.

Em relação ao sítio de remodelamento ósseo, esses resultados corroboram os achados de Shipov et al. (2018), que observaram apenas alterações leves na qualidade óssea, como aumento marginal da porosidade e da reabsorção, sem redução significativa da densidade mineral óssea no fêmur de nove cães com DRC, sugerindo que o fêmur pode não constituir um sítio predominante de remodelamento ósseo associado ao DMO-DRC em cães. De forma complementar, nossos achados também estão de acordo com Davis (2015), que relatou maior comprometimento dos ossos maxilofaciais em casos de DMO-DRC canina.

Além da possível predileção dos ossos maxilofaciais para o desenvolvimento de alterações metabólicas associadas à DMO-DRC, outros fatores também podem influenciado os resultados obtidos por densitometria óptica radiográfica. Maior quantidade de tecidos moles sobrejacentes ao fêmur e à coluna lombar, especialmente musculatura e tecido adiposo, podem promover atenuação prévia e dispersão do feixe de raios X antes de sua interação com o tecido ósseo, reduzindo o contraste radiográfico e potencialmente mascarando variações da densidade mineral óssea, limitando a sensibilidade do método em regiões mais profundamente recobertas por tecidos moles (Widmer; Thrall, 2024). Em contrapartida, a mandíbula, por apresentar menor espessura de tecidos moles e maior superficialidade óssea, diminui essa interferência e se mostrou mais adequada para a detecção de alterações na densidade mineral óssea pela técnica avaliada.

Além da interferência dos tecidos moles, diferenças na espessura óssea associadas ao porte corporal também podem ter interferido nos resultados. Quanto maior a espessura óssea, maior a atenuação do feixe de raios X, independentemente da densidade mineral óssea (Widmer; Thrall, 2024). Como a técnica não distingue espessura óssea de conteúdo mineral, essa condição pode levar à superestimação dos valores de densidade mineral óssea e reduzir a sensibilidade do método para detectar alterações metabólicas em animais com ossos mais espessos. A análise estatística do efeito do porte corporal sobre a densitometria óptica radiográfica não pôde ser realizada em razão da distribuição desigual e altamente heterogênea dos animais entre os estratos de porte corporal e os estádios de DRC. Especificamente, o grupo controle não incluiu cães de pequeno porte, enquanto nos estádios 2, 3 e 4 de DRC não houve representação de animais de grande porte (Tabela 1). Essa configuração amostral inviabilizou

a formação de subgrupos com tamanho suficiente para a realização de uma análise estatística complementar com poder adequado.

O hipercortisolismo representa ainda uma causa de diminuição da densidade mineral óssea em cães (Lee et al., 2015). Com o objetivo de avaliar o potencial efeito do hipercortisolismo na técnica avaliada, foi realizada uma análise estatística complementar na qual os animais com essa comorbidade foram excluídos do grupo DRC (dois cães no estágio 1 e dois cães no estágio 2 de DRC). O resultado dessa análise não demonstrou diferença estatisticamente significativa em relação à análise primária. Dessa forma, optou-se pela manutenção desses animais na amostra final, considerando que o hipercortisolismo constitui uma comorbidade clinicamente relevante e observada na prática clínica de cães com DRC.

Apesar das limitações de interpretação relacionadas à interferência dos tecidos moles e à espessura óssea, a técnica de densitometria óptica radiográfica demonstrou ser uma ferramenta aplicável para a avaliação da densidade mineral óssea mandibular em cães. O método mostrou capacidade de detectar variações na densidade mineral óssea em cães com DRC, em concordância com resultados previamente descritos por outros autores em diversos outros contextos clínicos e experimentais (Guerra, Vulcano e Rocha, 2006; Lima et al., 2020; Schmidt et al., 2006). Reforçando assim sua confiabilidade e seu potencial de aplicação em estudos voltados à investigação de alterações ósseas associadas a diversas condições fisiopatológicas.

4.2 Biomarcadores de remodelação óssea

As análises descritivas das concentrações séricas da fosfatase alcalina total e de sua fração óssea, referentes ao grupo controle e aos cães com diferentes estádios de DRC, estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3: Análise descritiva dos parâmetros bioquímicos de remodelamento ósseo em cães com diferentes estádios de DRC e no grupo controle.

Variável laboratorial/ Intervalo de referência*	Controle n=8	Estádio 1 n=8	Estádio 2 n=8	Estádio 3 n=8	Estádio 4 n=8	Análise
FA (20-150) U/L	44	806	85	459	99	Média
	43	64	64	96	44	Mediana
	17-77	26-4.700	24-227	76-2.925	18-277	mín-máx
	38,63%	204,36%	79,98%	216,93%	104,7%	Coef. Var.
FAO (<60) U/L	19	---	30	27	22	Média
	18	---	31	25	22	Mediana
	8-33	---	14-42	22-37	13-30	mín-máx
	37,9%	---	30,8%	22,0%	24,7%	Coef. Var.

FA: fosfatase alcalina total, FAO: fração óssea da fosfatase alcalina, Coef. Var.: coeficiente de variação
 * KANEKO, J.J., HARVEY, D.W., BRUSS, W.L. Clinical biochemistry of domestic animals. 6 ed. San Diego: Academic Press, 928 p, 2008.

A fosfatase alcalina total foi analisada no soro dos 40 cães deste estudo. A mediana da concentração sérica desse parâmetro nos cães do grupo controle foi de 43 U/L, enquanto nos cães com DRC foi de 76 U/L, com variação entre 18 U/L (mínimo) e 4700 U/L (máximo). Não

foram observadas diferenças estatisticamente significativas ($p=0,07$) entre o grupo controle e os diferentes estádios da DRC para esse parâmetro (Figura 9).

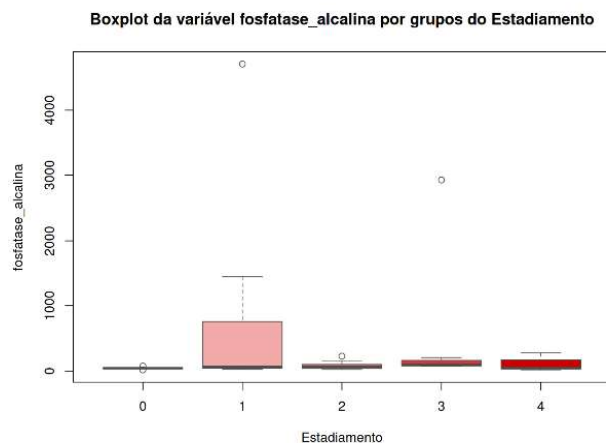


Figura 9: Gráfico de caixa ilustrando a comparação das medianas das concentrações séricas em UI/L do biomarcador fosfatase alcalina total entre o grupo controle (0) e os diferentes estádios de DRC da IRIS (1, 2, 3 e 4). As caixas representam os percentis 25 e 75, e as linhas centrais correspondem às medianas. As linhas de extensão indicam os limites mínimos e máximos das observações, e os círculos representam valores discrepantes. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para esse parâmetro entre os grupos.

B

Comorbidades relevantes em cães com DRC, incluindo quatro casos suspeitos ou confirmados de hipercortisolismo (estádios 1 e 2) e um caso de neoplasia hepática (estádio 3), contribuíram para valores máximos expressivamente elevados de fosfatase alcalina em alguns animais. Essas condições, reconhecidamente associadas ao aumento da atividade sérica da enzima, refletiram-se em coeficientes de variação superiores a 200%, especialmente nos estádios 1 e 3 da DRC. Essa elevada variabilidade provavelmente reduziu o poder estatístico do biomarcador. Embora a fosfatase alcalina total seja amplamente utilizada no monitoramento da DMO-DRC em humanos, conforme diretrizes do KDIGO (2017), os resultados deste estudo indicam sua limitação como indicador de DMO-DRC em cães, possivelmente em razão da baixa especificidade da enzima frente às alterações ósseas e adicionalmente da maior prevalência de hipercortisolismo nessa espécie.

Com o objetivo de aumentar a especificidade na avaliação do remodelamento ósseo, também foi analisado o comportamento dos níveis séricos da fração óssea da fosfatase alcalina em 32 cães deste estudo (controle e estádios 2, 3 e 4 de DRC). A mediana da concentração sérica desse parâmetro nos cães controle foi de 18 U/L, e nos cães com DRC foi de 25 U/L, com variação entre 8 U/L (mínimo) e 42 U/L (máximo) em todos os grupos. Todos os animais apresentaram valores dentro da faixa de referência para o parâmetro (Figura 10). Observou-se diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle e o estágio 2 ($p=0,01$), achado inesperado, visto que o comportamento fisiopatológico esperado seria o aumento progressivo da atividade da fosfatase alcalina óssea nos estádios mais avançados, acompanhando a intensificação do processo de remodelação óssea (KDIGO, 2017).

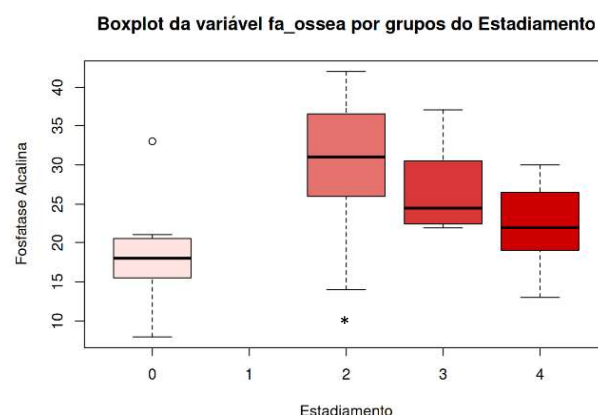


Figura 10: Gráfico de caixa ilustrando a comparação das medianas das concentrações séricas em UI/L do biomarcador fração óssea da fosfatase alcalina entre o grupo controle (0) e os diferentes estádios de DRC da IRIS (2, 3 e 4). As caixas representam os percentis 25 e 75, e as linhas centrais correspondem às medianas. As linhas de extensão indicam os limites mínimos e máximos das observações, e os círculos representam valores discrepantes. O asterisco indica diferença estatisticamente significativa em cães no estádios 2 em comparação aos cães do grupo controle ($p=0,01$).

A comparação dos valores obtidos de biomarcadores de remodelação óssea com dados provenientes de outros estudos na medicina veterinária não foi possível, em virtude da escassez de informações na literatura.

Diferentemente do observado em humanos com distúrbio mineral e ósseo associado à DRC (DMO-DRC) de alta remodelação (KDIGO, 2017), não foi verificada elevação dos valores da fração óssea da fosfatase alcalina. A divergência entre os achados em cães e os descritos em humanos pode estar relacionada à ausência de reagentes específicos para a espécie canina, podendo reduzir a sensibilidade analítica dos testes disponíveis. Além disso, diferenças na longevidade e na cronicidade da DRC entre as espécies podem influenciar o desenvolvimento das alterações ósseas, uma vez que o curso temporal mais curto da doença em cães pode não ser suficiente para induzir remodelação óssea acentuada.

Outra hipótese é que os cães com DRC apresentem predominantemente um DMO-DRC de baixa remodelação óssea, em contraste com o padrão de alta remodelação frequentemente relatado em humanos. Dessa forma, a realização de biópsias ósseas seria essencial para confirmar o tipo de remodelação predominante e ampliar a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos.

4.3 Biomarcadores séricos

As análises descritivas das concentrações séricas de ureia, creatinina, proteína total, albumina, cálcio total, cálcio iônico, fósforo e produto cálcio e fósforo dos cães do grupo controle e dos diferentes estádios de doença renal crônica estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4: Análise descritiva dos parâmetros bioquímicos séricos em cães com diferentes estádios de DRC e no grupo controle.

Variável laboratorial/ Intervalo de referência*	Controle n=8	Estádio 1 n=8	Estádio 2 n=8	Estádio 3 n=8	Estádio 4 n=8	Análise
Ureia 10-60 mg/dL	31 30 23-46 23,13%	33 33 18-43 27,73%	142 115 34-310 62,48%	212 173 94-420 50,86%	439 371 294-800 39,28%	Média Mediana mín-máx Coef. Var.
Creatinina 0,5-1,4 mg/dL	1,2 1,2 1,1-1,3 7,72%	1,2 1,2 1,0-1,3 8,76%	2,2 2,3 1,4-2,8 22,61%	3,7 3,6 3,1-4,5 15,31%	8,6 7,0 5,0-17 52,27%	Média Mediana mín-máx Coef. Var.
Proteínas Totais 5,4-7,5 g/dL	6,8 6,6 5,9-7,8 9,20%	6,7 6,7 6,3-7,2 4,03%	7,3 6,6 5,8-10 20,64%	6,6 6,6 5,1-8,1 13,25%	6,6 6,0 5,5-10 24,29%	Média Mediana mín-máx Coef. Var.
Albumina 2,6-4,0 g/dL	2,6 2,6 2,3-2,8 7,69%	3,0 3,1 2,6-3,3 7,45%	2,6 2,6 1,6-3,6 24,97%	2,8 2,8 1,8-3,3 17,72%	2,2 2,2 1,6-3,0 21,39%	Média Mediana mín-máx
Cálcio Total 8,4-11,5 mg/dL	8,90 8,86 8,4-9,5 4,16%	8,84 8,96 7,70-9,74 7,37%	9,67 9,90 7,9-10,6 10,0%	10,28 9,85 8,6-13,8 14,93%	8,30 9,40 4,7-11,2 31,89%	Média Mediana mín-máx Coef. Var.
Cálcio Iônico 1,10-1,40 mmol/L	1,12 1,10 1,1-1,2 3,17%	1,06 1,09 0,93-1,16 7,11%	1,06 1,07 0,98-1,1 3,55%	1,15 1,07 0,97-1,63 18,06%	0,88 0,95 0,45-1,2 34,17%	Média Mediana mín-máx Coef. Var.
Fósforo 2,5-6,0 mg/dL	3,50 3,50 3,1-4,1 10,58%	2,98 2,90 1,80-4,30 27,49%	4,57 4,4 2,2-7,4 44,69%	6,50 7,05 3,1-9,1 33,28%	20,38 15,0 5,6-65,0 93,53%	Média Mediana mín-máx Coef. Var.
Produto cálcio total x fósforo (>70) mg ² /dL ² **	31,2 31,2 26-36,5 11,7%	26,4 24,2 16,7-38,3 29,5%	44,1 43,7 22,4-70,6 53,2%	65,1 68,0 30,1-84 23,4%	138 119 56,6-306 50,9%	Média Mediana mín-máx Coef. Var.

Coef. Var.: coeficiente de variação. * KANEKO, J.J., HARVEY, D.W., BRUSS, W.L. Clinical biochemistry of domestic animals. 6 ed. San Diego: Academic Press, 928 p, 2008. ** LIPPI, I. et al, Prognostic role of the product of serum calcium and phosphorus concentrations in dogs with chronic kidney disease: 31 cases (2008–2010). JAVMA, v.245, n.10, p.1135-1140, 2014.

A mediana da concentração sérica de ureia nos cães com DRC foi de 171 mg/dL, variando de 18 mg/dL (mínimo) a 800 mg/dL (máximo). Observou-se aumento progressivo dos valores conforme o avanço da DRC azotêmica. Para esse parâmetro, verificaram-se diferenças

estatisticamente significativas entre os estádios 3 e 4 em comparação com o grupo controle e o estágio 1 de DRC da IRIS ($p < 0,01$; Figura 11).

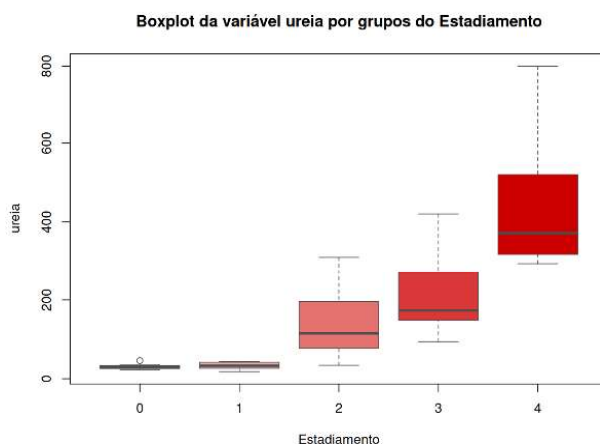


Figura 11: Gráfico de caixa ilustrando a comparação das mediana da concentração sérica em mg/dL de ureia entre o grupo controle (0) e os diferentes estádios de DRC da IRIS (1, 2, 3 e 4). As caixas representam os percentis 25 e 75, e as linhas centrais correspondem às medianas. As linhas de extensão indicam os limites mínimos e máximos das observações.

De forma semelhante à ureia, a creatinina também apresentou aumento progressivo conforme o avanço da DRC azotêmica. Observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os estádios 3 e 4 em comparação com o grupo controle e o estágio 1 da IRIS de DRC ($p < 0,01$). A mediana da concentração sérica de creatinina nos cães com DRC foi de 2,8 mg/dL, com valor máximo de 17 mg/dL registrado em um cão do estágio 4 (Figura 12).

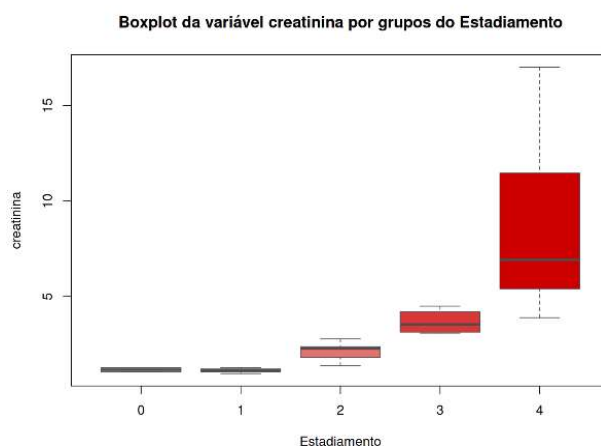


Figura 12: Gráfico de caixa ilustrando a comparação das mediana da concentração sérica em mg/dL de creatinina entre o grupo controle (0) e os diferentes estádios de DRC da IRIS (1, 2, 3 e 4). As caixas representam os percentis 25 e 75, e as linhas centrais correspondem às medianas. As linhas de extensão indicam os limites mínimos e máximos das observações.

Em relação à concentração sérica de proteína total, a mediana nos cães com DRC foi de 6,6 g/dL, com variação entre 5,1 g/dL (mínimo) e 10 g/dL (máximo). Apenas um cão do estágio 3 apresentou valor inferior à faixa de referência (5,4–7,5 g/dL). Não foram observadas

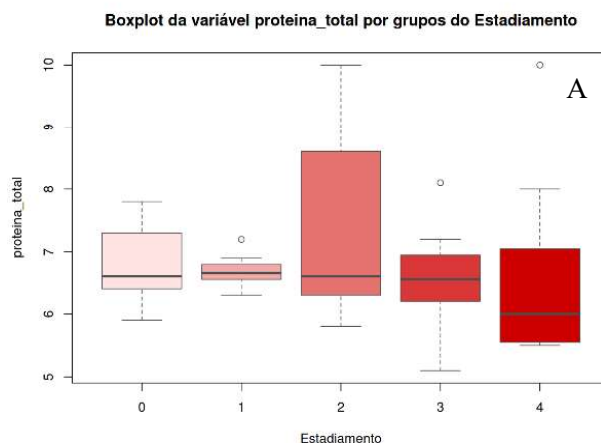
diferenças estatisticamente significativas entre o grupo controle e os diferentes estádios da DRC para esse parâmetro ($p = 0,44$).

Quanto à albumina, a mediana da concentração sérica foi de 2,8 g/dL, com variação entre 1,6 g/dL (mínimo) e 3,6 g/dL (máximo). Um total de 10 cães (31%) apresentou valores abaixo da faixa de referência (2,6–4,0 g/dL), com maior prevalência no estágio 4 da IRIS de DRC. Desses, dois cães eram do estágio 2, um do estágio 3 e sete do estágio 4. O estágio 4 da DRC apresentou diferença estatisticamente significativa em relação aos demais grupos ($p < 0,01$).

A mediana da concentração sérica de cálcio total nos cães com DRC foi de 9,7 mg/dL, com variação entre 4,7 mg/dL (mínimo) e 13,8 mg/dL (máximo). Um total de seis cães (19%) apresentou valores abaixo da faixa de referência (8,4–11,5 mg/dL): dois cães do estágio 1, um do estágio 2 e três do estágio 4. Por outro lado, um cão (3%) do estágio 3 apresentou valor acima do intervalo de referência. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo controle e os diferentes estádios da DRC para esse parâmetro.

De modo semelhante, a mediana da concentração sérica de cálcio iônico nos cães com DRC foi de 1,07 mmol/L, com variação entre 0,45 mmol/L (mínimo) e 1,63 mmol/L (máximo). Um animal estágio 3 da DRC apresentou valor sérico de cálcio iônico acima do intervalo de referência (1,63 mmol/L). Quatro cães do estágio 4, dois do estágio 3 e um do estágio 2 apresentaram valores abaixo da faixa de referência, totalizando sete cães com DRC (22%). Apesar de haver uma tendência de diminuição do cálcio iônico sérico no estágio 4 da DRC, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo controle e os diferentes estádios da doença.

A Figura 13 apresenta a comparação das medianas das concentrações séricas dos biomarcadores proteína total, albumina, cálcio total e cálcio iônico, entre o grupo controle e os diferentes estádios de DRC da IRIS.



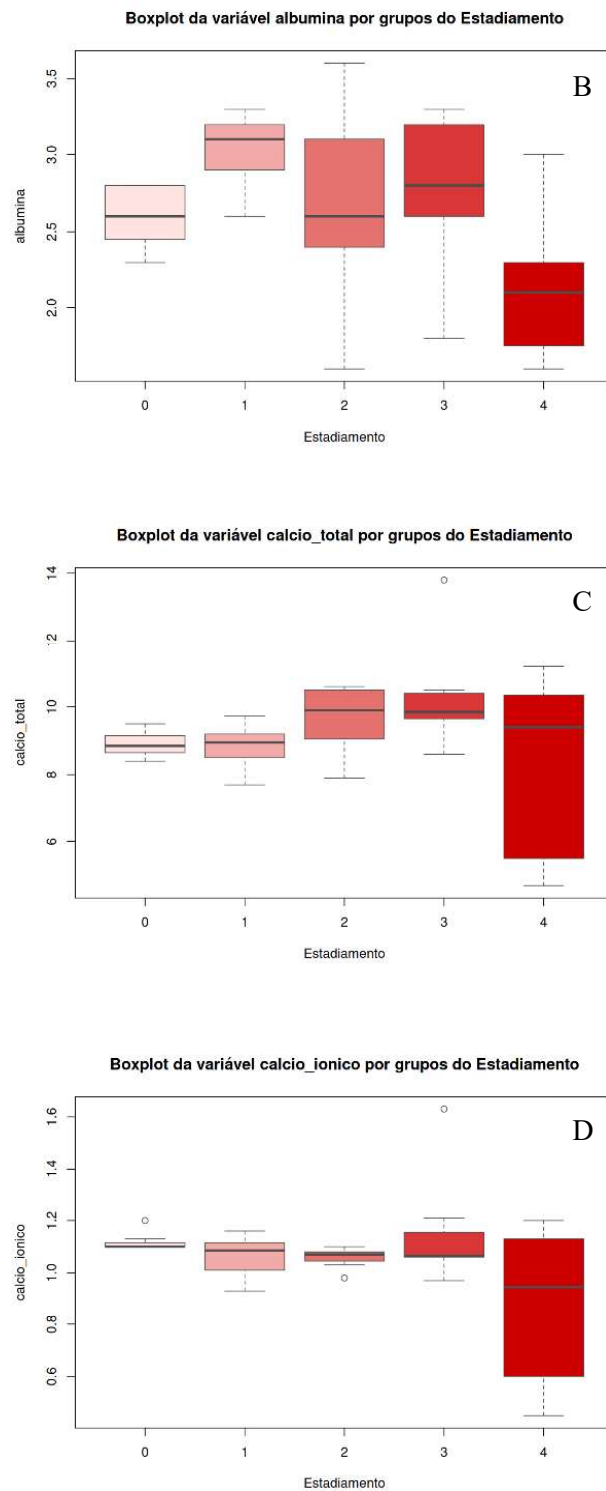


Figura 13: Gráficos de caixa ilustrando a comparação das medianas das concentrações séricas dos biomarcadores proteína total (g/dL) em A, albumina (g/dL) em B, cálcio total (mg/dL) em C e cálcio iônico (mmol/L) em D entre o grupo controle (0) e os diferentes estádios de DRC da IRIS (1, 2, 3 e 4). As caixas representam os percentis 25 e 75, e as linhas centrais correspondem às medianas. As linhas de extensão indicam os limites mínimos e máximos das observações, e os círculos representam valores discrepantes.

Por sua vez, a mediana da concentração sérica de fósforo nos cães com DRC foi de 5,8 mg/dL, com variação entre 1,8 mg/dL (mínimo) e 65 mg/dL (máximo). Observou-se uma tendência de aumento do fósforo conforme a progressão da DRC azotêmica (Figura 14), com diferença estatisticamente significativa entre o grupo do estágio 4 e os grupos controle e estádios 1 e 2 de DRC da IRIS ($p < 0,01$). O fósforo também apresentou forte correlação positiva com a ureia ($r = 0,66$) e a creatinina ($r = 0,73$).

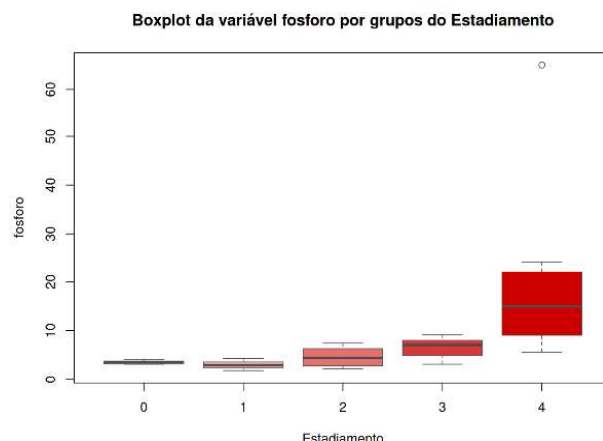


Figura 14: Gráfico de caixa ilustrando a comparação das medianas das concentrações séricas do biomarcador fósforo (mg/dL) entre o grupo controle (0) e os diferentes estádios de DRC da IRIS (1, 2, 3 e 4). As caixas representam os percentis 25 e 75, e as linhas centrais correspondem às medianas. As linhas de extensão indicam os limites mínimos e máximos das observações, e os círculos representam valores discrepantes.

A mediana do produto cálcio total x fósforo nos cães com DRC foi de $34,2 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$, com variação entre $16,7 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ (mínimo) e $306 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ (máximo). Apresentou comportamento semelhante à dosagem de fósforo, ureia e creatinina: tendência de aumento conforme a progressão da DRC azotêmica. Para esse parâmetro, verificaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os estádios 3 e 4 em comparação com o grupo controle e o estágio 1 de DRC da IRIS ($p < 0,05$; Figura 15).

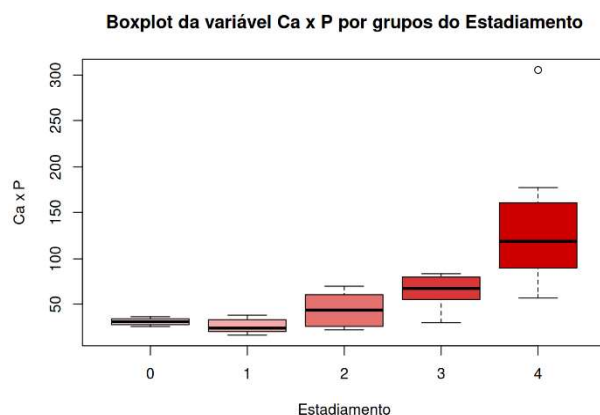


Figura 15: Gráfico de caixa ilustrando a comparação das medianas das concentrações séricas do biomarcador produto cálcio total x fósforo (mg^2/dL^2) entre o grupo controle (0) e os diferentes estádios de DRC da IRIS (1, 2, 3 e 4). As caixas representam os percentis 25 e 75, e as linhas centrais correspondem às medianas. As linhas de extensão indicam os limites mínimos e máximos das observações, e os círculos representam valores discrepantes.

O produto cálcio $\times$ fósforo total aumentou progressivamente com a progressão da DRC, atingindo valores acima do limiar associado ao risco de mineralização de tecidos moles ($>70 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$) no estágio 4, corroborando com Cortadellas et al. (2010) e Lippi et al. (2014). Este achado é clinicamente relevante, visto que o produto $\text{Ca} \times \text{P}$ elevado tem sido associado à calcificação vascular e de tecidos moles, à progressão da DRC e ao aumento do risco de mortalidade em cães (Lippi et al., 2014).

Os parâmetros cálcio total ($p = 0,08$) e cálcio iônico ($p = 0,24$) não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Observou-se que os valores de cálcio total permaneceram, em sua maioria, dentro da faixa de referência, corroborando estudos de Harjes et al. (2017), Parker et al. (2017) e Pedrinelli et al. (2020), e reforçando que esse parâmetro, isoladamente, possui sensibilidade limitada para refletir distúrbios do metabolismo mineral. Já o cálcio iônico apresentou discreta redução nos estádios mais avançados da DRC, achado compatível com o descrito por Harjes et al. (2017), Miyakawa et al. (2021) e Parker et al. (2017).

Adicionalmente, a albumina ($p < 0,01$) apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Observou-se queda acentuada no estágio 4, padrão compatível com processo inflamatório crônico, menor ingestão de proteína e/ou perdas proteicas urinárias ou intestinais - condições que tendem a se agravar em animais nos estádios mais avançados da DRC (Rudinsky et al., 2018).

4.4 Correlação entre a DMO e biomarcadores

A análise da correlação de Spearman entre os parâmetros bioquímicos séricos avaliados e as medidas de densidade mineral óssea (mandíbula alveolar, base do corpo da mandíbula, fêmur e segunda vértebra lombar) apresentou, de forma geral, coeficientes de correlação (r) baixos, sugerindo ausência de correlações lineares robustas.

Em relação aos biomarcadores de remodelação óssea, a fração óssea da fosfatase alcalina apresentou correlação negativa fraca com a DMO da mandíbula alveolar ($r = -0,38$), sugerindo que valores mais elevados ocorrem em animais com menor densidade óssea. Não foram observadas correlações relevantes entre esse parâmetro e as demais regiões avaliadas, incluindo base do corpo mandibular ($r = -0,18$), fêmur ($r = 0,04$) e segunda vértebra lombar ($r = 0,01$).

Entre os parâmetros bioquímicos, ureia ($r = -0,49$), creatinina ($r = -0,40$) e fósforo ($r = -0,40$) foram os que apresentaram as maiores correlações com a DMO da mandíbula alveolar, embora ainda de magnitude moderada a fraca. Esses achados sugerem que a progressão da DRC, refletida pelo aumento desses marcadores, está associada à redução da DMO mandibular, em concordância com a diminuição da densidade mineral óssea observada nesse estudo nos estádios azotêmicos de DRC.

A matriz completa de correlação entre todos os parâmetros analisados encontra-se disponível no Apêndice A.

4.5 Limitações

Entre as limitações deste estudo incluem-se o reduzido tamanho amostral. Além disso, cães com DRC de início juvenil podem apresentar metabolismo mineral distinto daqueles com DRC de início na idade adulta, e o presente estudo incluiu ambos os grupos sem distinção específica. A presença de comorbidades, principalmente o hipercortisolismo, e de protocolos terapêuticos diferentes também podem ter influenciado nas análises dos parâmetros

bioquímicos e ósseos. Por fim, não foram realizadas avaliações complementares por densitometria óssea, tomografia computadorizada quantitativa ou biópsia óssea, que poderiam ter permitido uma comparação direta com a técnica de radiografia óptica digital.

5 CONCLUSÕES

Em síntese, a densitometria óptica radiográfica mostrou-se uma metodologia acessível, reprodutível e viável para avaliação da densidade mineral óssea em cães com DRC, com a região alveolar mandibular destacando-se como o sítio mais sensível às variações associadas à progressão da doença e ao aumento das concentrações séricas de ureia, creatinina e fósforo. Esses achados sustentam o potencial dessa região como referência para investigações futuras.

Embora a técnica apresente limitações na diferenciação entre os diferentes estádios da DRC, demonstrou potencial para uso em triagens clínicas e no monitoramento longitudinal de pacientes. Observou-se restrição de aplicabilidade em cães braquicefálicos de pequeno porte e em portadores de doença periodontal grave, devido a interferências anatômicas que dificultaram a obtenção e interpretação das imagens.

Em relação aos biomarcadores séricos, tanto a fosfatase alcalina total quanto sua fração óssea apresentaram baixa sensibilidade para a detecção isolada do DMO-DRC em cães. No entanto, a correlação negativa entre a fração óssea da fosfatase alcalina e a densidade mineral óssea mandibular sugere que a utilização sequencial desse marcador pode representar uma estratégia complementar no acompanhamento de alterações metabólicas ósseas em cães com DRC. Ainda assim, estudos adicionais são necessários para confirmar sua aplicabilidade e relevância clínica.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, J. D. S.; STERMAN, F. A. Determination of bone mineral density of the distal extremity of the radio in rottweiler, by radiographic optic densitometry. **Veterinária e Zootecnia**, v. 17, n. 2, p. 229-237, 2010
- BONECKA, J. et al. Selection of X-ray Tube Settings for Relative Bone Density Quantification in the Knee Joint of Cats Using Computed Digital Absorptiometry. **Sensors**, v. 24, n. 17, 2024a
- BONECKA J. et al. Relationship between Feline Knee Joint Osteoarthritis and Bone Mineral Density Quantified Using Computed Tomography and Computed Digital Absorptiometry. **Animals**, v. 14, n. 17, 2024b
- BOVER, J. et al. The non-invasive diagnosis of bone disorders in CKD. **Calcified Tissue International**, v.108, n.4, p.512-527, 2021
- CARDOSO, J. L. M. et al. Marcadores séricos do metabolismo ósseo no hipertireoidismo felino. **Ciência Rural**, v.38, n.5, p. 1368-1374, 2008
- CHEW, J. D.; DIBARTOLA, P. S.; SCHENCK, A. P. Chronic renal failure. *In: Canine and feline nephrology and urology*, 2 ed., St. Louis: Elsevier, 2011. p. 145-196
- CORTADELLAS, O. et al. Calcium and phosphorus homeostasis in dogs with spontaneous chronic kidney disease at different stages of severity. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.24, n.1, p.73-79, 2010
- COSTA, T. A. C. et al. Comparison of radiographic bone density measurements of the radius in dogs using 6063 and 6351 aluminum scales. **Ciência Animal Brasileira**, v. 25, n. 2, 2024
- DAVIS, M. E. Oral manifestations of chronic kidney disease and renal secondary hyperparathyroidism: a comparative review. **The Journal of Veterinary Dentistry**, v.32, n.2, p. 87-98, 2015
- DE BRITO GALVÃO, J. F.; SCHENCK, P. A.; CHEW, D. J. A quick reference on hypocalcemia. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v.47, n.2., p.249-256, 2017
- FINCH, N. C. et al. Fibroblast growth factor 23 (fgf-23) concentrations in cats with early nonazotemic chronic kidney disease and in healthy geriatric cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 2, p. 227-233, 2013
- FOSTER, J. D. Update on mineral and bone disorders in chronic kidney disease. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, n.46, p.1131-1149, 2016
- GARTON, J. M. et al. Can radiologists detect osteopenia on plain radiographs? **Clinical Radiology**, v.49, p.118-122, 1994
- GEDDES, R. F. et al. The role of phosphorus in the pathophysiology of chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v.23, n.2, p.122-133, 2013

GIOVANINNI, H. L.; MESSAS, B. N. Hiperparatireoidismo secundário renal (Distúrbio metabólico ósseo na doença renal crônica). Em: CRIVELLENTI, Z. L. **Tratado de nefrologia e urologia em cães e gatos**, 2ed, São Paulo: Medvet, p.171–181, 2026

GUERRA, P. C.; VULCANO, L. C.; ROCHA, N. S. Avaliação radiográfica, densitométrica e histológica do uso de perfurações ósseas para o estímulo de consolidação de fraturas do terço distal do rádio de cães. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 43, n. 2, p. 186–195, 2006

HARJES, L. M. et al. Fibroblast growth factor-23 concentration in dogs with chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.31, n.3, p.784–790, 2017

ILIĆ, D. et al. Measuring of mandible bone density in dogs using/digital radiography/radiovisigraphy. **Acta Veterinaria**, v. 70, n. 3, p. 285–295, 2020

INTERNACIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. IRIS Staging of CKD, p.1-5, 2023. Disponível em: < http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Staging_of_CKD_modified_2023.pdf > Acesso em 11 de fevereiro de 2026

IZZO, C. et al. Chronic kidney disease with mineral bone disorder and vascular calcification: an overview. **Life**, v. 14, n. 3, p. 418, 2024

KANEKO, J.J., HARVEY, D.W., BRUSS, W.L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 6 ed. San Diego: Academic Press, 928 p, 2008

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements*, v.7, n.1, p.1-59, 2017. Disponível em:< [https://www.kisupplements.org/article/S2157-1716\(17\)30001-1/fulltext](https://www.kisupplements.org/article/S2157-1716(17)30001-1/fulltext) > Acesso em 01 de maio de 2024

LEE D. et al. Quantitative CT assessment of bone mineral density in dogs with hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Science*, v. 16, n. 4, p. 531-542, 2015

LEVEY, A. S. et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). **Kidney International**, v. 67, n. 6, p. 2089–2100, 2005

LIMA, A. F. et al. Evaluation of bone mineral density using radiographic optical densitometry of pre and postpubertal bitches submitted to ovariohysterectomy. **Archives of Veterinary Science**, v.25, n.4, p.55-65, 2020

LIPPI, I. et al Prognostic role of the product of serum calcium and phosphorus concentrations in dogs with chronic kidney disease: 31 cases (2008-2010). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.245, n,10, p.1135-1140, 2014

LLORET, M. J. et al. Evaluating osteoporosis in chronic kidney disease: both bone quantity and quality matter. **Journal of Clinical Medicine**, v.13, n.1010, 2024

MIYAKAWA, H. et al. Association between serum fibroblast growth factor-23 concentration and development of hyperphosphatemia in normophosphatemic dogs with chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 35, n. 5, p. 2296–2305, 2021

MIYAKAWA, H. et al. Serum fibroblast growth factor-23 concentrations in young and mature adult cats with chronic kidney disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 24, n. 8, p. 815–820, 2022

MOE, S. et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). **Kidney International**, v.69, n.11, p.1945-1953, 2006

MOE, S. M. et al. Chronic kidney disease-mineral-bone disorder: a new paradigm. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 14, n. 1, p. 3–12, 2007

PEDRINELLI, V. et al. Nutritional and laboratory parameters affect the survival of dogs with chronic kidney disease. **PLoS ONE**, v.15, n.6, 2020

PARKER, V. J. et al. Association of vitamin D metabolites with parathyroid hormone, fibroblast growth factor-23, calcium, and phosphorus in dogs with various stages of chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, n. 3, p. 791–798, 2017

PERINI-PERERA, S. et al. Evaluation of chronic kidney disease progression in dogs with therapeutic management of risk factors. **Frontiers in Veterinary Science**, v.8, 2021

RAHAL, S. et al. Optic densitometry in radiographic images to evaluate nutritional secondary hyperparathyroidism in kittens. **Ciência Rural**, v. 32, n. 3, p. 421–425, 2002

ROGERS W. A. Source of serum alkaline phosphatase in clinically normal and diseased dogs: a clinical study. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 168, n. 10, p. 934-937, 1976

RUDINSKY, A. J. et al. Factors associated with survival in dogs with chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 32, n. 6, p. 1977–1982, 2018

SCHMIDT, C. et al. Mineral density in bones of ovariohysterectomized bitches, with or without oral estrogen replacement. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.58, n.4, p.506-510, 2006

SEGEV, G.; MELTZER, H.; SHIPOV, A. Does Secondary Renal Osteopathy Exist in Companion Animals? **Veterinary Clinics of North America - Small Animal**, v.46, p.1151-1162, 2016

SHIPOV, A. et al. The effect of naturally occurring chronic kidney disease on the micro-structural and mechanical properties of bone. **PLoS ONE**, v.9, n.10, 2014

SHIPOV, A. et al. The Influence of Chronic Kidney Disease on the Structural and Mechanical Properties of Canine Bone. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.32, n.1, p.280–287, 2018

VULCANO, L. C.; SANTOS, F. A. M.; GODOY, C. L. B. Determination the bone mineral density of the distal extremity of the radius-ulna in cats: correlation between weight, sex and age. **Ciência Rural**, v.38, n.1, p.124-128, 2008

WIDMER, W. R.; THRALL, D. E. Radiation Protection and the Physics of Diagnostic Radiology. Em: SEILER, G. S.; THRALL, D. E. Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology. 8 ed, St. Louis, Missouri: Saunders, 1024 p.2-22, 2024

WOODS, G.; ISRAELIANTZ, G. N.; HANDEL, I.; LIUTI, T.; MELLANBY, R. J.; SCHWARZ, T. Osteodensitometry for assessment of bone mineral density of the canine head: preliminary results. **Animals**, n. 11, v. 5, p. 1-12, 2021

7 APÊNDICE

Matriz de correlação ilustrando o grau de associação entre os parâmetros bioquímicos e medidas ósseas usando o coeficiente de correlação não-paramétrica de Spearman.

