

Ana Teresa Castilho Rousseau

**Nefrite Intersticial Crónica Felina: Revisão da
literatura e apresentação de casos clínicos**

Orientador: Professora Doutora Joana Tavares de Oliveira

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Faculdade de Medicina Veterinária
Lisboa
2022**

Ana Teresa Castilho Rousseau

Nefrite Intersticial Crónica Felina: Revisão da literatura e apresentação de casos clínicos

Relatório de estágio defendido em provas públicas para obtenção do Grau de mestre em Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, no dia 17 de Junho de 2022, perante o júri, com o despacho de Nomeação nº 213/2022, com a seguinte composição do júri:

Presidente: Professora Doutora Sofia Van Harten

Arguente: Professor Doutor André Meneses

Orientador: Professora Doutora Joana Tavares de Oliveira

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2022

*É o tempo da travessia: e, se
não ousarmos fazê-la, teremos
ficado para sempre, à margem
de nós mesmos.*

Fernando Teixeira de Andrade

Agradecimentos

Desejo agradecer à Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias por existir e realizar sonhos. Agradeço a todos os docentes pelo exemplo, inspiração, partilha de conhecimento, dedicação e paciência que mostraram durante todos estes anos.

Aos médicos veterinários, enfermeiros e auxiliares do hospital veterinário da FMV- ULHT pela ajuda, acompanhamento e dedicação a mim e a todos alunos deste curso.

A todos os colegas de curso, que foram companheiros de luta, que partilharam os mesmos momentos difíceis e de desespero que eu, mas também, momentos de conquistas e alegria.

Um agradecimento especial à Prof. Doutora Joana Oliveira por ter sido minha orientadora, por ter sugerido, perante as minhas áreas de interesse, um tema de dissertação, por toda a ajuda e palavras de incentivo nos momentos mais difíceis.

Ao Prof. Doutor Pedro Faísca, por quem tenho grande admiração, por toda a ajuda, partilha e pela enorme disponibilidade que sempre demonstrou quando precisei. Ao Dr. José Catarino que me facultou todos os documentos que lhe pedi e que mostrou sempre disponível para ajudar.

Agradeço ao meu pai, que um dia me disse, vais ser veterinária. Sem ele não tinha sido possível realizar este percurso e a ele dedico esta dissertação, à minha mãe pela paixão aos animais e por ser responsável por ter tido tantos cães durante a minha infância.

Às minhas manas, que sempre acreditaram em mim, que estiveram presentes nos bons e maus dias e que sempre me deram palavras de incentivo.

À minha melhor amiga que sempre me acompanhou desde pequenina, nos bons e maus momentos da minha vida.

Ao meu namorado pelo companheirismo e paciência que sempre mostrou e por ser muito especial para mim.

Resumo

A doença renal crónica (DRC) felina é uma doença de carácter tipicamente progressivo e irreversível com elevada prevalência, que afeta gatos de qualquer idade, mas é mais prevalente em animais séniores (11-14 anos) e geriátricos (> 15 anos), ou com idade superior a 7 anos.

A nefrite intersticial crónica (NIC), é uma alteração morfológica frequentemente relacionada com a DRC felina, sendo o achado histopatológico mais comumente encontrado naquela. Histologicamente, lesões renais de NIC são multifocais e segmentadas, com infiltrados linfoplasmocitários e gordura, degeneração e atrofia tubular, fibrose intersticial, mineralização e glomeruloesclerose.

Com este trabalho pretendeu-se avaliar a prevalência de NIC em gatos, as possíveis etiologias e a sua relação com outras alterações linfoplasmocitárias. Para isso recolheu-se relatórios histopatológicos dum laboratório de referência, onde encontrámos um número extremamente baixo de casos enviados para diagnóstico histopatológico. Apenas 33 análises histopatológicas de rim de gato doméstico foram submetidas ao laboratório num total de 2 anos de trabalho do mesmo. Estes corresponderam a uma percentagem de apenas 2,13% dos 1546 casos de peças provenientes de gatos que foram analisadas.

Esta percentagem de análises histopatológicas foi muito reduzida tendo em conta a elevada prevalência de casos de DRC em gatos, não correspondendo à magnitude de diagnósticos feitos anualmente. Apesar do baixo número de casos, a representatividade do diagnóstico de Nefrite Intersticial Crónica foi contundente, tendo sido diagnosticada NIC em 73,3% dos casos renais estudados.

Neste trabalho descreveu-se ainda dois casos clínicos de DRC felina por NIC que apresentavam outras comorbilidades linfoplasmocitárias, incluindo Cistite idiopática Felina (CIF), Doença Inflamatória Intestinal Crónica (DIIC) e Gengivoestomatite Crónica Felina, sugerindo uma predisposição para uma resposta linfoplasmocitária exacerbada, possivelmente devido a um mau funcionamento do eixo Hipotálamo-hipófise-adrenal.

É notória a escassez de estudos de investigação em Medicina Interna de Animais de Companhia que se dediquem aos possíveis fatores de risco e etiologias de DRC, sendo necessários muitos mais estudos para uma melhor compreensão e abordagem da patologia na prática clínica.

Palavras-chave: DRC felina, alterações linfoplasmocitárias, histopatologia, fatores de risco

Abstract

Feline chronic kidney disease (CKD) is a typically progressive and irreversible disease with a high prevalence, which affects cats of any age, but is more prevalent in senior (11-14 years) and geriatric (> 15 years) animals, or aged over 7 years.

Chronic interstitial nephritis (CIN) is a morphological alteration frequently related to feline CKD, being the histopathological finding most commonly found in that one. Histologically, renal lesions of CIN are multifocal and segmented, with lymphoplasmacytic infiltrates and fat, tubular degeneration and atrophy, interstitial fibrosis, mineralization and glomerulosclerosis.

The aim of this study was to evaluate the prevalence of CIN in cats, the possible etiologies and its relationship with other lymphoplasmacytic alterations. For this, histopathological reports were collected from a reference laboratory, where we found an extremely low number of cases sent for histopathological diagnosis. Only 33 histopathological analyzes of domestic cat kidneys were submitted to the laboratory in a total of 2 years of work. These corresponded to a percentage of only 2.13% of the 1546 cases analyzed.

This percentage of histopathological analyzes was very low considering the high prevalence of CKD cases in cats, not corresponding to the magnitude of diagnoses made annually. Despite the low number of cases, the representativeness of the diagnosis of Chronic Interstitial Nephritis was overwhelming, with CIN being diagnosed in 73.3% of the renal cases studied.

This study also described two clinical cases of feline CKD due to CIN that had other lymphoplasmacytic comorbidities, including Feline Idiopathic Cystitis (FIC), Chronic Inflammatory Bowel Disease (IBD) and Feline Chronic Gingivostomatitis, suggesting a predisposition to an exacerbated lymphoplasmacytic response, possibly due to a malfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

The scarcity of research studies in Companion Animal Internal Medicine dedicated to possible risk factors and etiologies of CKD is notorious, and many more studies are needed for a better understanding and approach of the pathology in clinical practice.

Keywords: feline CKD, lymphoplasmacytic alterations, histopathology, risk factors

Lista de abreviaturas e siglas

ACTH- hormona adrenocorticotrópica

AINES- Anti-inflamatórios não esteroides

BID- Duas vezes ao dia, da locução latina “*Bis In Die*”

BUN- Ureia sérica do inglês, “Blood urea nitrogen”

CI- Cistite intrsticial

CIF- Cistite intersticial/idiopática felina

CRFK- Células renais felinas Crandell Rees do inglês, “Crandell Rees feline Kidney”,

CRH- hormona libertadora de corticotrofina

CTGF- Fator de crescimento de tecido conjuntivo do inglês, “Connective tissue growth factor”,

CTRS- Sistema central de resposta a ameaças do inglês, “Central threat response system”

CvRD- Doença cardiovascular-renal, do inglês “cardiovascular renal disorders”

DII- Doença inflamatória intestinal

DIIC- Doença inflamatória intestinal crônica

DP- Doença periodontal

DRC- Doença Renal Crônica

DR- Doença Renal

DU- Densidade urinária

EOS- Eosinófilos

ET-1- Endotelina-1, do inglês “Endotheline -1”

FCV- Calicivirus felino, do inglês “Feline Calicivirus”

FeMV- Morbilivirus felino, do inglês “Feline morbillivirus”

FGF- Fator de crescimento de fibroblastos, do inglês “Fibroblast growth factor”

FGF-23- Fator de crescimento de fibroblastos-23, do inglês “Fibroblast growth factor-23”

FHV- Herpesvirus felino, do inglês “Feline Herpesvirus”

FIV- Vírus da imunodeficiência felina, do inglês “ Feline immunodeficiency vírus”

FmoPV- Morbilivirus felino, do inglês “Feline morbillivirus Paramyxovirus”

FPV- Vírus da Panleucopénia felina, do inglês “Feline Panleukopenia virus”

HCT- Hematócrito

HGB- Hemoglobina

HIV- Virus da imunodeficiência humana, do inglês “Human immunodeficiency vírus”

HVFMV- Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária

HPA- eixo hipotálamo-hipofise-adrenal

IBD- Intestinal Bowel Disease

ICC- Índice de condição corporal

IgA- Imunoglobulina A

IgG4- Imunoglobulina G4

IRIS- International Renal Interest Society

IM- Intramuscular

ITU- Infecções do trato urinário

IV- Intravenoso

LEU- Leucócitos

LRA- lesão renal aguda

MEC- Matriz extracelular

MEI- manifestações extra-intestinais

MON- Monócitos

NIA- Nefrite intersticial aguda

NIC- Nefrite intersticial crônica

NEU- Neutrófilos

NTI- Nefrite tubulointersticial

PA- Pressão arterial

PAAF- Punção aspirativa por agulha fina

PAS- Pressão arterial sistólica

PAS- Pressão arterial sistêmica

PAS- Periodic acid-Schiff

PDGF- Fator de crescimento derivado de plaquetas, do inglês” Platelet-derived growth factor”

p.e- Por exemplo

pH- Potencial de hidrogénio

PKD- Doença renal poliquística do inglês, “Polycystic kidney disease”

PO- Por via oral, da locução latina “*Per Os*”

RBC- Eritrócitos, do inglês “Red blood cells”

ROS- Espécies reativas de oxigênio, do inglês, “Reactive Oxygen species”

SAM- Sistema Simpático-Adreno-Medular

SC- Subcutânea

SCR- Síndrome Cardio-renal

SID- Uma vez ao dia, da locução latina “*Semel In Die*”

SNC- sistema nervoso central

SNS- sistema nervoso simpático

TFG- Taxa de filtração glomerular

TGF- beta- Fator de crescimento transformador betado inglês, “Transforming growth factor beta”

TG-2- Transglutaminase 2

TH- Tirosina hidroxilase

TID- Três vezes ao dia, da locução latina “*Ter In Die*”

TM- Tomografia computadorizada

TNF- alfa- Inibidores do fator de necrose tumoral alfa

TSA- Teste de sensibilidade a antibióticos

TRC- Tempo de repleção capilar

SC- Subcutâneo

SDMA- Dimetilarginina Simétrica

SNS- Sistema Nervoso Simpático

SRAA- Sistema Renina-Angiotensina- Aldosterona

sCr- Creatinina

UCI- Unidade de cuidados intensivos

UDI- Unidade de Doenças Infectocontagiosas

UFC- Unidades formadoras de colônias

Lista de unidades e símbolos

Cm- Centímetro

dl- Decilitro

g- Grama

g/dl- Grama por decilitro

l- Litro

mm- Milímetro

mg/dl- Miligramas por decilitro

mmHg- Milímetros de mercúrio

mg- Miligramas

mg/Kg- Miligramas por quilograma

mmol- Milimol

Kg- Quilograma

µg- Microgramas

µg/dl- Microgramas por decilitro

µmol- Micromol

µmol / l- Micromol por litro

=- Igual

+ - Mais

<- Menor

>- Maior

%- Porcentagem

®- Marca registrada

Índice geral

Casuística do estágio curricular.....	14
Introdução	22
1. Anatomia e fisiologia renal – Noções gerais.....	22
1.1. Anatomia Renal.....	22
1.2. Fisiologia Renal	24
2. Doença renal crônica em felinos- Enquadramento do tema.....	25
3. Nefrite intersticial crônica	27
3.1. Fisiopatologia.....	27
3.2. Etiologia e fatores de risco	29
3.2.1. O papel do encurtamento do telômero na DRC.....	29
3.2.2. Papel da hipertensão sistêmica na DRC e Doenças cardiovasculares-Renais	31
3.2.3. Hipertireoidismo e DRC	32
3.2.4. Infecções virais e DRC	33
3.2.5. Dieta	35
3.2.6. Ambiente	35
3.2.7. O fator genético	36
3.2.8. Vacinação e DRC	37
3.2.9. Doença periodontal e DRC	38
3.2.10. Doença inflamatória intestinal e doença renal	40
3.2.11. Fator Stress na doença renal	41
3.2.12. Lesão renal aguda como fator de risco para DRC	42
4. Fatores associados à progressão da doença- Resposta do rim à lesão.....	43

4.1.	Inflamação e Fibrose intersticial	43
4.2.	Isquemia e Hipóxia	46
4.3.	Stress oxidativo	47
5.	Apresentação clínica e diagnóstico	48
5.1.	Biomarcadores de DRC	50
5.2.	Estadiamento da DRC	53
6.	Materiais e métodos	54
7.	Resultados	55
8.	Casos clínicos	57
8.1.	Caso clínico 1 “Cinzinha”	57
8.1.1.	Identificação do paciente e anamnese	57
8.1.2.	História clínica	58
8.1.3.	Abordagem clínica e exames de diagnóstico	58
8.1.4.	Diagnóstico definitivo	61
8.1.5.	Tratamento	61
8.1.6.	Evolução clínica	62
8.1.7.	Exame Histopatológico	62
8.2.	Caso clínico 2- “Sol”	63
8.2.1.	Identificação do paciente e anamnese	63
8.2.2.	História clínica	64
8.2.3.	Abordagem clínica e exames de diagnóstico	64
8.2.4.	Diagnóstico definitivo	68
8.2.5.	Tratamento	68
8.2.6.	Evolução clínica	68
8.2.7.	Exame Histopatológico	69

9. Discussão	70
10. Conclusão	82
11. Referências Bibliográficas	83

Índice de Tabelas

Tabela 1- Distribuição da casuística das diferentes consultas de especialidade assistidas durante o período de estágio curricular no HVFMV.....	16
Tabela 2- Distribuição dos diferentes motivos de internamento assistidos durante o período de estágio curricular no HVFMV.....	17
Tabela 3- Distribuição dos diferentes exames complementares assistidos durante o período de estágio curricular no HVFMV.....	19
Tabela 4. Distribuição da casuística de cirurgias assistida durante o período de estágio curricular no HVFMV.....	20
Tabela 5- Estadiamento da DRC em estádios 1, 2, 3 ou 4 de acordo com a severidade da doença.....	56
Tabela 6- Sub-estadiamento de DRC em felinos representando a UP/C de acordo com a IRIS	56
Tabela 7- Sub-estadiamento de DRC em felinos representando a PAS de acordo com a IRIS	56
Tabela 8- Parâmetros com alterações encontrados no Hemograma.....	61
Tabela 9- Alterações relevantes encontradas nas análises bioquímicas.....	61
Tabela 10- Alterações físicas, químicas e microscópicas encontradas na urianálise tipo III.....	62
Tabela 11- Parâmetros com alterações encontrados no hemograma.....	67
Tabela 12- Parâmetros com alterações encontrados nas análises bioquímicas.....	68
Tabela 13- Parâmetros com alterações na urianálise.....	68

Índice de Figuras

Figura 1. Localização do sistema urinário felino.....	22
Figura 2. A) Componentes da unidade funcional do rim, nefrônio B) Corte sagital do rim.....	23
Figura 3. Rim de gato (HE, x100)	24
Figura 4. Rim de gato com DRC. Imagem histológica evidenciando atrofia tubular com atenuação da membrana basal e inflamação granulomatosa com gotículas de gordura intersticial (PASH).....	28
Figura 5. Imagem histológica de rim de gato com DRC, representativa da zona cortical renal com inflamação e fibrose grave (PASH)	45
Figura 6. Imagem histológica de rim de gato evidenciando nefrite intersticial crônica (NIC). (HE, x5)	59
Figura 7. Imagem ecográfica de rim com dilatação marcada da pélvis renal, compressão do córtex renal e perda da diferenciação córtico medular normal.....	63
Figura 8. Imagem ecográfica de ureter esquerdo dilatado e presença de estrutura ecóica produtora de sombra acústica compatível com ureterólito ou tampão ureteral	63
Figura 9. Fotografia de rim e ureter esquerdo após nefrectomia, evidenciando um aspeto pálido e tamanho ligeiramente reduzido.....	64
Figura 10. Imagem histológica representativa de hidronefrose com compressão do córtex renal e infiltrados inflamatórios mononucleares intersticiais e fibrose renal. (10x, HE)	65
Figura 11. Imagem ecográfica de rim, evidenciando perda da diferenciação córtico medular e acumulação de líquido subcapsular.....	69
Figura 12. Imagem ecográfica de porção intestinal, o duodeno apresenta aumento da espessura e hiperecogenicidade	70
Figura 13. Imagem histológica de rim evidenciando dilatação tubular e infiltração intersticial de células mononucleares e fibrose marcada (HE, x10)	72

Índice de Gráficos

Gráfico 1. Distribuição da casuística ordenada por especialidade assistida durante o estágio curricular no HVFMV.....	16
Gráfico 2. Distribuição dos diferentes motivos de internamento assistidos durante o período de estágio curricular no HVFMV.....	18
Gráfico 3. Distribuição dos diferentes exames complementares assistidos durante o período de estágio curricular no HVFMV.....	19
Gráfico 4. Distribuição da casuística de cirurgias assistida durante o período de estágio curricular no HVFMV.....	21
Gráfico 5. Distribuição da percentagem de diagnóstico de NIC em 15 alterações histopatológicas renais.....	59

Casuística do Estágio Curricular

No âmbito das atividades letivas do 6º ano do mestrado de Medicina Veterinária, realizei o meu estágio curricular no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária (HVFMV) na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, em Lisboa.

A escolha do local de estágio teve como objetivo continuar a aprender e aprofundar conhecimentos adquiridos ao longo do curso com professores especializados nas diferentes áreas de Clínica e Cirurgia de Animais de companhia, num ambiente Hospitalar. O estágio curricular foi realizado sob a orientação da Dra. Paula Martins, no período de 5 de outubro de 2020 a 28 de fevereiro de 2021, com a carga horária de pelo menos 8 horas por dia em sistema de turnos rotativos, de segunda a sexta-feira, incluindo turnos noturnos uma vez por semana.

As atividades exercidas durante o estágio foram realizadas no âmbito das áreas de Medicina Interna e internamento, Cirurgia, Laboratório, Imagiologia, Urgências, Medicina preventiva, consultas de especialidade incluindo Neurologia, Oftalmologia, cardiologia, Ortopedia, Dermatologia, Oncologia, Odontologia, Urologia/Nefrologia, Gastroenterologia, Acupuntura, Fisioterapia e reabilitação e consultas de Animais exóticos.

No âmbito de consultas de Medicina Interna e outras especialidades foi-me possível assistir a 208 consultas (tabela 1 e gráfico 1), muitas das vezes iniciadas por mim com uma conversa previa com os tutores para recolha da história clínica e anamnese completa, bem como exame físico do paciente incluindo avaliação do estado geral, da condição corporal, avaliação das mucosas e tempo de repleção capilar (TRC), palpação abdominal e linfonodos, auscultação cardíaca e pulmonar, avaliação de reflexos, sensibilidade e propriocepção e temperatura retal. De seguida, a consulta era dirigida pelo Médico veterinário e a contenção do animal feita por mim. Foi possível também a realização de colheita de sangue venoso para análises laboratoriais e recolha de amostras como raspagens cutâneas ou punções, nomeadamente punção aspirativa por agulha fina (PAAF) de nódulos para citologias. Nas consultas de medicina preventiva, permitiram-me a colocação de microchips e administração de vacinas.

No final de cada consulta, na maioria das vezes, havia uma breve revisão e discussão do caso, abordando-se o diagnóstico, possível tratamento e prognóstico.

Tabela 1. Distribuição da casuística das diferentes consultas de especialidade assistidas durante o período de estágio curricular no HVFMV.

Consultas de especialidade	nº de casos	% casos
Geriatria	37	18%
Oftalmologia	33	16%
Neurologia	30	14%
Nefrologia/Urologia	27	13%
Gastroenterologia	18	9%
Medicina Preventiva	15	7%
Animais Exóticos	12	6%
Urgências	10	5%
Acupuntura	8	4%
Endocrinologia	7	3%
Oncologia	5	2%
Ortopedia	4	2%
Fisioterapia/Reabilitação	2	1%
Total	208	100%



Gráfico 1. Distribuição da casuística ordenada por especialidade assistida durante o estágio curricular no HVFMV.

Em relação ao serviço de internamento, durante o meu período de estágio acompanhei 330 pacientes internados. A área de internamento estava organizada e dividida por internamento de cães, internamento de gatos, Unidade de cuidados intensivos (UCI) e pela Unidade de Doenças Infectocontagiosas (UDI).

Foi sem dúvida, na área de internamento onde passei a maior parte do tempo ao longo da minha passagem no Hospital, as minhas funções incluíam cuidados básicos dos pacientes como os passeios diários com os cães internados, limpeza e desinfecção de jaulas, banhos e alimentação, bem como, exames físicos diários com avaliação do estado geral, avaliação do peso, grau de desidratação, glicemia, temperatura retal, pressão arterial, escalas de dor, frequências cardíacas e respiratórias, Tempo de repleção capilar (TRC), colheita de sangue venoso, colocação de cateteres e sistemas de venóclise, algalias, administração de fármacos tópicos ou orais, administração de fármacos injetáveis, subcutâneos, intramuscular e intravenoso, cálculos de doses e taxas de fluidos, realização de limpeza e desinfecção de feridas, pensos simples e monitorização e acompanhamento de pacientes pós cirúrgicos e/ou pacientes críticos.

Em relação aos inúmeros motivos de internamento, (tabela 2 e gráfico 2) destacaram-se os casos de monitorização de pacientes pós cirúrgicos, politraumatizados, agudizações de Doença Renal Crónica (DRC), infeções do trato urinário (ITU), cuidados paliativos de pacientes oncológicos, quadros de doenças infecciosas e distúrbios gastrointestinais.

Tabela 2. Distribuição dos diferentes motivos de internamento assistidos durante o período de estágio curricular no HVFMV.

Motivo de Internamento	nº de casos	% casos
Monitorização de pacientes pós-cirúrgicos	140	42%
Agudização de doença renal crónica	54	16%
Politraumatizados	48	15%
Doenças Infecciosas	33	10%
Cuidados Paliativos de Pacientes Oncológicos	28	8%
Infeções do trato urinário	20	6%
Distúrbios Gastrointestinais	7	2%
Total	330	100%

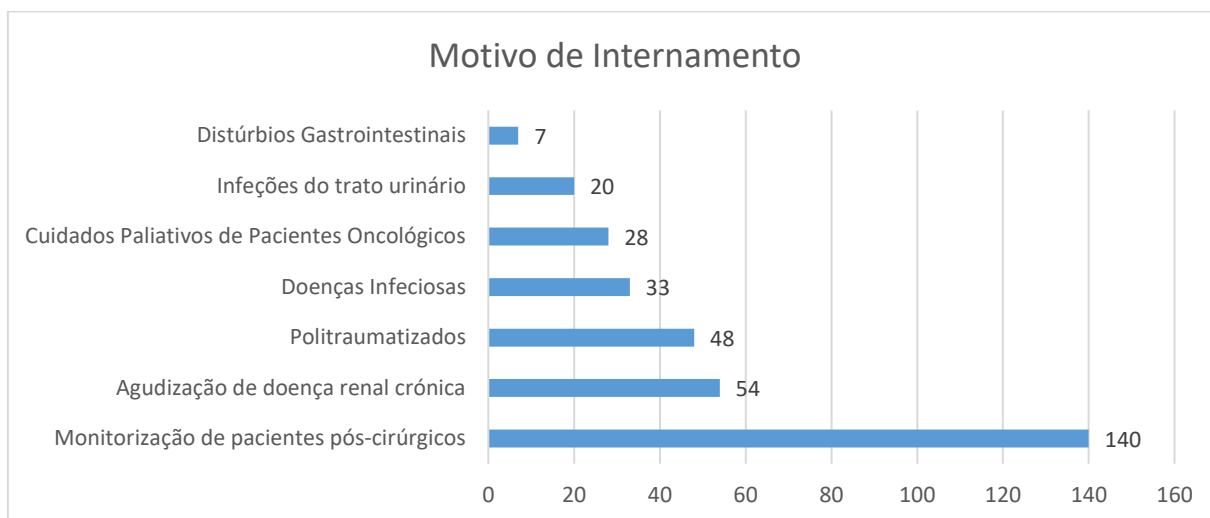


Gráfico 2. Distribuição dos diferentes motivos de internamento assistidos durante o período de estágio curricular no HVFMV.

Para além do internamento, durante o meu percurso como estagiária, foi no serviço de imagiologia onde também passei muitas horas, tendo acompanhado 207 exames imagiológicos, dos quais, 52 ecografias abdominais e 13 torácicas, 41 ecocardiografias, 6 punções eco guiadas, 67 exames radiológicos e a mais recente aquisição do hospital, 3 Tomografias Computorizadas (TC). Participei na contenção dos pacientes, na escolha e posicionamento mais adequado para cada exame, monitorizei animais sedados durante os mesmos, tive a oportunidade de realizar radiografias, ecografias e colheitas de urina por Cistocentese. Após a execução dos exames, quando era possível analisávamos em conjunto os resultados das imagens obtidas.

No laboratório, tive a oportunidade de executar 30 análises hematológicas e urinárias, com os equipamentos disponíveis, que incluíram o aparelho de hemograma, análises de bioquímica sérica e ionograma, o microscópio onde visualizei lâminas citológicas, assim como para análise urinária, tais como tiras dipstick, refratómetro e aparelho de centrifugação. Tive a oportunidade de realizar 8 análises bioquímicas, 8 hemogramas, 8 ionogramas e 6 urianálises.

Na tabela 3 e gráfico 3, encontra-se representada a distribuição dos exames complementares de diagnóstico acompanhados durante o estágio curricular.

Tabela 2. Distribuição dos diferentes exames complementares assistidos durante o período de estágio curricular no HVFMV.

Exames complementares	nº de exames	% exames
Radiografia	67	28%
Ecografia Abdominal	52	22%
Ecocardiografia	41	17%
Cistocentese	25	11%
Ecografia Torácica	13	5%
Análise bioquímica	8	3%
Hemograma	8	3%
Ionograma	8	3%
Punções Ecoguiadas	6	3%
Urianálise	6	3%
Tomografia computadorizada	3	1%
Total	237	100%

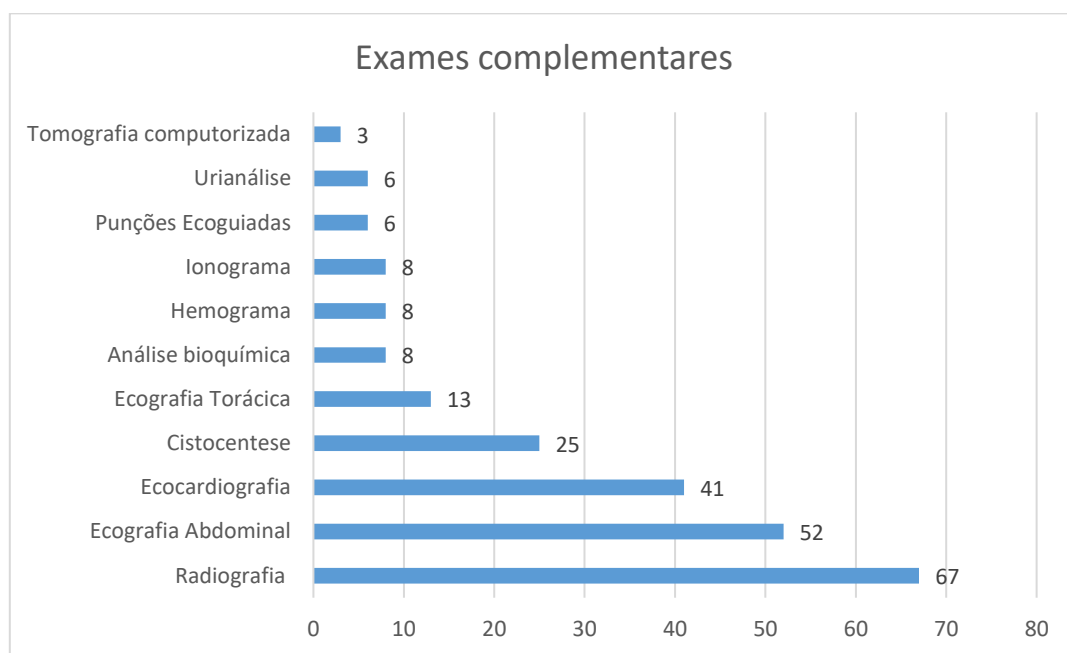


Gráfico 3. Distribuição dos diferentes exames complementares assistidos durante o período de estágio curricular no HVFMV.

Na área de cirurgia, participei em 57 intervenções cirúrgicas, de diferentes tipos, (tabela 4 e gráfico 4) sendo as mais comuns as cirurgias eletivas como a orquiectomia e a ovariectomia, as cirurgias ortopédicas como as osteossínteses e as cirurgias

odontológicas. Em alguns casos, acompanhei o caso desde a consulta pré-cirúrgica até ao pós-operatório. Pude realizar procedimentos como cateterização, administração de medicação pré-cirúrgica, entubação, preparação do paciente e do campo cirúrgico, assistência na anestesia e monitorização e por vezes como segundo cirurgião, permitiram-me ainda realizar uma orquiectomia de um gato com supervisão do Médico Veterinário cirurgião.

Tabela 4. Distribuição da casuística de cirurgias assistida durante o período de estágio curricular no HVFMV.

Cirurgias de Tecidos Moles	nº de casos	% casos
Orquiectomia	10	18%
Ovariohisterectomia	8	14%
Mastectomia	4	7%
Nodulectomia	3	5%
Piómetra	2	4%
Biópsias	2	4%
Esplenectomia	1	2%
Endoscopia	1	2%
Colocação de tubo Esofágico	1	2%
Nefrectomia	1	2%
Lobectomia pulmonar	1	2%
Cirurgias ortopédicas e Odontológicas		
Osteossíntese	4	7%
Extração dentária	7	12%
Destartarização e Polimento	12	21%
Total	57	100%

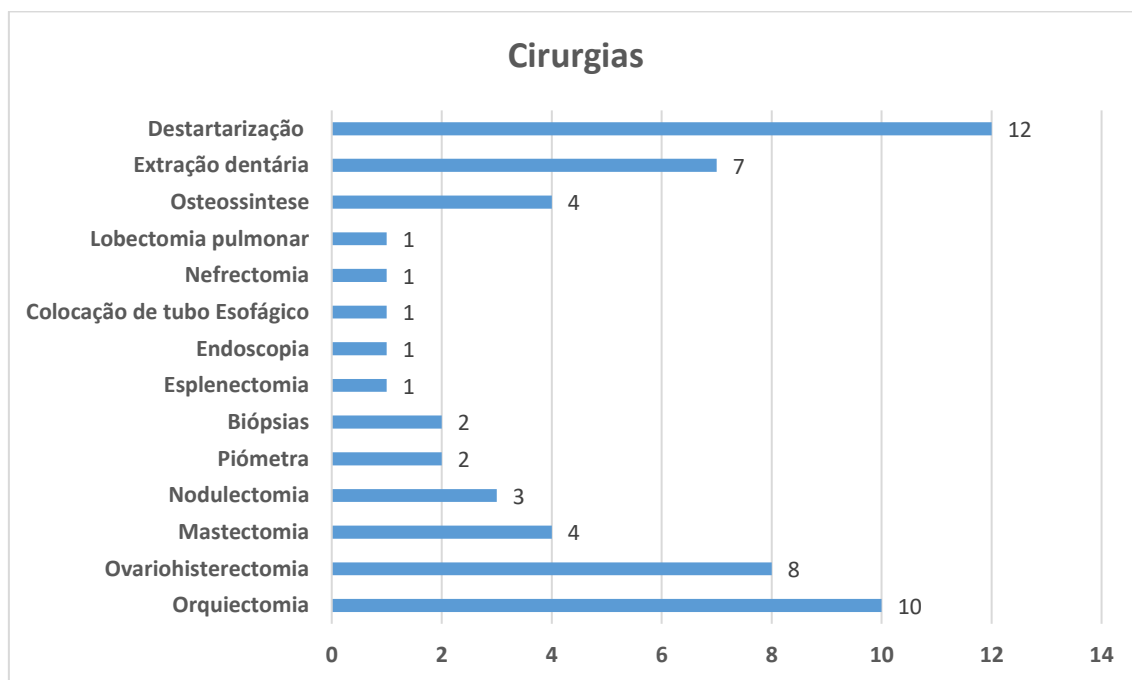


Gráfico 4. Distribuição da casuística de cirurgias assistida durante o período de estágio curricular no HVFMV.

A minha experiência durante o estágio foi importante para a familiarização com os fármacos utilizados nas diferentes ocasiões, manuseamento de equipamentos hospitalares, procedimentos, protocolos, bem como, na abordagem e interação com os pacientes e seus tutores.

Passar por todas estas áreas dentro do Hospital enriqueceu e fortaleceu os ensinamentos previamente adquiridos durante o curso. Cada dia no Hospital foi uma evolução no conhecimento com a existência de novos casos, novas abordagens diagnósticas e terapêuticas. Senti que todos os dias foram de crescimento pessoal e aprendizagem sempre com a sensação que ainda há muito por saber.

Introdução

1. Anatomia e fisiologia renal – Noções gerais

1.1. Anatomia renal

O sistema urinário é composto por dois rins, dois ureteres, bexiga e uretra (Junqueira & Carneiro, 2004).

Os rins dos gatos são órgãos pares com formato de feijão, espessos e arredondados, de superfície lisa e ligeiramente achatada na porção dorsal. Estão cobertos por uma camada adiposa protetora, e encontram-se dispostos bilateralmente no espaço retroperitoneal, onde se localizam cranialmente à região lombar média (figura 1) (König *et al.*, 2005). O rim direito apresenta-se ventral aos processos transversos das primeiras quatro vértebras lombares (L1-L4), enquanto o rim esquerdo se localiza numa posição mais caudal em relação ao rim direito, ventral aos processos transversos da segunda à quinta vértebra lombar (L2-L5) (Junqueira & Carneiro, 2004). Ambos os rins, são geralmente móveis, e devem ser palpáveis através da parede abdominal (Reece, 2005).

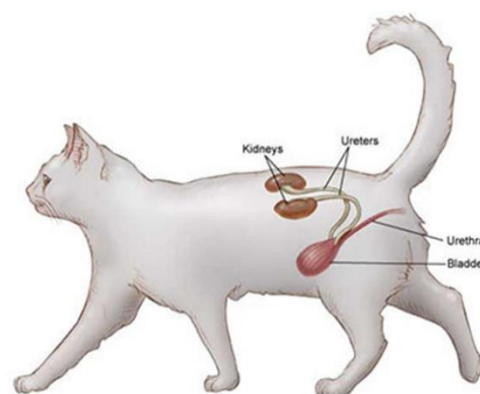


Figura 1. Localização do sistema urinário felino. (Adaptado de Cornell University College of Veterinary Medicine, 2016)

As dimensões renais podem determinar-se através de exames imagiológicos, variando, no caso dos gatos entre 3 cm a 4,3 cm de comprimento, podendo medir até 5,3 cm. Os rins devem ter dimensões similares entre si, no entanto, pode haver variações de tamanho consoante o sexo do animal bem como o seu estado reprodutivo, sendo que as fêmeas têm rins mais pequenos em relação aos machos e que os gatos esterilizados têm rins maiores do que os gatos inteiros (Debruyn *et al.*, 2012).

Em termos estruturais, os rins são revestidos por uma cápsula fibrosa, a cápsula renal, que envolve o parênquima renal. No interior, o parênquima renal é dividido em córtex renal e medula renal, correspondentes à zona mais periférica e mais interna, respetivamente (Reece, 2005). A pélvis renal respeita à origem dilatada do ureter no bordo medial do rim, é neste local que se encontra o hilo renal, onde entram as artérias renais e os nervos e saem as veias renais e os ureteres (König *et al.*, 2005).

As regiões cortical e medular do rim (Figuras 3 e 4) são formadas por numerosos túbulos agrupados, denominados de nefrónios, pelo interstício e por demais vasos

sanguíneos. O nefrônio é a unidade funcional do rim, cada rim é formado por milhares de nefrônios, no caso do gato, cerca de 190.000, um número reduzido comparativamente a outras espécies de mamíferos como é o caso do cão, com cerca de 450.000 nefrônios ou do Homem que chega a 1.000.000 (University of Sydney Centre for Veterinary Education, 2013). O nefrônio (figura 2) é constituído pelo corpúsculo renal ou glomérulo, onde ocorre filtração do sangue, esta estrutura assemelha-se a uma esfera de capilares envolvida por uma cápsula, denominada cápsula de Bowman, pelo túbulo contornado proximal, ramos ascendente e descendente da ansa de Henle, túbulo contornado distal, túbulo e ducto colector (Borjesson, 2003). As células epiteliais dos túbulos apresentam um aspeto vacuolizado devido à acumulação de gordura no seu citoplasma, sendo uma situação normal apenas nesta espécie animal (Brown *et al.*, 2016). É no nefrônio que ocorrem os processos de filtração e reabsorção de água e solutos, bem como excreção de produtos provenientes do metabolismo (Junqueira & Carneiro, 2004).

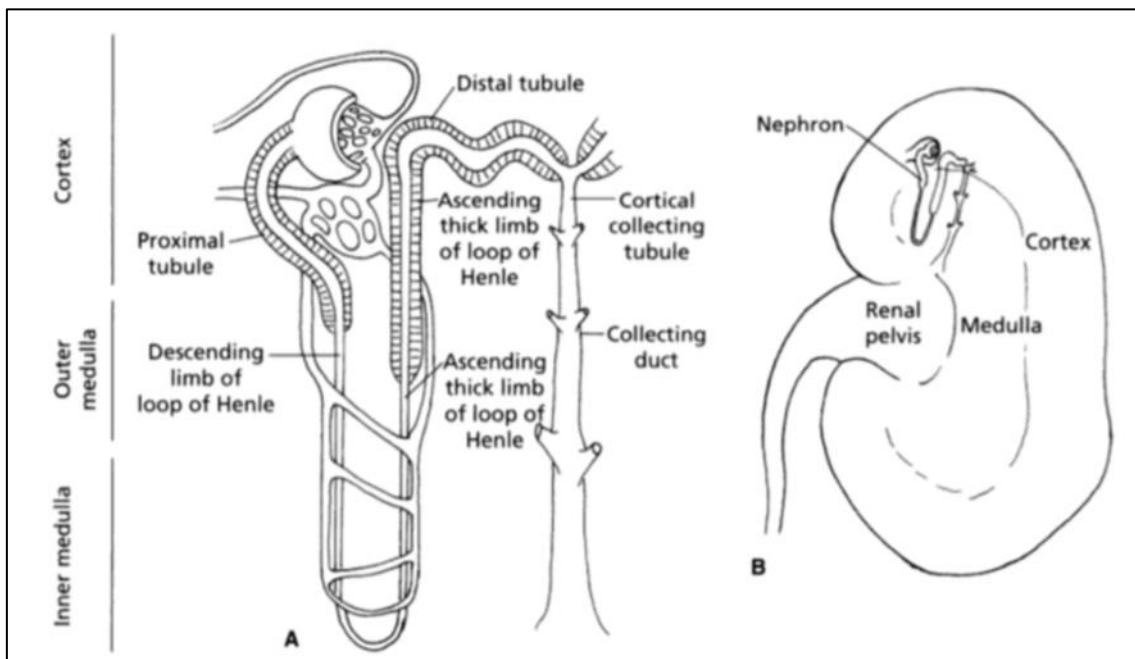


Figura 2. A) Componentes da unidade funcional do rim, nefrônio B) Corte sagital do rim. (Verlander, J. W. (2007).

O interstício renal fornece suporte ao rim, é composto por tecido conjuntivo, uma extensa rede capilar, tecido linfático e células musculares lisas. Esta matriz intersticial é composta por tecido conjuntivo no qual as células mesenquimatosas predominantes são os fibroblastos, responsáveis pela origem e manutenção de grande parte do estroma,

algumas fibras de colagénio e substância fundamental rica em proteoglicanos e glicoproteínas (Junqueira & Carneiro, 2004). O interstício renal é mais escasso na zona cortical e vai aumentando significativamente na zona medular. No interstício também são encontradas células dendríticas, que desempenham um papel importante na regulação imunológica do rim, macrófagos e raramente linfócitos (Bartges & Polzin, 2011).

Em relação à circulação sanguínea renal, o sangue é conduzido aos rins pela artéria aorta até à artéria renal, que se divide na entrada do hilo renal em dois ramos, estes ramificam-se transportando o sangue aos capilares glomerulares. A este nível, o sangue é conduzido às arteríolas eferentes dos glomérulos, que se ramificam formando uma rede capilar peritubular que fornece nutrientes e oxigénio na zona cortical, estas arteríolas próximas da medular, constituem os *vasa recta*, responsáveis pela nutrição e oxigenação da medular. Após perfusão renal, o retorno venoso é feito através de veias que convergem na veia renal, responsável pela saída de sangue dos rins até à veia cava (Junqueira & Carneiro, 2004).

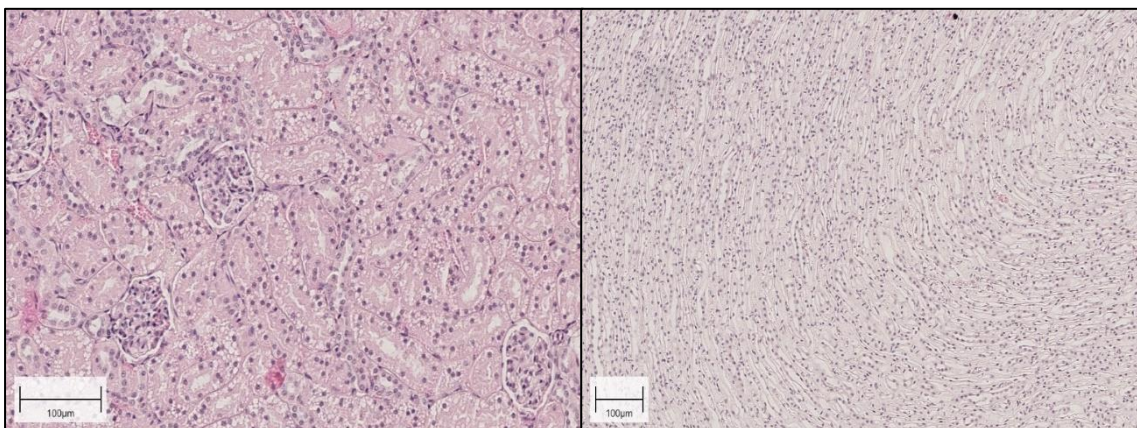


Figura 3. Rim de gato (HE, 100x). À esquerda, a imagem histológica da zona cortical na qual se identificam alguns corpúsculos renais e inúmeros túbulos contornados com escasso tecido intersticial. As células epiteliais dos túbulos apresentam um aspeto vacuolizado devido à acumulação de gordura no seu citoplasma, situação normal apenas nesta espécie animal. À direita, uma imagem da zona medular na qual são visíveis cortes dos ductos coletores, revestidos por células epiteliais cujo citoplasma cora fracamente pela eosina. O interstício renal é mais abundante nesta zona. (Imagem gentilmente cedida pelo Prof. Pedro Faísca)

1.2. Fisiologia renal

Os rins desempenham inúmeras funções de extrema importância no corpo. São responsáveis pela manutenção da homeostase do organismo, regulando o equilíbrio hídrico, bem como o balanço eletrolítico e ácido-base (Bartges & Polzin, 2011).

Os rins são responsáveis pela filtração e reabsorção de substâncias no corpo e excreção de diversos produtos em excesso e/ou nocivos do metabolismo através da urina. Tais funções são executadas pelos nefrônios que constituem o rim, estes recebem cerca de 25% do débito cardíaco, filtram o sangue de modo a excretar resíduos provenientes do metabolismo e fazem o devido reaproveitamento de substâncias filtradas, como água, eletrólitos e proteínas de baixo peso molecular, esta gestão de reabsorção e excreção é feita de acordo com as necessidades do organismo (Verlander, 2009).

Para além disso, desempenham uma função endócrina, sendo responsáveis pela produção de hormonas como a renina, que é um componente do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), envolvida no controlo da pressão sanguínea, bem como na produção de eritrócitos através da produção de eritropoietina e ativação da vitamina D3 que é regulador do mecanismo do cálcio (Verlander, 2007).

Uma lesão renal pode originar uma anemia grave uma vez que é neste órgão, especificamente nas células do interstício da cortical renal onde se dá a produção de 85% da eritropoietina do organismo, esta hormona glicoproteica é responsável pela estimulação da produção de eritrócitos na medula óssea. A restante produção desta hormona, cerca de 15%, é realizada no fígado. No interstício da medula renal existem células secretoras denominadas células intersticiais que contém gotículas de gordura no citoplasma e estão intimamente ligadas à produção de prostaglandinas e prostaciclina (Junqueira & Carneiro, 2004).

2. Doença Renal Crónica em felinos – Enquadramento do tema

A doença renal crónica (DRC) representa uma das grandes causas de morte natural ou eutanásia nos gatos, representando um enorme desafio para o Médico Veterinário na sua prática clínica, uma vez que muito raramente se conhece a sua causa. É uma doença de elevada morbilidade, afeta gatos de qualquer idade, sendo mais prevalente em animais seniores (11-14 anos), geriátricos (> 15 anos) (International Cat Care, 2022) ou com idade superior a 7 anos (Polzin, 2017; Sordo *et al.*, 2020).

A doença renal (DR) para ser considerada crónica, deve persistir no tempo por mais de 3 meses (Brown *et al.*, 2016). As causas de DRC são difíceis de determinar, independentemente da etiologia, a diminuição do número de nefrônios funcionais origina uma redução progressiva da taxa de filtração glomerular (TFG), o que leva à incapacidade do rim em concentrar urina e à azotémia (Polzin *et al.*, 2010).

São conhecidos alguns fatores de risco associados a padecer de DRC que incluem: baixa condição corporal, estado de hidratação, anestésias, doenças periodontais, cistites e ser macho castrado (Jepson, 2016). Esta é uma doença de carácter tipicamente progressivo e irreversível (Polzin, 2017). A destruição lenta de nefrônios leva a que ocorra uma hipertrofia compensatória daqueles que se mantêm funcionais, atrasando o aparecimento dos sinais clínicos da doença (DiBartola, 2009).

Para preservar a homeostasia não é necessária a presença do número original de nefrônios, mas sim, o suficiente para manter as suas funções. Desta forma, somente após a destruição de 65 a 75% dos nefrônios funcionais em ambos os rins se tornam patentes as manifestações clínicas. (Dibartola *et al.*, 2011). Durante a progressão da DRC e perda de nefrônios funcionais, há subjacente um processo de autodestruição gradual com o desenvolvimento de nefrite intersticial e fibrose (Bartges & Polzin, 2011).

As complicações mais frequentemente associadas a DRC felina são, hiperfosfatémia, hiperparatiroidismo renal secundário, hipocalémia, anemia, proteinúria, hipertensão sistêmica, acidose metabólica, uremia e alterações gastrointestinais. (Brown *et al.*, 2016)

Em termos epidemiológicos, os gatos apresentam uma elevada incidência de DRC, em que a lesão renal mais comum encontrada em estudos histopatológicos é a nefrite intersticial crônica (NIC) (Chakrabarti *et al.*, 2013; McLeland *et al.*, 2015). Atualmente, a DRC, responsável por elevadas taxas de morbilidade e mortalidade em gatos geriátricos encontra-se entre as doenças mais diagnosticadas na prática clínica apresentando uma tendência crescente de prevalência. Estima-se que afeta 1,6 a 20% da população felina em algum momento da sua vida (Boyd *et al.*, 2008), sendo que a prevalência aumenta com a idade, correspondendo a 28 % em gatos com idades superiores a 12 anos e 31% com mais de 15 anos de idade (Lawson *et al.*, 2015).

Um outro estudo revela que a prevalência pode alcançar 50% e 80% dos gatos de todas as idades e gatos com mais de 15 anos, respetivamente (Marino *et al.*, 2014). Num estudo retrospectivo mais antigo, final dos anos 80, realizado a 74 gatos com DRC, verificou-se que 53% dos animais apresentava NIC e que embora seja associada a gatos com idade mais avançada, foi diagnosticada em animais entre os 9 meses e os 22 anos de idade, o que nos leva a suspeitar que se a DRC surgir num animal jovem deve ponderar-se causas hereditárias e congénitas (Dibartola *et al.*, 1987).

Embora haja predisposição para o aparecimento desta doença em animais seniores e geriátricos ou em determinadas raças, pode desenvolver-se em qualquer idade, raça ou sexo (Reynolds & Lefebvre, 2013). Contudo, são conhecidas algumas raças felinas com predisposição genética para certas doenças renais como o caso da doença renal

poliquística nos Persas ou a amiloidose e doença glomerular nos Abissínios, Siameses e Main Coon (Finch *et al.*, 2016).

Em relação ao género, embora não pareça ser um fator de risco, existam estudos que revelam o aparecimento desta doença mais precocemente em gatos do sexo masculino (Reynolds & Lefebvre, 2013).

3. Nefrite intersticial crónica em gatos

3.1- Fisiopatologia

Nefrite é o termo utilizado para descrever inflamação renal. O interstício renal é o tecido de suporte adjacente aos nefrónios (Bartges & Polzin, 2011), supramencionado. A nefrite intersticial (NI), também chamada nefrite tubulointersticial (NTI), consiste numa alteração morfológica relacionada com insuficiência renal, sendo um achado histopatológico encontrado em mais de 70% dos casos de DR em felinos (Minkus, & Horauf, 1994). A NI caracteriza-se pela inflamação do tecido intersticial renal bem como dos túbulos renais e clinicamente resulta num declínio da capacidade do rim em filtrar o sangue. O processo de filtração do sangue e eliminação de substâncias desnecessárias pela urina é complexo e a ocorrência de um processo inflamatório que atinge as estruturas do nefrónio põe em causa o funcionamento normal dos rins (Joyce *et al.*, 2016). A NI pode desenvolver-se de forma aguda ou crónica.

Em humanos, está descrito que a nefrite intersticial aguda (NIA) provoca um quadro agudo de perda de função renal que pode ter como causa subjacente uma hipersensibilidade a determinados fármacos como antibióticos beta-lactâmicos ou anti-inflamatórios não esteróides (AINES), certas patologias infecciosas bacterianas, parasitárias, fúngicas ou víricas, ou por vezes, de origem idiopática quando não há causa conhecida (Joyce *et al.*, 2016).

A nefrite intersticial crónica (NIC) tem um curso lento e gradual, podendo ocorrer devido a qualquer uma das causas que inicialmente causam NIA (Joyce *et al.*, 2016). A NIC parece estar associada a certas condições inflamatórias sistémicas como síndrome uveíte/nefrite tubulointersticial e Doença inflamatória intestinal crónica (DIIC), antigamente designada por *Intestinal Bowel Disease* (IBD), processos imunomediados nomeadamente a Doença associada à imunoglobulina G4 (IgG4) (Joyce *et al.*, 2016). A maioria dos gatos com DRC apresentam lesões não específicas de doença renal e a lesão morfológica mais prevalente é a inflamação tubulointersticial crónica, também denominada de nefrite intersticial linfocítica plasmocitária que se caracteriza por infiltração intersticial de linfócitos e células plasmáticas (Reynolds & Lefebvre, 2013; Joyce *et al.*, 2016). As células inflamatórias produzem citocinas pró-inflamatórias

fibróticas estimulando a fibrogênese que resulta em fibrose intersticial. Os fibroblastos ativados, conhecidos como miofibroblastos produzem actina e vimentina muscular, colagénio e fibronectina, que são componentes de matriz extracelular (MEC) (Sawashima *et al.*, 2000; Reynolds & Lefebvre, 2013).

No quadro da inflamação crônica, a NIC associa-se a outras alterações como atrofia tubular, dilatação tubular, esclerose glomerular e fibrose renal que originam disfunção renal (Lawson *et al.*, 2015). A nomenclatura “tubulointersticial” refere-se a alterações exteriores ao glomérulo e à rede capilar. Embora a sua fisiopatologia ainda não seja totalmente conhecida, assume-se que qualquer agressão tubular desencadeie fenómenos inflamatórios a nível intersticial e posterior fibrose (Dibartola *et al.*, 1987).

A maioria dos gatos geriátricos com DRC não apresenta, portanto, evidências histológicas de doença glomerular primária (ex: amiloidose) em vez disso evidenciam aquelas lesões primárias tubulointersticiais (Brown *et al.*, 2016). Histologicamente, as lesões renais são multifocais e segmentadas, com inflamação intersticial mononuclear, com infiltrados de linfócitos e gordura, degeneração e atrofia tubular, fibrose intersticial, mineralização da cápsula de Bowman e glomeruloesclerose (McLeland *et al.*, 2015).

Estas características histológicas são mais evidentes em casos de doença avançada de DRC, contudo o infiltrado inflamatório de linfócitos já pode ser observado no estadio 1 de DRC da IRIS.

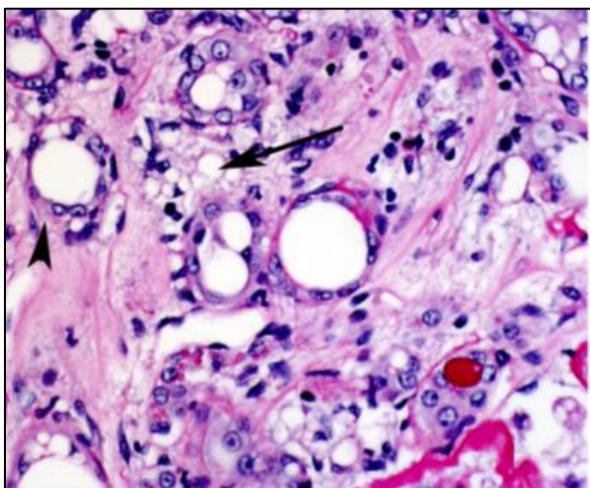


Figura 4. (PASH, 10x) Imagem histológica evidenciando atrofia tubular com atenuação da membrana basal (cabeça de seta) e inflamação granulomatosa com gotículas de gordura intersticial (seta completa) (adaptado de Brown *et al.*, 2016)

No estadio 2 a 4 é comum encontrar inflamação granulomatosa acompanhada de gordura intersticial o que pode estar associado a isquemia e rutura tubular com consequente libertação de vacúolos lipídicos intraepiteliais (Figura 4). A fibrose intersticial que acompanha a inflamação intersticial e atrofia tubular estão relacionadas com a severidade da azotémia e estão associadas a estádios 4 de DRC da IRIS (McLeland *et al.*, 2015).

3.2- Etiologia e fatores de risco

Especificamente para a ocorrência de NIC as causas ainda não estão totalmente explicadas, sabe-se apenas que se trata de uma alteração morfológica renal e que é o achado histopatológico mais comum em gatos com DRC. No homem, como já foi dito anteriormente são conhecidas algumas causas para NIA, nomeadamente hipersensibilidade a alguns fármacos, doenças infecciosas ou processos imunomediados e que para NIC ainda são pouco conhecidas (Joyce *et al.*, 2016).

A insuficiência renal em humanos num estadio mais avançado tem como principais causas a diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão (McLeland *et al.*, 2015). Na DRC em gatos são avançadas inúmeras etiologias possíveis, tais como, doenças genéticas (Doença renal poliquística, amiloidose e doença glomerular), doenças inflamatórias (glomerulonefrites e pielonefrites crônicas) (Chew *et al.*, 2011), neoplasias (linfoma renal, sendo mais comum), Infecções do trato urinário (ITU) (nefrolitíase e urolitíase), doenças infecciosas (Peritonite infecciosa Felina (PIF), Leucemia Felina (FeLV), Virus da imunodeficiência felina (FIV), entre outros, sequela de Doença Renal Aguda (DRA), hipertensão sistêmica primária, hipertireoidismo e toxicidade crônica (alimentar e farmacológicos) (Reynolds & Lefebvre, 2013), contudo em gatos é muito comum a origem da DRC ser considerada idiopática por falta de mais estudos (Brown *et al.*, 2016).

Existem ainda outros fatores de risco associados com fatores individuais e ambientais (Brown *et al.*, 2016), envelhecimento/idade avançada (Brown *et al.*, 2016; Lawson *et al.*, 2015), doenças cardiovasculares, anestésias gerais, desidratação, má condição corporal (Jepson *et al.*, 2016) doença periodontal (Jepson *et al.*, 2016; Finch *et al.*, 2016), a dieta, (Dibartola *et al.*, 1993; Alborough *et al.*, 2020), vacinação de rotina (Brown *et al.*, 2016; Lappin *et al.*, 2006; Finch *et al.*, 2016), isquemia e hipoxia renal (Brown *et al.*, 2016). Sendo a DRC uma doença com elevada taxa de morbidade e mortalidade em gatos, há um enorme interesse em identificar fatores de risco, que ao serem conhecidos, não só podem ajudar na deteção precoce da doença como também num melhor entendimento da sua patogénese e tratamento (Finch *et al.*, 2016).

3.2.1.O papel do encurtamento do telómero na DRC

Com o avançar da idade, vários mecanismos podem contribuir para disfunção orgânica como a diminuição da TFG, diminuição da expressão de certos genes, lesão mitocondrial, stress oxidativo, mediadores pró-fibróticos (Buchanan *et al.*, 2020), senescência celular e encurtamento do telómero (Quimby *et al.*, 2013) bem como existência de outras comorbilidades geriátricas como doença periodontal, hipertensão

sistêmica ou DIIC (Brown *et al.*, 2016). Em medicina humana, estudos apontam um declínio da TFG com o avançar da idade como consequência de alterações estruturais renais, disfunção tubular e diminuição do número de nefrônios funcionais (Buchanan *et al.*, 2020).

O encurtamento do telômero e a senescência celular têm sido associados a uma variedade de doenças, incluindo a DRC (Schmitt *et al.*, 2008). Num estudo realizado por Quimby *et al.*, (2013) cujo objetivo foi relacionar o encurtamento do telômero, senescência celular e DRC felina, forneceu a primeira evidência da existência desta associação em gatos, demonstrando que os telômeros eram significativamente mais curtos em gatos com DRC comparando com gatos jovens ou gatos geriátricos sem indicação de doença renal. Em relação à senescência celular, houve evidência em gatos geriátricos independentemente da DRC enquanto os mais jovens não evidenciaram, o que é consistente com o envelhecimento normal.

Os telômeros são estruturas nucleoproteicas complexas presentes nas extremidades dos cromossomos das células eucariotas, constituídos por inúmeras repetições da mesma sequência de ADN (ácido desoxirribonucleico), cuja função é manter a estabilidade do cromossoma, protegendo e mantendo a integridade da informação genética. (Gomez *et al.*, 2012)

A maioria dos tecidos e órgãos evidenciam um encurtamento do telômero durante o processo de envelhecimento, incluindo células do epitélio renal, intestinal, hepático e endotélio. Outros fatores também parecem contribuir para este fenômeno, como deleções e stress oxidativo (Jiang & Rudolph, 2007). Com o envelhecimento, o comprimento dos telômeros vai reduzindo de forma lenta e gradual, encurtando a cada ciclo de replicação de ADN, consequentemente deixam de exercer as suas funções (Quimby *et al.*, 2013). A telomerase é uma enzima do complexo ribonucleoproteico especializada, cuja função é adicionar sequências teloméricas em telômeros compensando a sua perda natural (Shay *et al.*, 2019).

Em medicina humana, o ambiente renal na DRC é comprometido por processos de inflamação, hipertensão intraglomerular, hipóxia e stress oxidativo (Rodríguez-Iturbe, & García García, 2010). Descobertas semelhantes foram documentadas em gatos com DRC (Keegan & Webb, 2010). Os telômeros são conhecidos por serem sensíveis ao stress oxidativo, por conta disso podem ser incapazes de reparar danos, consequentemente pode originar-se disfunção e encurtamento do telômero (Keegan & Webb, 2010).

No seguimento do estudo de Quimby *et al.*, (2013) foram abordadas possíveis estratégias e alvos terapêuticos para tratamento de DRC, como o objetivo de melhorar

o stress oxidativo e atuar na ativação da telomerase seletiva no sentido de reduzir o encurtamento do telômero, diminuindo a degeneração renal e os efeitos da senescência celular.

3.2.2. Papel da hipertensão sistêmica na DRC e Doenças cardiovasculares-Renais

Em medicina humana existem diversas patologias que estão relacionadas com o aumento do risco de desenvolvimento de DRC, nomeadamente, doença cardiovascular, diabetes mellitus ou hipertensão sistêmica. Contudo em gatos a evidência da influência destas doenças no desenvolvimento de DRC é muito limitada (Jepson *et al.*, 2016).

A hipertensão arterial em gatos é descrita mais frequentemente como sendo secundária do que primária, sendo considerada a causa mais comum de hipertensão secundária em gatos, a DRC. Desta forma, após diagnóstico de hipertensão, advoga-se a investigação de uma possível DRC (Greene *et al.*, 2014). De notar que a hipertensão sistêmica como fator de iniciação e progressão de DRC tem sido sugerida em várias espécies, e sendo comum encontrar gatos com DRC hipertensiva, não está claro se as elevadas pressões arteriais precedem, são coincidentes ou consequência de DRC (Brown *et al.*, 2016; Jepson *et al.*, 2016). A DRC está muito associada a idade geriátrica, também existem estudos que mostram que o aumento da pressão arterial também é mais comum em gatos mais velhos, com ou sem DRC (Brown *et al.*, 2016).

A hipertensão sistêmica é, portanto, uma condição geralmente concomitante com doença renal associada a proteinúria e azotémia (Reynolds & Lefebvre, 2013). Em clínica, a prevalência de sopros cardíacos e arritmias em gatos com DRC é também elevada (Syme *et al.*, 2002). As patologias cardíacas e renais são muito diagnosticadas em felinos na prática clínica, porém em medicina veterinária não tem havido foco na interação entre estas duas doenças, que dependem de muitos mecanismos homeostáticos semelhantes (Jepson *et al.*, 2016). O coração, os vasos e os rins estão ligados não apenas anatomicamente como também por princípios e fundamentos fisiológicos e patológicos (Pouchelon *et al.*, 2015).

O termo cardio-renal existe em medicina humana, uma vez que a disfunção aguda ou crónica num destes sistemas pode induzir disfunção no outro (Jepson *et al.*, 2016; Pouchelon *et al.*, 2015). A definição de síndrome cardio-renal (SCR) inclui uma variedade de condições agudas ou crónicas nas quais a falha orgânica pode ser cardíaca, renal ou ambas (Orvalho & Cowgill, 2017). Existe uma preocupação crescente da complexidade da interação entre os sistemas cardiovasculares e renais (Pouchelon *et al.*, 2015).

Em medicina humana, o SCR foi subdividido em 5 tipos: Tipo 1 caracterizado por insuficiência cardíaca aguda que origina insuficiência renal aguda (p. ex Choque cardiogénico), tipo 2 com insuficiência cardíaca crônica que origina insuficiência renal crônica (p. ex Nefropatia congestiva), tipo 3 com insuficiência renal aguda que leva a insuficiência cardíaca aguda (p. ex DRA, urémia, hipercalemia), tipo 4 com insuficiência renal crônica que leva a disfunção cardíaca (p. ex Anemia, doença glomerular, hipertensão sistêmica) e por ultimo, tipo 5 em que o SCR é secundário a outra condição sistêmica (p. ex Diabetes mellitus, sepsis) (Ronco *et al.*, 2010).

Em medicina veterinária, um grupo de consenso recente, constituído por 16 especialistas nas áreas de Nefrologia e Cardiologia, foi estabelecido para considerar consensos, definições e recomendações sobre Doenças cardiovasculares-renais (CvRD) em cães e gatos com o objetivo de promover igualmente mais pesquisas nesta área (Pouchelon *et al.*, 2015; Orvalho & Cowgill, 2017). Algumas das considerações incluíram os potenciais mecanismos pelos quais o CvRD poderia ser prejudicial ao rim, nomeadamente, choque cardiogénico, baixo débito cardíaco e hipotensão que poderiam resultar em hipoperfusão renal, DRA, azotemia, ativação do SRAA e também tromboembolismo arterial sistêmico podendo originar enfarte renal (Pouchelon *et al.*, 2015).

3.2.3. Hipertiroidismo e DRC

A função da tiróide afeta a função renal logo desde o estado embrionário, as hormonas da tiróide influenciam o crescimento do tecido renal, bem como as funções tubulares (Van Hoek & Daminet, 2009). O hipertiroidismo e a DRC são patologias encontradas concomitantemente em gatos geriátricos, de um modo bastante comum (Langston & Reine, 2006; Syme, 2007). O hipertiroidismo é a doença endócrina mais diagnosticada em gatos, principalmente em idades superiores a 13 anos (Reynolds & Lefebvre, 2013; Van Hoek & Daminet, 2009).

A disfunção da tiróide afeta o sistema cardiovascular, refletindo-se no fluxo sanguíneo renal, que afeta a filtração glomerular, a bomba de eletrólitos, a capacidade de secreção e absorção tubular bem como, a própria estrutura do rim. O hipertiroidismo acelera processos fisiológicos que se refletem na diminuição da resistência vascular sistêmica, aumento do débito cardíaco, aumento do fluxo sanguíneo renal e aumento da taxa de filtração (Syme, 2007; Van Hoek & Daminet, 2009). Este foi implicado na progressão da doença renal, podendo estar relacionado com alterações hemodinâmicas renais, hiperfiltração e aumento da proteinúria, identificados no hipertiroidismo (Jepson *et al.*, 2016). A proteinúria danifica diretamente o rim devido à passagem de proteínas

pelo espaço tubulointersticial, causando inflamação intersticial e ativação de vários mediadores e citocinas pró-fibróticas (Syme, 2007).

A avaliação da função renal num gato com disfunção tireoideia é importante, porém difícil, uma vez que os sinais clínicos de hipertireoidismo e DRC são similares (perda de peso, vômitos, poliúria e polidipsia) podendo sobrepor-se. O hipertireoidismo pode mascarar a DRC coexistente que se torna evidente após o tratamento da primeira (Van Hoek & Daminet, 2009). Os estudos demonstraram que a TFG diminuiu após o tratamento de hipertireoidismo em gatos e que uma quantidade significativa (15 a 49%) evidenciou azotemia (Syme, 2007).

3.2.4. Infecções víricas e DRC

As infecções víricas, têm vindo a ser relacionadas com a ocorrência de doenças renais, e em diversos estudos foram consideradas como uma potencial causa inicial de DRC em gatos (Brown *et al.*, 2016).

Em medicina humana, foram feitos estudos que relacionaram o vírus da imunodeficiência humana (HIV) com o surgimento de doença renal. Clinicamente, a nefropatia associada ao HIV em humanos apresenta azotemia progressiva, proteinúria e edema periférico, histologicamente, o parênquima renal apresenta proliferação celular, dilatação tubular, colapso glomerular, podócitos disfuncionais e apoptóticos, inflamação intersticial e fibrose (Medapalli *et al.*, 2011).

Em medicina veterinária, tem sido proposto por vários autores uma semelhança da patofisiologia do HIV e o vírus da imunodeficiência felina (FIV), uma vez que partilham algumas características biológicas e patológicas, incluindo alterações renais (Poli *et al.*, 2012). Com base na presença de nefrite intersticial associada à imunodeficiência humana, alguns estudos investigaram o potencial papel do FIV na DRC em gatos (Brown *et al.*, 2016).

O vírus da imunodeficiência felina é um lentivírus de distribuição mundial associado a uma disfunção imunológica progressiva caracterizada por um profundo declínio do número absoluto de linfócitos T predispondo a uma serie de comorbilidades como inflamações crônicas, infecções e neoplasias (Baxter *et al.*, 2012). O FIV ao induzir linfopenia, aumenta a suscetibilidade a infecções oportunistas, sendo comum em gatos FIV positivos o aparecimento de gengivites e estomatites graves, rinite crônica, linfadenopatias, perda de peso e doenças renais (Poli *et al.*, 2012).

Algumas alterações renais como glomerulonefrites, glomeruloesclerose, amiloidose glomerular, alterações tubulointersticiais inflamatórias e ligeira proteinúria foram descritas em gatos FIV positivos (Poli *et al.*, 2012). Um estudo feito por Baxter *et*

al., (2012) mostrou uma maior prevalência de gatos infectados pelo vírus com proteinúria. No entanto, ao comparar gatos FIV positivos com gatos FIV negativos em ambiente clínico, a incidência de azotemia foi semelhante nos dois grupos, sugerindo que o FIV poderá não ser uma causa significativa de DRC em gatos. Assim sendo são necessários mais estudos capazes de sustentar esta associação clínica (Baxter *et al.*, 2012).

Vários estudos têm despertado interesse numa possível associação entre DRC e Morbilivirus felino (FeMV) (Brown *et al.*, 2016), segundo Woo *et al.*, (2012), o FeMV está relacionado com o surgimento de NTI. O gênero *Morbilivirus*, pertencente à família *Paramyxoviridae*, é um vírus RNA, altamente patogénico para os mamíferos sendo responsável por doenças como o sarampo em Humanos e doenças em animais como a cinomose canina, conhecida como o vírus da Esgana e o morbilivirus felino (Brown *et al.*, 2016; Jepson *et al.*, 2016).

O FeMV foi isolado pela primeira vez em Hong Kong em 2012, em urina de gatos de rua e descrito como potencial causador de NTI e DRC em gatos (Woo *et al.*, 2012). Desde então tem sido citado em vários países, incluindo europeus como possível causa de DRC, porém existem ainda poucos estudos na área e os que existem são discordantes (Stranieri *et al.*, 2019).

Pouco se sabe sobre o tropismo deste vírus bem como os mecanismos de transmissão. *In vitro*, o FeMV demonstrou causar efeitos citopáticos, incluindo “arredondamento celular”, destacamento e lise em células infectadas CRFK (Woo *et al.*, 2012). Clinicamente, os gatos FeMV positivos apresentaram alterações do trato urinário (distúrbios renais e urinários) e sinais gastrointestinais (anorexia, diarreia e vômito) bem como perda de peso, piroxia e estados de depressão (Choi *et al.*, 2020).

Contudo, existe uma controvérsia em relação à FeMV e NTI em gatos, existindo estudos que sugerem que estão relacionados encontrando significado estatístico, em particular na atrofia tubular, infiltração de células inflamatórias e fibrose nas áreas intersticiais (Poli *et al.*, 2012; Woo *et al.*, 2012; Sutummaporn *et al.*, 2019). Por outro lado, outros estudos realizados não conseguiram encontrar uma relação clara estatisticamente significativa entre nefrite e infecção por FeMV (McCallum, 2018; Stranieri *et al.*, 2019). Embora a ligação entre FeMV e doença renal não tenha sido completamente definida, esta associação é possível, mesmo que não seja causal. Devido ao fato de ser uma descoberta relativamente recente, atualmente não existem estudos nem dados clínicos disponíveis suficientes, assim sendo, novas investigações com uma amostragem maior seria benéfico para uma melhor compreensão (Choi *et al.*, 2020).

3.2.5. Dieta

Sabendo que o gato doméstico tem uma elevada incidência de DRC, na qual a lesão renal mais comum é NIC e sabendo também que esta pode ser induzida por stress oxidativo do tecido renal, num estudo recente, realizado por Alborough *et al.*, (2020), foi proposta a hipótese de haver uma correlação entre a ingestão em excesso de alguns microminerais pró-oxidantes como o Cádmio, Arsénio ou chumbo, “ambientalmente tóxicos” e nefrotóxicos, presentes na alimentação comercial, nomeadamente alimentos à base de peixe, trigo e arroz, com o surgimento de NIC. Contudo esta hipótese não foi ainda suportada, necessitando de mais estudos no futuro.

Existem algumas evidências que apoiam o papel do fósforo na patogénese da DRC (Boyd, 2008; Chakrabarti, Syme & Elliott, 2012). Estudos mais antigos mostraram que gatos alimentados com dietas restritas em fósforo reduziram a evidência de lesões histológicas renais, nomeadamente, nefrite intersticial, fibrose e calcificação em comparação a gatos com dietas ricas em fósforo (Ross, Finco & Crowell, 1982).

A modificação da dieta como adjuvante na terapêutica da DRC em gatos é hoje amplamente conhecida (Brown *et al.*, 2016; Finch *et al.*, 2016). É sabido que a restrição dietética de proteína e principalmente de fósforo contribui para a diminuição dos sinais clínicos associados à urémia e possivelmente retardando a progressão da doença. A modificação alimentar tem efeitos renais benéficos em gatos com estadios IRIS 2 e 3 (Brown *et al.*, 2016). Mais ainda, num estudo de DiBartola (1993), constatou-se que gatos saudáveis alimentados com uma dieta acidificada, baixo teor em potássio e elevado teor proteico desenvolveram problemas renais. Não obstante, embora a dieta faça parte integrante no tratamento de DRC, não está claro o papel que desempenha como fator etiológico (Hughes *et al.*, 2002).

Também existe evidência do efeito da ingestão de alimentos com alto teor em sódio como fator de progressão de DRC, mas não como fator de iniciação em gatos idosos saudáveis (Xu *et al.*, 2009). Existe ainda, embora controversa, a possibilidade de haver uma associação entre o uso de herbicidas em agricultura e a existência de efeitos renais tóxicos, contudo em medicina veterinária não existem estudos nesse sentido (Brown *et al.*, 2016).

3.2.6. Ambiente

Alguns riscos ambientais foram descritos em humanos. Na América Central, no final dos anos 90, verificou-se um aumento da mortalidade por DRC nas comunidades agrícolas, atingindo proporções epidémicas, devido a uma forma de NIC de etiologia

desconhecida. Com base no estudo de Ordunez *et al.*, (2017), foi sugerido como potenciais causadores de NIC, o stress térmico durante o trabalho juntamente com exposição tóxica a agroquímicos.

O ambiente doméstico poderá ser um fator de risco para os gatos desenvolverem DRC, quando comparado com o gato selvagem. No entanto, as diferenças na esperança média de vida, que será muito superior no gato doméstico, no ambiente, na dieta e na genética são fatores a ter em conta (Alborough *et al.*, 2020). Como já foi falado anteriormente, o stress pode promover uma serie de distúrbios, sendo que o ambiente *indoor* em gatos, juntamente com fatores stressantes e a falta de estímulos naturais poderia desencadear doença (Amat, 2005).

3.2.7. O fator genético

Em medicina humana, os estudos sugerem que mesmo em pacientes adultos, a genética pode desempenhar um papel significativo na determinação de quais os pacientes são mais propensos a desenvolver DRC (Schnaper, 2017).

Em medicina veterinária tem sido proposto por alguns autores a possibilidade de certas raças de gatos terem maior predisposição à DRC, nomeadamente Persas, Abissínios, Siamês, Ragdoll e Main Coon, embora a base atual de evidências seja baixa (Jepson *et al.*, 2016). Contudo, um estudo relativamente recente feito por Trevejo *et al.*, (2018), em que avaliavam alguns fatores de risco associados a DRC, os resultados sugeriram que três raças, Siamês, Persa e Abissínio apresentavam maior risco de DRC em comparação a outras raças. Num outro estudo feito em gatos, que incluía 106 gatos da raça Birmanês, encontraram uma prevalência inesperada elevada de azotémia, levantando preocupações sobre a necessidade de testes e acompanhamento em gatos desta raça (Gunn-More, Dodkin & Sparkes, 2002).

A doença renal poliquística (PKD) é uma das doenças congénitas mais comuns em gatos com DRC, particularmente em gatos da raça Persa ou raças cruzadas. A literatura demonstra que a incidência tem vindo a diminuir, provavelmente devido a seleção de cruzamentos.

Outras doenças congénitas, como a Amiloidose renal nos gatos de raça Abissínios, Siamês, doenças glomerulares e displasia renal juvenil têm sido descritas com maior incidência nestas raças (Reynolds & Lefebvre, 2013).

3.2.8. Vacinação e DRC

A vacinação em medicina veterinária representa um papel muito importante na prevenção de algumas doenças e o seu uso levou a um declínio de muitas patologias infecciosas (Finch *et al.*, 2016). Contudo, a vacinação de rotina em gatos tem sido abordada em alguns estudos como um potencial fator de risco para o desenvolvimento de nefrite tubulointersticial e DRC (Brown *et al.*, 2016).

Algumas vacinas anti-víricas têm sido desenvolvidas em células da linha Crandell Rees renais felinas (CRFK) (Lappin *et al.*, 2005; Brown *et al.*, 2016). A técnica de cultura celular é utilizada em diversas áreas científicas, principalmente na área de biotecnologia (Brown *et al.*, 2016). A linha celular CRFK, derivada do tecido renal de gato doméstico foi estabelecida em 1964 (Crandell *et al.*, 1973) e durante a década de 70 foi estudada no sentido de ser usada para desenvolver vacinas contra os vírus da Panleucopénia felina (FPV), Calicivirus felino (FCV) e herpesvirus felino (FHV).

Durante a produção de vacinas, é impossível remover todas as proteínas das células CRFK ou outros constituintes celulares, por isso é provável que as vacinas comercialmente disponíveis contenham proteínas desta linha celular e como consequência, na vacinação de rotina, os gatos expostos a estas proteínas podem desenvolver uma resposta imunológica contra as mesmas (Lappin *et al.*, 2005). A linha celular CRFK por ser derivada de tecido renal felino, pode estar subjacente a que a administração das vacinas, em cujo processo foi utilizada, venha a induzir anticorpos se liguem aos tecidos renais felinos levando a doenças renais (Lappin *et al.*, 2006).

De acordo com um estudo feito por Whittemore *et al.*, (2010) as proteínas em questão, foram isoladas e identificadas, das quais, alfa-enolase e anexina 2. Estas proteínas embora façam parte dos constituintes celulares normais do organismo, podem originar uma resposta imunológica quando administradas exogenamente, em gatos. A alfa-enolase, está presente em todos os tecidos, em maior quantidade nos rins e timo. Em medicina humana, os anticorpos anti alfa-enolase foram associados a um aumento da mortalidade em doenças autoimunes e também são reconhecidos por terem efeitos diretos no rim, nomeadamente, serem causadores de nefrite intersticial. A anexina 2 é uma proteína de ligação de cálcio e fosfolípidos intracelular, encontrada em células epiteliais tubulares renais em humanos. O aumento da sua expressão pode estar associado a um aumento da formação de nefrólitos de oxalato de cálcio (Whittemore *et al.*, 2010).

Num estudo feito por Whittemore *et al.*, (2010) fizeram-se imunoensaios para detetar anticorpos anti-CRFK em amostras de soro antes e após administração de injeções com lisados de CRFK ou vacinas comercialmente disponíveis em gatos.

Observou-se que houve formação de anticorpos contra as células CRFK. Ainda neste estudo, identificou-se a presença de inflamação intersticial renal em alguns gatos após biópsia. Especula-se que a resposta inflamatória que provoca dano nas células tubulares renais seja por apoptose, senescência, toxicidade ou isquemia, possa ser mais marcada em gatos vacinados (Brown *et al.*, 2016).

De acordo com um estudo de Lappin *et al.*, (2002) em que o objetivo era determinar através de biópsia, se a nefrite intersticial estava presente em gatos vacinados, detetou-se que no grupo de sensibilização em que se administrou de forma subcutânea (SC) lisados de CRFK havia sinais de nefrite intersticial linfocítica plasmocitária. Contudo, estes resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que a amostra foi pequena e o programa de sensibilização foi agressivo com treze inoculações em dois anos, o que poderá ter influenciado os resultados.

Num estudo mais recente, observou-se uma relação positiva entre a vacinação anual e o desenvolvimento de DRC azotêmica em gatos, sugerindo então que poderá a vacinação ser um potencial fator de risco, o que levanta alguma preocupação em relação à vacinação (Finch *et al.*, 2016).

Mais ainda, muitos trabalhos sugerem que não há necessidade de vacinar anualmente, sendo suficiente realizar a vacina a cada três anos, ou até mais, dependendo do vírus, uma vez que a duração da imunidade gerada pela vacina é possivelmente mais longa (Songaksorn *et al.*, 2021). Os resultados de testes sorológicos para anticorpos contra FPV, FCV e FHV-1 podem ser usados como auxílio na determinação da necessidade de um reforço vacinal (Lappin *et al.*, 2002).

Desde 1994 que se sabe que em gatos com DRC, a nefrite intersticial linfocítica plasmocitária é o achado histopatológico mais comum, sugerindo-se já nessa altura que as reações imunomediadas podiam desempenhar um papel na progressão da doença (Minkus & Horauf, 1994). As vacinas anti-víricas não contêm apenas o antígeno, contêm também outros constituintes como adjuvantes, conservantes e proteínas celulares do tecido de cultura. As proteínas remanescentes da linha celular CRFK são capazes de induzir produção de anticorpos experimentalmente em modelos renais. Assim sendo, a vacinação frequente ou excessiva poderá ser considerada um importante risco para produção de anticorpos que se liguem aos tecidos renais após vacinação (Songaksorn *et al.*, 2021).

3.2.9. Doença periodontal e DRC

A doença periodontal (DP), é uma patologia comum, que pode ser muitas vezes evitável (Trevejo *et al.*, 2018). Não afeta somente o tecido oral com também pode ter

efeitos sistêmicos (Glickman *et al.*, 2011; Finch *et al.*, 2016; Trevejo *et al.*, 2018). Em estudos humanos, a inflamação crônica associada a DP já foi descrita como fator de risco para DRC (Finch *et al.*, 2016). Os mecanismos pelos quais a DP pode causar danos renais está relacionado com a resposta inflamatória sistêmica observável que inclui a disseminação de bactérias potencialmente patogênicas, podendo causar endotoxemia, a produção de citocinas inflamatórias e resposta imunológica às bactérias (Fisher *et al.*, 2011).

As respostas inflamatórias crônicas secundárias a DP podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento de DRC em pacientes humanos, conforme já referimos, e, no seguimento de alguns estudos feitos na área, observou-se um aumento de proteína C-reativa, um marcador de inflamação, bem como leucocitose e hipoalbuminemia em pacientes que apresentavam estas comorbidades (Finch *et al.*, 2016).

As inter-relações entre DRC e inflamação periodontal são complexas e provavelmente bi-direcionais (Salimi *et al.*, 2014). A DRC pode contribuir para a progressão de DP (Thorman *et al.*, 2009). Por outro lado, os pacientes com DRC são mais propensos a patologias orais podendo desenvolver estomatites urêmicas incluindo, periodontites, gengivites, ulceração oral e halitose com odor urêmico, provocado pelo elevado teor de ureia na saliva, xerostomia e maior formação de placa dentária como consequência do elevado teor de ureia e fosfato salivar (Akar *et al.*, 2010).

Num estudo de coorte retrospectivo com uma amostra de 169.242 gatos num período de 12 anos, feito por Trevejo *et al.*, (2018), à semelhança de outros estudos feitos em cães e humanos, em que um dos objetivos era relacionar a DRC e a DP, considerou-se que os gatos com DP tinham maior risco de desenvolver DRC em relação aos que não tinham.

Num estudo realizado por Finch *et al.*, (2016), com uma amostra de 148 gatos com mais de 9 anos, cujo objetivo era identificar fatores de risco para DRC em gatos, conclui-se que havia uma relação positiva entre doença dentária moderada a grave e o surgimento de DRC em gatos. Contudo neste estudo, encontraram algumas limitações, nomeadamente o papel de outras patologias infecciosas existentes que poderiam causar estomatites em gatos bem como desempenhar um papel no desenvolvimento de doença renal. Para além de patologias infecciosas, também não podiam ser descartadas as consequências do uso de antibióticos (ATB), AINES e história de anestésias gerais.

3.2.10. Doença inflamatória intestinal e doença renal

A doença inflamatória intestinal (DII) consiste numa enteropatia crónica imunologicamente mediada, caracterizada por sinais gastrointestinais persistentes ou recorrentes e inflamação histológica. A inflamação histológica em casos de DII felina é predominantemente de carácter linfoplasmocitário (Jergens, 2012), caracterizada por um infiltrado misto composto por linfócitos e plasmócitos na lâmina própria intestinal (Marsilio, 2021). Doenças inflamatórias de múltiplos órgãos, envolvendo o fígado, pâncreas e possivelmente os rins foram relatados em casos de DII, desde cedo (Weiss, Gagne & Armstrong, 1996). Em estudos de medicina humana, a doença inflamatória intestinal crónica (DIIC), tem sido associada até 23% das complicações de uma variedade de doenças renais e urológicas (Corica & Romano, 2015; Joyce *et al.*, 2016; Treffel *et al.*, 2018).

A prevalência de manifestações extraintestinais (MEI) em doenças inflamatórias intestinais varia entre 6 e 46%, sendo as estruturas mais frequentemente envolvidas a pele, fígado e ductos biliares, olhos, articulações e rins (Joyce *et al.*, 2016). A lesão renal como manifestação primária de DII é rara, mas deve ser considerada (Treffel *et al.*, 2018).

A nefrite tubulointersticial (NTI) tem uma forte associação com a inflamação intestinal bem como outras condições renais como a nefrolitíase/urolitíase, glomerulonefrite e amiloidose renal (Oikonomou *et al.*, 2011; Corica & Romano, 2015; Joyce *et al.*, 2016). Um estudo feito com biópsias renais de adultos com DIIC mostrou que a NTI estava presente em 19% das amostras (Ambruzs *et al.*, 2013).

Nem sempre é possível identificar o mecanismo fisiopatológico subjacente ao envolvimento de um órgão na DIIC. Como em qualquer outra MEI, as manifestações renais podem ser consideradas dependentes do mesmo mecanismo imunológico que determina a doença inflamatória intestinal, outra hipótese é o envolvimento renal poder ser independente da doença intestinal (Joyce *et al.*, 2016).

Ambruzs *et al.*, (2013) demonstraram uma forte incidência de nefropatia por IgA em doentes com doença inflamatória intestinal e doença renal aguda ou crónica através de biópsias renais. Esta correlação pode ser explicada por uma conexão genética entre as duas patologias, uma vez que os loci envolvidos na fisiopatologia de nefropatia por IgA também estão diretamente associados ao risco de DIIC e na manutenção da barreira epitelial intestinal em resposta a agentes patogénicos (Corica & Romano, 2015).

A NTI também foi relatada em pacientes humanos com doença inflamatória intestinal, embora em grande parte tenham sido associados à exposição de fármacos para o tratamento de DIIC como o 5-aminossalicilato (5-ASA), ciclosporina A e inibidores

do fator de necrose tumoral alfa (TNF- alfa), tornando difícil perceber se a disfunção renal seria uma manifestação de DIIC ou se devido a efeitos iatrogênicos (Corica & Romano, 2015).

No entanto, em alguns estudos recentes, observou-se uma relação positiva entre a ocorrência de proteinúria com a gravidade da inflamação intestinal, evidenciando uma ligação entre lesões renais tubulointersticiais e ocorrência de DIIC (Joyce, 2016). Algumas proteínas de baixo peso molecular como a Alfa-1-microglobulina (alfa-1-MG), N-acetil-beta-D-glicosaminidase (Beta-NAG), Beta-2-microglobulina (Beta2-MG) e Cistatina C, devido ao seu tamanho, são filtradas pelo glomérulo e reabsorvidas na maioria pelos túbulos proximais em rins saudáveis. Assim sendo quando é observado na urina uma elevada quantidade destas proteínas pode ser considerando um marcador de dano renal (Corica & Romano, 2015).

3.2.11. Fator Stress na doença renal

O termo “stress” descreve um conjunto de alterações fisiológicas e comportamentais provocadas por estímulos nocivos ou desagradáveis, sendo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e o sistema simpático-adreno-medular (SAM) os principais elementos responsáveis pela resposta ao stress (Amat, 2015). O stress crônico pode afetar gravemente a saúde, sistema imunitário e bem-estar do gato (Contreras *et al.*, 2021).

Assim sendo, outro fator de risco a ter em consideração, é o stress crônico provocado por fatores externos, não existem ainda muitos estudos sobre esta associação, mas sabe-se que uma situação de stress prolongado, poderá desencadear uma descompensação de mecanismos orgânicos e conseqüentemente ao aparecimento de doença (Imumorin *et al.*, 2005).

Uma das conseqüências da resposta fisiológica ao stress é a supressão do sistema imunitário com desenvolvimento de nova infecção ou reativação de uma anterior. Em vários estudos, o stress prolongado tem sido associado ao desenvolvimento de diversos problemas gastrointestinais, por alteração da barreira intestinal, problemas urinários, como o caso de cistite intersticial/idiopática felina (CIF), por alteração da permeabilidade da bexiga, alterações dermatológicas, alterações cardiovasculares, entre outros distúrbios (Amat, 2015).

Num estudo feito por Bennett *et al.*, no início dos anos 80, em ratinhos, demonstrou-se que no grupo de animais sujeitos a stress ambiental prolongado, se verificaram mais alterações morfológicas renais, nomeadamente, nefrite intersticial crônica, em comparação com animais não sujeitos a stress.

Por outro lado, os rins desempenham um papel fundamental na regulação da pressão arterial sistêmica (PAS) (Verlander, 2009). Em resposta ao stress, há ativação do Sistema Nervoso Simpático (SNS), que em situações de stress crônico conduz a uma libertação constante de renina por parte dos rins (Snieder, 2002; Imumorin *et al.*, 2005). Desta forma, através do SRAA há estimulação da formação de Angiotensina II nos tecidos e corrente sanguínea levando a um aumento do *output* cardíaco e resistência vascular periférica que consequentemente promove hipertensão sistêmica (Imumorin *et al.*, 2005). Esta hipertensão também ocorre a nível intraglomerular promovendo uma diminuição da TFG, alteração no trânsito de macromoléculas promovendo a proliferação celular, glomeruloesclerose e nefrite tubulointersticial (Chew & Dibartola, 2009).

3.2.12. Lesão renal aguda como fator de risco para DRC

As alterações tubulointersticiais observadas na DRC felina, são semelhantes às alterações que ocorrem na fase de reparação de uma lesão renal aguda (LRA), incluindo inflamação e fibrose (Schmidt *et al.*, 2015). Após uma LRA, os mecanismos de reparação podem desencadear DRC (Fiorentino *et al.*, 2018). A importância da LRA como potencial iniciador de DRC espontânea em gatos ainda não foi estudada (Brown *et al.*, 2016).

Contudo em medicina humana, são vários os estudos que procuram relacionar a LRA mal resolvida com o desenvolvimento de DRC (Ferenbach & Bonventre, 2015; Fiorentino *et al.*, 2018). O mecanismo preciso de transição da LRA para DRC é complexo e não está totalmente compreendido, algumas hipóteses têm sido levantadas. Sabe-se que a resolução da LRA depende do tipo de reparação, uma reparação adequada, bem-adaptada, leva à recuperação renal total. Por outro lado, uma reparação inadequada ou a ocorrência de lesões graves e repetidas podem desencadear consequências a longo prazo como redução permanente da função renal associada a mudanças estruturais significativas devido a expressão persistente de fatores pró-inflamatórios e pró-fibróticos, desenvolvimento de fibrose intersticial e alterações microvasculares (Fiorentino *et al.*, 2018).

A resposta inflamatória é característica de LRA com infiltração de leucócitos, especificamente neutrófilos, macrófagos e linfócitos no espaço intersticial. A inflamação persistente pode estar presente no rim após LRA, mesmo após recuperação funcional, associada à elevação persistente de citocinas inflamatórias e marcadores de lesão renal (Fiorentino *et al.*, 2018). Posto isto, alguns autores supõem que ao longo da vida

do gato, pequenos insultos renais que provoquem LRA podem aumentar o risco de desenvolvimento de DRC (Jepson *et al.*, 2016).

4. Fatores associados à progressão da doença – Resposta do rim à lesão

4.1. Inflamação e Fibrose intersticial

O rim tem a capacidade intrínseca de autorreparação após insultos agudos. Este processo de reparação ocorre com a ativação e proliferação celular (Lawson *et al.*, 2015).

Num rim saudável, o interstício renal normal é composto por células dispersas, incluindo fibroblastos e células dendríticas incorporados numa matriz composta por colagénio (I, III e VII), fibronectina e glicoproteínas como a tenascina (Jepson *et al.*, 2016). Numa situação normal, os fibroblastos intersticiais atuam na homeostase da matriz extracelular (MEC) através da produção da matriz, mas também da sua degradação com a ajuda de proteases para o efeito (Brown *et al.*, 2016).

Numa lesão renal ativam-se processos de reparação incluindo, recrutamento e ativação celular, alteração de metabolismo, ativação inflamatória e síntese de MEC. Caso este processo seja desequilibrado pode promover uma reparação inadaptada, levando à disfunção renal e DRC (Schnaper, 2017).

Como já foi referido anteriormente, o achado histopatológico mais frequentemente encontrado em gatos com DRC é a inflamação e fibrose tubulointersticial (Minkus & Horauf, 1994; DiBartola *et al.*, 1987). Em estudos histológicos feitos em rins de gatos, em que se compararam os dados histológicos com o estadio IRIS de DRC concluiu-se que a presença de degeneração tubular, inflamação intersticial, fibrose e glomeruloesclerose foi mais acentuada em estadios mais avançados de doença (McLeland *et al.*, 2015). Num estudo de Chakrabarti *et al.*, (2013), encontrou-se uma correlação entre o grau de inflamação e a fibrose tubulointersticial na DRC felina. A presença de inflamação no interstício renal foi associada a azotémia em gatos (Chakrabarti *et al.*, 2013; McLeland *et al.*, 2015).

A infiltração tubulointersticial de células inflamatórias, nomeadamente de linfócitos e macrófagos é uma característica inicial de DRC em gatos, esta pode ser induzida por proteinúria, espécies reativas de oxigénio (ROS) e pela regulação da angiotensina II. Acredita-se que independentemente da causa inicial, a cronicidade da inflamação renal desempenhe um forte papel na patofisiologia da DRC e na perpetuação de fibrose renal (Lawson *et al.*, 2015).

O mecanismo por detrás da progressiva e contínua fibrose na DRC, conforme suprarreferido, ainda não está totalmente compreendido (Farris & Colvin, 2012), pensa-se que o ambiente intra-renal na DRC seja significativamente pró-fibrótico o que leva à produção contínua de citocinas pró-inflamatórias e pró-fibróticas perpetuando a resposta de cicatrização em vez da sua resolução (Lawson *et al.*, 2015; Schnaper, 2017). A fibrose renal é caracterizada por uma resposta fibrogénica excessiva com expansão da MEC, que acaba por destruir o tecido renal normal (Kramann, 2013). Histologicamente (Figura 5), a lesão caracteriza-se por expansão da MEC, perda de microcirculação renal, infiltração de células mononucleares (macrófagos e linfócitos T), dilatação e atrofia tubular e mineralização (Jepson *et al.*, 2016).

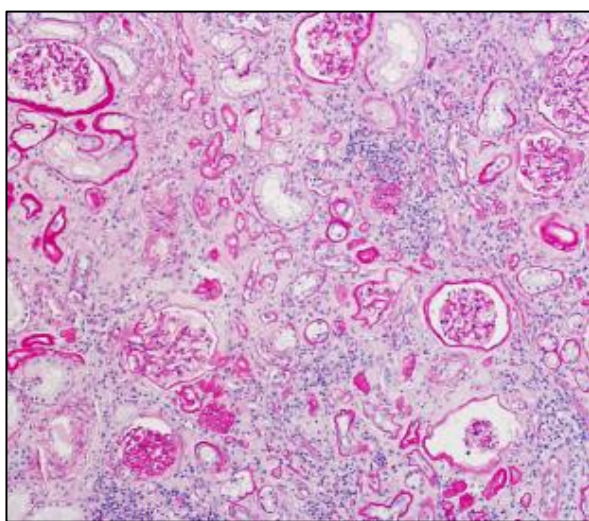


Figura 5: Imagem histológica de rim de gato com DRC, representativa da zona cortical renal com inflamação e fibrose grave, PAS e hematoxilina (Adaptado de Lawson *et al.*, 2015)

Após um insulto renal, há recrutamento de macrófagos através da produção de citocinas inflamatórias para remover detritos e permitir a regeneração do tecido. Os próprios macrófagos produzem uma série de moléculas inflamatórias, incluindo mediadores de inflamação e fibrogénese, como fatores de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento de fibroblastos (FGF 2), fator de crescimento transformador beta (TGF.beta) e espécies reativas de oxigénio (ROS) (Schnaper, 2017).

Na fibrogénese, acredita-se que os fibroblastos ativados após insulto renal passem por uma mudança fenotípica e se tornem miofibroblastos, sendo estes cruciais na progressão da fibrose renal (Lawson *et al.*, 2015). A origem dos miofibroblastos é controversa, após alguns estudos acredita-se que 50% destes derivem de fibroblastos renais (Lebleu, 2013), os restantes de pericítos, fibrócitos, células tubulares epiteliais e células endoteliais (Jepson *et al.*, 2016). Os miofibroblastos, responsáveis pela expansão da MEC, têm características de fibroblastos e células musculares lisas, incluindo a expressão de alfa-actina muscular (alfa-SMA) e produzem quantidades excessivas de vimentina, laminina, tenascina, fibronectina, colagénio e glicosaminoglicanos.

O recrutamento e transdiferenciação dos precursores de miofibroblastos podem ser ativados por fatores locais ou circulantes (Sawashima et al, 2000). Num estudo feito em gatos com DRC, a presença de miofibroblastos no tecido renal foi identificada pelos marcadores alfa-SMA e vimentina tubular e intersticial, sendo ambos relacionados com a ocorrência de fibrose e aumento da concentração de creatinina plasmática (Yabuki et al., 2010). Noutro estudo semelhante, a expressão de alfa-SMA e fibronectina foi maior em gatos com nefrite tubulointersticial sendo também evidente a expressão de alfa-SMA em estádios iniciais de NTI (Sawashima et al., 2000).

As células epiteliais tubulares também contribuem para a fibrose renal, no início de lesão renal podem ser uma fonte de mediadores inflamatórios como citocinas e quimiocinas (Interleucina-6 [IL-6], MCP-1 [Proteína quimiotática de monócitos-1] e TNF-alfa) que ativam células inflamatórias e promovem a diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos. Em resposta à lesão, as células epiteliais tubulares estimulam a produção de fatores de crescimento (TGF-beta e fator derivado das plaquetas [PDGF]), fator de crescimento de tecido conjuntivo (CTGF) e ROS, tendo estes efeitos pró-fibrogênicos (Lawson et al., 2015).

Para além destes, existem outros mediadores pró-fibróticos importantes no desenvolvimento da inflamação e fibrose renal, como os componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), transglutaminase 2 (TG-2) e a endotelina 1(ET-1) (Lawson et al., 2015).

A citocina TGF-beta, responsável pela proliferação e diferenciação celular é possivelmente o mediador mais importante na ativação de miofibroblastos. A produção de TGF-beta é estimulada principalmente pelo SRAA, pela hipóxia, proteinúria e stress oxidativo (Lawson et al., 2015). Em alguns estudos esta citocina mostrou estar presente em concentrações elevadas na urina de gatos com DRC, podendo ser no futuro um bom biomarcador de lesão renal em medicina veterinária (Jepson et al., 2016). A correlação entre os níveis de citocinas urinárias e inflamação renal é sobejamente conhecida em medicina humana (Habenicht, 2012).

A transglutaminase (TG-2) é uma enzima estabilizadora da MEC que potencia a ligação de proteínas da matriz promovendo a resistência à degradação das enzimas proteolíticas (Lawson et al., 2015; Jepson et al., 2016). Há uma forte ligação entre a expressão de TG-2 e a fibrose renal em humanos com DRC e também em modelos experimentais com roedores (Johnson, 2003). Esta correlação foi observada em gatos num estudo que relacionou positivamente atividade de TG-2, histologia e concentração plasmática de creatinina, fosfato e ureia (Sánchez et al., 2014).

A Endotelina 1(ET-1) é um péptido com diversas funções fisiológicas no organismo. No rim é libertada em resposta à ativação do SRAA, hipóxia e outros mediadores pró-fibróticos como o TGF-beta. Este age como um potente vasoconstritor e também tem efeito pró-fibrótico considerável, embora em medicina veterinária ainda não se conheça verdadeiramente a sua relação com a DRC em gatos (Jepson *et al.*, 2016).

O SRAA desempenha um papel fundamental no controlo da homeostase da pressão arterial, perfusão tecidular, equilíbrio hídrico e faz parte integrante da hemodinâmica renal e filtração glomerular (Lawson *et al.*, 2014; Jepson, 2015). Hoje em dia sabe-se que exerce um papel na patogénese da DRC, especialmente a angiotensina II, sendo o principal produto do SRAA (Jepson *et al.*, 2016). Esta promove a hipertensão glomerular e hiperfiltração modulando a permeabilidade da barreira de filtração glomerular. A angiotensina II também tem efeitos inflamatórios e fibroproliferativos, aumentando a transcrição e produção de moléculas inflamatórias e pró-fibróticas, especialmente TGF-beta desencadeando a transformação de miofibroblastos e fibrose. Os seus efeitos vasoconstritores também potenciam uma diminuição de oxigenação renal, originando hipoxia que juntamente com stress oxidativo contribui para o desenvolvimento de fibrose (Lawson *et al.*, 2014).

A aldosterona e a renina também têm um papel ativo na fibrogénese por aumento da expressão e produção de TGF-beta. Em medicina humana, a administração de inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA) mostraram atrasar a progressão de DRC, independente da sua ação anti-hipertensiva, mas em gatos ainda não foi demonstrado (Jepson *et al.*, 2016).

4.2. Isquémia e hipóxia

A isquémia e hipóxia renal têm sido sugeridas por vários autores como fatores importantes de desenvolvimento e progressão de DRC (Brown *et al.*, 2016, Jepson *et al.*, 2016).

Num estudo feito por Schmiedt *et al.*, (2015) onde foi induzida LRA isquémica unilateral *in vivo*, os rins pós-isquémicos apresentaram evidências histológicas de atrofia tubular, inflamação e fibrose intersticial, mesmo após 70 dias. Uma vez que estas lesões são semelhantes às observadas na DRC, este estudo foi consistente com a hipótese de que a isquémia é um possível fator de risco para o desenvolvimento de DRC em gatos.

As principais causas de hipóxia renal em gatos geriátricos incluem o envelhecimento, stress, hiperativação do sistema nervoso simpático, anemia e alterações hemodinâmicas (Brown *et al.*, 2016). As alterações estruturais e

hemodinâmicas renais podem limitar o fornecimento de sangue e oxigênio no tecido renal. Para além dos efeitos vasoconstritores da ativação do SRAA e angiotensina II, quando existe inflamação e fibrose tubulointersticial, é dificultada a passagem de oxigênio para as células epiteliais tubulares, contribuindo para a hipóxia renal (Nangaku, 2005).

A hipóxia crônica induzida pela perda de capilares peritubulares também constitui um estímulo fibrogénico para as células epiteliais tubulares, fibrócitos e células endoteliais (Norman, Clark & Garcia, 2000) através da ativação de fatores pró-fibróticos como o TGF-beta e genes da matriz extracelular (Brown *et al.*, 2016). Uma consequência da perda do parênquima renal normal, é a diminuição de fibroblastos produtores de eritropoietina resultando em anemia (Norman, Clark & Garcia, 2000). A anemia também contribui para a redução de oxigênio. Portanto as lesões estruturais e hemodinâmicas que ocorrem na DRC contribuem e promovem hipóxia, que por si só é um fator que contribui para a fibrose renal levando a um círculo vicioso na progressão da doença (Nangaku, 2005).

4.3. Stress oxidativo

O stress oxidativo renal tem sido apontado por vários autores como um potenciador de desenvolvimento e progressão de DRC em gatos. Os gatos com DRC, apresentam lesões renais induzidas por ROS, nomeadamente NTI e fibrose renal (Albourn *et al.*, 2020).

O stress oxidativo define-se como um dano tecidual que resulta da acumulação de espécies reativas de oxigênio (ROS) devido a um desequilíbrio entre a formação de ROS e os mecanismos de defesa antioxidante (Brown, 2008; Bartges, 2012). As células renais, em particular as células epiteliais tubulares têm uma elevada atividade metabólica e consequentemente uma elevada taxa de formação de ROS (p.ex: anião superóxido, peróxido de hidrogênio, radical hidroxilo e hidroperóxidos lipídicos e de DNA). Os ROS são moléculas altamente reativas que quando em excesso podem causar danos no DNA, lípidos, proteínas e hidratos de carbono resultando em danos celulares funcionais que levam à ocorrência de apoptose e necrose, induzindo processos inflamatórios e fibróticos (Brown, 2008; Bartges, 2012).

Um rim com níveis baixos de oligoelementos antioxidantes, tais como cobre e zinco, é mais suscetível à formação de ROS e desenvolvimento de DRC (Albourn *et al.*, 2020). Na DRC, existe uma deficiência de antioxidantes e sistemas de defesa (p.e: Superóxido dismutase, catalase, óxido nítrico, glutatona, vitaminas C e D), que juntamente com situações concomitantes como idade avançada, inflamação renal,

ativação do SRAA e angiotensina II, hipertensão sistêmica, proteinúria, toxinas urêmicas, isquemia e hipóxia, aumentam a formação de ROS (Brown, 2008; Keegan & Webb, 2010). A angiotensina II, em particular, é um importante promotor de stress oxidativo, devido à hipertensão e hiperfiltração glomerular que provoca. A anemia agrava a situação, porque a hipóxia aumenta a formação de ROS e os eritrócitos normalmente desempenham uma função antioxidante no rim (Brown, 2008).

5. Apresentação clínica e diagnóstico

Uma boa anamnese e um exame físico completo é fundamental para diagnosticar uma possível DRC. Na anamnese é importante recolher com o tutor todos os dados possíveis do gato, perceber se existem fatores de risco associados tais como raça, idade avançada, história de ITUs, medicações anteriores, doença periodontal e doenças infecciosas, alterações de condição corporal, alterações gastrointestinais e oftálmicas, hábitos de consumo de água e alimentares, alterações comportamentais (Reynolds & Lefebvre, 2013).

Os sinais clínicos evidentes de DRC em gatos alertam o médico veterinário da possibilidade de DRC, mas não parecem ser úteis como indicadores precoces da doença, uma vez que em muitos casos, os gatos azotêmicos não evidenciam sinais clínicos. O exame físico deve incluir avaliação da condição corporal, visualização da cor das mucosas e o tempo de repleção capilar (TRC), avaliação periodontal, estado de hidratação, palpação abdominal com foco renal e pescoço (tíróide), temperatura retal, medição da pressão arterial e retinografia (Bartges & Polzin, 2011; Polzin, 2017).

Os sinais clínicos de DRC moderada a avançada incluem poliúria e polidipsia, vômitos, halitose, mucosas pálidas, estomatite e ulceração da mucosa oral, diminuição do apetite com consequente perda de peso, desidratação, caquexia e fraqueza muscular, alterações comportamentais como diminuição de atividade e *grooming*, letargia, pêlo em mau estado, possível hipertensão (Greene *et al.*, 2014; Jepson *et al.*, 2016). Os sinais clínicos podem ser pouco expressivos ou ausentes numa fase inicial e tendem a piorar com a progressão do estadió IRIS de DRC (Polzin, 2011).

As manifestações clínicas de DRC são complexas e variáveis podendo afetar vários sistemas, nomeadamente o sistema cardiovascular (p.ex: taquicardia, sopro), sistema respiratório (p.ex: dispneia, taquipneia), gastrointestinal (p.ex: vômito, diarreia), musculoesquelético (p.ex: caquexia), endócrino (p.ex: hiperparatiroidismo renal secundário) (Reynolds & Lefebvre, 2013) e sistema nervoso com alterações neurológicas (p.ex: tremores, convulsões) (Paepe & Daminet, 2013).

O diagnóstico deve ser feito tendo em conta os sinais clínicos juntamente com a interpretação dos resultados dos exames complementares de diagnóstico (Paepe & Daminet, 2013). Os exames complementares de diagnóstico a realizar quando há suspeita de doença renal incluem exames laboratoriais com hemograma completo, perfil bioquímico completo, urianálise completa, exames imagiológicos incluindo radiografia e ecografia abdominal e exame histopatológico (Elliot & Watson, 2009).

Nos exames laboratoriais pode detetar-se as seguintes alterações em gatos com DRC por ordem decrescente de frequência: Dimetilarginina simétrica (SDMA) elevada (Relford, Robertson & Clements, 2016), azotémia (aumento de ureia e creatinina), hipercolesterolemia, hiperfosfatémia, linfopenia, anemia não regenerativa normocítica normocrômica, hiperamilasemia, hiperglicemia, leucocitose, hipocalémia, pode ainda ocorrer com menos frequência, acidose, hiper/hipocalcemia, hiper/hiponatremia, hiper/hipoalbuminémia e hipomagnesemia (Sturgess, 2013). A urianálise pode evidenciar proteinúria (rácio proteína urinária/creatinina > 0.4), densidade urinária (DU) baixa (< 1.035) e sedimento inativo (Paepe & Daminet, 2013, Polzin, 2011).

Os exames imagiológicos são de extrema importância no diagnóstico de doença renal em gatos, avaliando a dimensão e forma renal (Rademacher, 2018; Griffin, 2020). O exame radiográfico permite avaliar o comprimento e forma dos rins de gatos com DRC, estes podem surgir diminuídos, unilateral ou bilateralmente em estadios IRIS mais avançados (Rademacher, 2018). A ecografia é uma ferramenta de diagnóstico não invasiva, mais precisa que a radiografia, proporcionando uma excelente visualização do tamanho, forma, arquitetura interna e hemodinâmica renal (Debruyne *et al.*, 2012; Zotti *et al.*, 2015). No exame ecográfico, os rins podem ser visualizados com maior pormenor, evidenciando no caso de DRC um tamanho mais reduzido, contornos geralmente irregulares, parênquima hiperecótico, arquitetura interna difícil de distinguir com diminuição ou ausência da junção córtico-medular (Bragato, Borges & Fioravanti, 2017). O aumento da ecogenicidade cortical e medular pode ser resultado da substituição do parênquima renal normal por tecido fibroso devido a danos irreversíveis (Griffin, 2020), tais como nefrite intersticial crónica, glomerulonefrite crónica, amiloidose, pielonefrite crónica ou neoplasias (Bragato, Borges & Fioravanti, 2017; Rademacher, 2018). A severidade das alterações é diretamente proporcional ao estadio de doença (Bragato, Borges & Fioravanti, 2017).

Apesar de serem um bom complemento de diagnóstico, os exames imagiológicos por si só podem não dar um diagnóstico definitivo, é necessário avaliar juntamente com as alterações bioquímicas e por vezes confirmação histopatológica (Zotti *et al.*, 2015).

A biópsia não é feita rotineiramente na prática clínica para diagnosticar DRC, porem é a única forma de chegar ao diagnóstico de algumas lesões renais, nomeadamente nefrite intersticial crônica (Chakrabarti *et al.*, 2012), o achado histopatológico mais frequente de DRC felina, como já foi dito anteriormente. Muitas vezes é um achado *post mortem*, aquando da necrópsia.

5.1. Biomarcadores de DRC

O diagnóstico e estadiamento de DRC em medicina veterinária pode ser desafiante (Cobrin *et al.*, 2013). A DRC embora irreversível, tem progressão lenta e imprevisível, uma vez diagnosticada precocemente e bem acompanhada clinicamente, pode retardar o curso da doença e aumentar o tempo e qualidade de vida do animal (Hall *et al.*, 2014). Contudo, na maioria das vezes é diagnosticada num estado mais avançado com base em indicadores tardios de doença, incluindo a diminuição da capacidade de concentrar urina e azotémia (Hall *et al.*, 2014; Cowgill *et al.*, 2016).

A determinação da taxa de filtração glomerular (TFG) seria a melhor ferramenta para avaliar a função renal e estadiamento da doença, pois é diretamente proporcional à função renal, porém, esta técnica na prática clínica não é viável devido à sua dificuldade de tempo, número de amostras necessárias e custos associados (Cobrin *et al.*, 2013; Hall *et al.*, 2014). Desta forma, rotineiramente utiliza-se a medição de creatinina sérica (sCr), para sua aferição indireta, e para diagnóstico de DRC, contudo existem outros biomarcadores endógenos e urinários com maior sensibilidade e especificidade capazes de detetar mais precocemente alterações renais (Cobrin *et al.*, 2013; Hall *et al.*, 2014).

A concentração de creatinina sérica (sCr) é utilizada como marcador de TFG pela facilidade e baixo custo, contudo tem algumas limitações (Hall *et al.*, 2014; Cowgill *et al.*, 2016). A produção de sCr é constante a partir do catabolismo da fosfocreatina muscular, é filtrada no glomérulo sem ser reabsorvida nos túbulos renais. É inversamente proporcional à TFG, ou seja, se duplicar, a TFG diminui para metade e não aumenta acima dos valores de referência até que a TFG seja reduzida 75%, por isso não é um bom marcador precoce de DRC. Outra limitação deste marcador é o fato de estar relacionada com a massa muscular, podendo estar diminuída em casos de perda de massa muscular, assim sendo pode ser subestimada em gatos geriátricos com baixa condição muscular (Hall *et al.*, 2014).

A ureia (BUN), deve ser sempre avaliada juntamente com a sCr para avaliação da função renal. Produzida no fígado, consiste num subproduto do catabolismo do amoníaco, é filtrada no glomérulo e reabsorvida no ducto coletor. Contudo, tem algumas

limitações, em caso desidratação a sua concentração sérica pode aumentar mesmo que a TFG se mantenha, também aumenta após refeições, quando o catabolismo proteico é induzido e pode diminuir significativamente em caso de doença hepática (Geddes, 2013).

A dimetilarginina simétrica (SDMA) representa um bom biomarcador endógeno de DRC, pois permite a detecção precoce de DRC mesmo em gatos não azotêmicos (Hall *et al.*, 2014). O aumento de SDMA surge antes dos biomarcadores mais comuns, BUN e sCr começarem a aumentar (Hokamp & Nabity, 2016).

A SDMA é uma molécula estável (Relford, Robertson & Clements, 2016), um subproduto da metilação proteica, originada a partir proteínas intracelulares. A degradação de proteínas metiladas origina aminoácidos arginina metilados, existindo três tipos, monometilarginina (MMA), dimetilarginina assimétrica (ADMA) e SDMA já referida. Na última década, a SDMA tem provado ser um bom biomarcador para calcular a TFG, dado a sua especificidade e sensibilidade (Hokamp & Nabity, 2016). Até agora é o único biomarcador aceito pela IRIS para além da sCr.

Alguns estudos em gatos com DRC demonstraram que a concentração de SDMA aumenta em média 17 meses antes da sCr (Hall *et al.*, 2016), quando há redução de 40% da TFG (Relford, Robertson & Clements, 2016, Yerramilli *et al.*, 2016). Esta não parece ser influenciada pela condição muscular, sexo ou idade. O seu tamanho reduzido e carga positiva permite que seja filtrada livremente por filtração glomerular, a sua excreção é maioritariamente feita pelos rins, não sendo reabsorvida nos túbulos renais (Hokamp & Nabity, 2016).

Outro biomarcador de interesse em gatos com DRC é o fator de crescimento de fibroblastos (FGF-23), que consiste numa fosfatina, identificada pela primeira vez em humanos com alterações na homeostasia do fósforo (Hokamp & Nabity, 2016). É sintetizada e excretada por osteoblastos e osteócitos para o sangue como resposta ao aumento de fósforo sérico, inibe a reabsorção renal de fósforo, aumentando a sua excreção urinária (Finch *et al.*, 2013; Hokamp & Nabity, 2016).

Em diversos estudos de medicina humana, a concentração de FGF-23 surgiu elevada em pacientes com DRC. Em medicina veterinária, os estudos existentes têm tido um foco especial nos gatos com DRC, descobriu-se que em gatos geriátricos, a concentração de FGF-23 sérico aumentou antes do surgimento de azotemia e que vai aumentando significativamente com a progressão da doença renal (Hokamp & Nabity, 2016).

A cistatina C surge como outro biomarcador de DRC na última década, mais sensível que a sCr, podendo ser medida no soro ou urina. É um inibidor de proteinases

de cisteína produzida a uma taxa constante por todas as células nucleadas do organismo. O seu baixo peso molecular permite que seja filtrada livremente no glomérulo, reabsorvida e catabolizada no túbulo proximal, sendo excretada exclusivamente pelos rins. Em medicina veterinária os estudos são escassos e necessitam de mais investigação devido à existência de estudos contraditórios (Syme & Jepson, 2017). Um estudo feito por Poswiatowska- Kaszczyszyn (2012), numa amostra de 70 gatos, obteve concentrações elevadas de cistatina C em gatos com DRC em relação a gatos saudáveis, porém, Ghys *et al.*, (2016) no seu estudo obteve resultados diferentes, na sua amostra de 90 gatos a concentração de cistatina C não diferiu entre gatos com DRC e saudáveis.

O desenvolvimento de novos marcadores urinários permite identificar proteínas presentes na urina. A ocorrência de proteinúria renal persistente pode ser um indicador precoce de DRC (Hokamp & Nabity, 2016). A medição do rácio proteína urinária/creatinina (UPC) é a técnica mais utilizada na prática clínica, contudo não permite identificar o tipo e localização da lesão renal (Cobrin *et al.*, 2013; Giraldi, Paltrinieri & Scarpa, 2019). Na urina, a presença de proteínas de elevado peso molecular como o caso de imunoglobulinas é indicador de lesão glomerular, enquanto a presença de proteínas de baixo peso molecular ou enzimas tubulares são mais específicas de lesão tubular (Hokamp & Nabity, 2016; Giraldi, Paltrinieri & Scarpa, 2019).

A cauxina é um biomarcador enzimático com especial interesse em gatos, é a principal proteína presente na urina de gatos saudáveis, envolvida na produção de feromona felina felinina, surge em concentrações elevadas na urina de gatos inteiros quando comparado com fêmeas ou gatos castrados, desta forma, presume-se que seja importante no comportamento territorial e de marcação felina (Kovarikova, 2015). É secretada para a urina pelas células dos túbulos proximais. Num estudo feito por Miyazati *et al.*, (2007) os resultados demonstraram que a expressão renal de cauxina diminuiu com a progressão da doença tubulointersticial em gatos com NTI, devido à perda funcional de túbulos proximais e à incapacidade de concentrar urina. Desta forma foi sugerida como indicador de dano tubular em gatos, contudo é necessária mais investigação (Kovarikova, 2015).

As proteínas de ligação ao retinol (RBP), têm sido estudadas como biomarcadores urinários de lesão tubular (Cobrin *et al.*, 2013), estas proteínas de baixo peso molecular produzidas no fígado são responsáveis pelo transporte de retinol. As RBP são livremente filtradas pelo glomérulo e posteriormente reabsorvidas e catabolizadas pelas células dos túbulos proximais (Kovarikova, 2015), em animais saudáveis são indetetáveis na urina ou presentes em quantidade muito baixa, porém se

forem encontradas em quantidades elevadas na urina podem ser indicadoras de lesão tubular renal (Hokamp & Nabity, 2016).

5.2. Estadiamento da DRC

A International Renal Interest Society (IRIS) foi criada no final dos anos 90 por um grupo de Médicos Veterinários especialistas em Nefrologia com o intuito de desenvolver uma melhor compreensão científica da doença renal em animais de companhia e cuja missão é ajudar a comunidade de Médicos Veterinários em todo o mundo. O objetivo principal desta sociedade é oferecer ferramentas para o melhoramento contínuo do diagnóstico e tratamento da doença renal em pequenos animais, para isso estabeleceram um conjunto de guias de orientação reconhecidas internacionalmente para o efeito (IRIS, 2021).

O estadiamento realiza-se no seguimento do diagnóstico de DRC inicialmente com base nos valores de Creatinina sérica (sCr) em jejum ou nos valores de Dimetilarginina simétrica sérica (SDMA) em jejum (Tabela 5), de preferência ambos, avaliadas em pelo menos duas ocasiões com o animal estável e hidratado (IRIS, 2019). Este é constituído por quatro estadios (de 1 a 4) de acordo com os valores obtidos bem como da severidade dos sinais clínicos, reflete o grau de função renal (Polzin, 2010). De seguida, faz-se o sub-estadiamento com base nos valores da medição da Pressão Arterial (PA) e valores de proteinúria (Tabela 5) através do rácio proteína/ creatinina urinária (UP/C) (IRIS, 2019).

Tabela 5: Estadiamento da DRC em estadios 1, 2, 3 ou 4 de acordo com a severidade da doença. (Adaptado de IRIS, 2019)

Estadio	Creatinina sanguínea μmol / l mg / dl	SDMA μg/dl	Comentários
1	<140 <1.6	<18	Valores de creatinina sérica normal ou SDMA normal ou ligeiramente aumentada. Concentração de SDMA (>14 μg/dl) persistente pode diagnosticar DRC precocemente.
2	140-250 1.6-2.8	18-25	Creatinina normal ou com ligeiro aumento. Azotémia renal leve. SDMA ligeiramente aumentada. Sinais clínicos geralmente leves ou ausentes.
3	251-440 2.9-5.0	26-38	Azotémia renal moderada. Possíveis sinais extra-renais. Se sinais ausentes, pode considerar-se estadio 3 inicial, enquanto a presença de muitos sinais sistémicos pode justificar a classificação como estadio 3 tardio.
4	>440 >5.0	>38	Risco de aumento de sinais clínicos sistémicos e crises urémicas.

O passo a seguir ao estadiamento de DRC é identificar o sub-estadio através dos valores de UP/C (Tabela 6) e de medições da Pressão arterial sistólica (PAS) (Tabela 7).

Tabela 6. Sub-estadiamento de DRC em felinos representando a UP/C de acordo com a IRIS (Adaptado de IRIS, 2019).

Valor UP/C	Subestadio
<0.2	Não proteinúrico
0.2 a 0.4	Proteinúrico Borderline
>0.4	Proteinúrico

Tabela 7. Sub-estadiamento de DRC em felinos representando a PAS de acordo com a IRIS (Adaptado de IRIS, 2019)

Pressão arterial sistólica (PAS) mmHg	Pressão sanguínea Sub-estadio	Risco de futuras lesões orgânicas por hipertensão
<140	Normotenso	Minino
140-159	Pré-Hipertenso	Baixo
160-179	Hipertenso	Moderado
>180	Hipertenso grave	Elevado

6. Materiais e Métodos

No seguimento da escolha do tema deste trabalho, entrou-se em contato com um laboratório de referência nacional DNAtch, que gentilmente cedeu todos os relatórios histopatológicos realizados num período de dois anos (2019/2020) somando-se um total de 6.424 casos. Estes incluíram relatórios de diferentes espécies animais, nomeadamente, grandes animais, pequenos animais e algumas espécies de animais exóticos.

Como critérios de inclusão neste trabalho, era necessário que os relatórios histopatológicos pertencessem à espécie de interesse, o gato doméstico, ter como peça histológica analisada o órgão de interesse, o rim, colhido por biópsia renal diagnóstica, peça cirúrgica de nefrectomia ou mesmo peça de necrópsia, e por último apresentar alterações histológicas renais compatíveis com DRC.

Com esse intuito, foi realizada uma triagem dos relatórios, incluindo-se apenas relatórios histopatológicos relativos a gatos, contabilizando-se um total de 1546 relatórios, tendo sido excluídos previamente todos os relatórios pertencentes a outras espécies animais.

De seguida fez-se uma seleção dos relatórios escolhidos com o objetivo de selecionar somente os casos de histopatologia relativos a peças de nefrectomia, biópsias renais diagnósticas ou de necrópsia realizadas em gatos neste período, obtendo-se um total de apenas 33 relatórios, destes, apenas 15 apresentavam alterações renais, tendo sido excluídos os restantes 18 relatórios sem alterações.

O objetivo desta primeira pesquisa foi perceber que tipo de lesões renais seriam mais comuns encontrar, e que, portanto, estariam associadas a DRC felina.

Numa segunda fase do trabalho pretendeu-se avaliar uma eventual relação da NIC com outras patologias, que poderiam sugerir um elo sistémico entre as mesmas. Dos 15 relatórios histopatológicos analisados, foram então escolhidos dois casos clínicos de animais que foram acompanhados no Hospital da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona. Apesar de se terem encontrado vários relatórios com NIC, somente nestes dois haveria acesso ao histórico clínico completo. A escolha destes dois casos, deveu-se assim, apenas, ao facto de não haver acesso aos dados clínicos nem acompanhamento médico dos restantes pacientes presentes na pesquisa. Para os casos escolhidos, toda a história clínica bem como resultados de exames complementares de diagnóstico foram gentilmente cedidos pelo Hospital supramencionado.

7. Resultados

Após selecionar os casos de interesse neste trabalho, foram contabilizados 15 relatórios no total (45,4%) de 33 casos de histopatologia renal em gatos.

Dos 15 casos, a colheita foi realizada por, em ordem crescente, em 6 casos, peças cirúrgicas de nefrectomia (40,0%), em 5 casos peças obtidas *post mortem* em necrópsias com alterações renais (33,3%) e em 4 casos peças obtidas por biópsia renal (26,6%).

Das 6 peças de nefrectomia, 4 (66,6%) apresentaram uma forma de nefrite intersticial crónica (NIC). Especificamente, foi observado um caso de hidronefrose com atrofia renal secundária e NIC, um caso de quisto capsular com atrofia renal adjacente e NIC, um caso de rim poliquístico com NIC e por último uma peça de nefrectomia com atrofia renal e NIC. Dos dois casos que não apresentaram NIC, um era um caso de carcinoma anaplásico, e o outro, um caso de necrose tubular aguda com pielite purulenta e sequelas de enfartes renais.

Dos 5 casos obtidos por necrópsia com alterações renais, 4 (80,0%) apresentavam NIC. Um com NIC e glomeruloesclerose grave (25,0%), dois casos com enfarte renal e NIC (50,0%) e um caso com fibrose capsular e NIC (25,0%). Apenas um

caso foi observado sem NIC, este apresentava-se com linfócitos neoplásicos, ou seja, linfoma renal.

Das 4 biópsias renais estudadas observou-se NIC em 3 dos casos (75%). Um caso de fibrose capsular com nefrite crónica associada a focos de enfartes renais (33,3%), um caso de NIC ligeira (33,3%), um com NIC e glomeruloesclerose (33,3%) e por último, um resultado sem significado patológico.

Assim, de um total de apenas 15 análises histopatológicas com alterações do rim submetidas ao laboratório em 2 anos de trabalho, foi diagnosticada NIC em 11 (73,3%) dos casos.

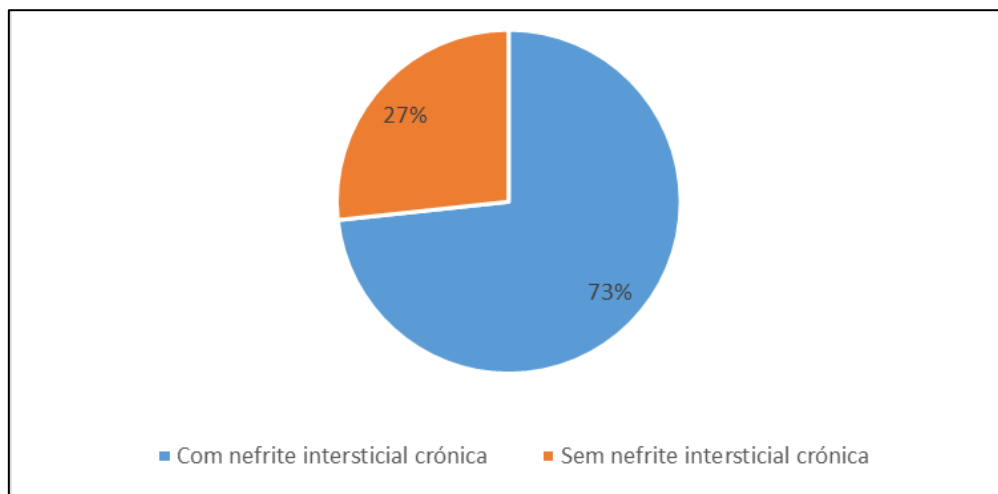


Gráfico 5. Distribuição da percentagem de diagnóstico de NIC em 15 alterações histopatológicas renais.

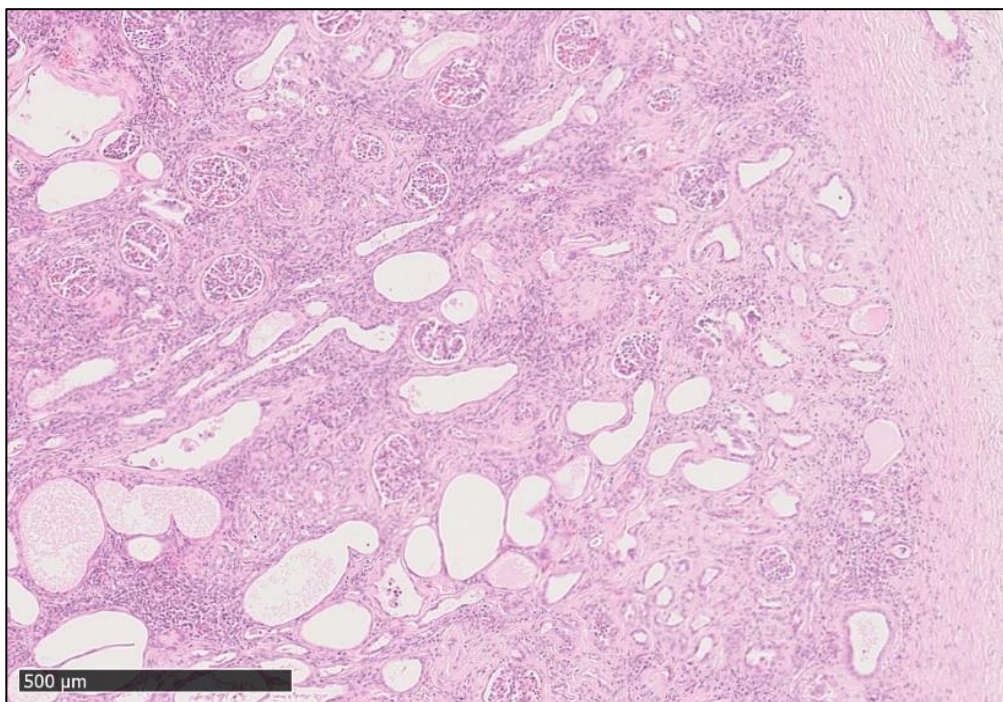


Figura 6. (HE,5x) Imagem histológica de rim de gato evidenciando nefrite intersticial crónica (NIC). Imagem gentilmente cedida pelos Sr. Prof. Doutor Pedro Faísca e Sr. Dr. José Catarino.

8. Casos clínicos

8.1. Caso clínico 1 “Cinzinha”

8.1.1. Identificação do paciente e anamnese

Cinzinha, gata, fêmea esterilizada, 12 anos de idade, doméstico de pelo curto, peso corporal de 2,2Kg com Índice de Condição Corporal (ICC) 2/9. Estado retrovírico FIV/ FeLV negativo. Coabita com outros gatos, não tem plano vacinal e desparasitação interna e externa atualizado.

Apresentou-se à consulta para controlo renal, com queixa de perda de peso e pêlo em mau estado.

8.1.2 História clínica

A Cinzinha era seguida no hospital desde 2019, há cerca de um ano teve diagnóstico de doença renal crônica estadio IRIS 3 (creatinina 3.3 mg/dl), subestadio proteinúrico (UPC > 0.4), não hipertenso.

Desde então foi internada três vezes por agudização de DRC, com histórico de desidratação, infecções do trato urinário recorrentes com ocorrência de hematúria e piúria, baixa densidade urinária (DU) 1.015. Os principais sinais referidos incluíram anorexia, baixa condição corporal, caquexia extrema, estomatite/gengivite grave e glossite com consequente dor oral, sialorreia e disfagia. Foi instituída dieta estritamente renal, tratamento médico com fluidoterapia (Lactato de Ringer), manejo da dor (Buprenorfina), antibioterapia (Amoxicilina/ác.Clavulânico), antiemético (Maropitant) e protetor gástrico (sucralfato), corticoterapia (Prednisolona), quelante de fósforo, cianocobalamina (Vitamina B12), ferro, o suplemento nutritivo KAMINOX® (Potássio, Vitamina B, ferro e aminoácidos essenciais) e ANIBIDIOL® (óleo de cânhamo e vitaminas B3 e B6). Tendo sido submetida a reavaliações regulares de monitorização renal, incluindo análises hematológicas, urianálise e ecografia abdominal.

Ecograficamente rim direito com aumento da ecogenicidade cortical e perda da diferenciação da junção córtico medular, rim esquerdo com sinais de pielonefrite secundária, pielectasia com cerca de 4 mm com obstrução parcial devido a ureterólito ou plug ureteral com 3mm e presença de algum líquido livre (exsudado não séptico). Analiticamente, presença de anemia persistente [hematócrito (HTC) <25%], hiperfosfatemia, hipoalbuminemia, acidose e leucocitose.

8.1.3 Abordagem clínica e Exames de Diagnóstico

Ao exame físico apresentava mucosas pálidas, baixa condição corporal com caquexia extrema, peso corporal de 2.1 Kg, pelo baço, TRC > 2 segundos, desidratação 7%, gengivite/estomatite, glossite, halitose. Foi, portanto, admitida a internamento.

O hemograma (Tabela 8) evidenciava anemia discreta normocrômica normocítica sem sinais de regeneração no esfregaço, leucocitose moderada com neutrofilia com desvio à esquerda regenerativo, ligeira eosinofilia e monocitose.

Tabela 8. Parâmetros com alterações encontrados no Hemograma.

Hemograma	Resultados	Unidades	Intervalos de normalidade
LEU	38.66	10 ⁹ /l	5,5-19,5
NEU	30.93	10 ⁹ /l	2,32-12,58
MON	3.10	10 ⁹ /l	0,07-1,25
EOS	2.31	10 ⁹ /l	0,06-1,93
HCT	21.4	%	26-49
HGB	6.5	g/dl	9-15,3

Legenda: LEU- Leucócitos; NEU- Neutrófilos; MON- Monócitos; EOS- Eosinófilos; HCT- Hematócrito; HGB- Hemoglobina.

As alterações nas analíticas séricas (Tabela 9) mantinham-se em alguns dos parâmetros, com hipoalbuminemia ligeira, ligeira azotemia, ureia elevada e creatinina *borderline*, hiperglicemia ligeira e hiperfosfatemia ligeira, porém, observou-se uma ligeira melhoria aparente na azotemia e ausência de acidemia.

Tabela 9- Alterações relevantes encontradas nas análises bioquímicas.

Bioquímicas	Resultados	Unidades	Intervalos de normalidade
ALB	1.9	g/dl	2,3-3,5
BUN	42	mg/dl	13-33
GLU	108	mg/dl	61-103
I.P	7.2	mg/dl	2,7-7
CREA	1.8	mg/dl	0,9-1,9

Legenda: ALB- Albumina; BUN- Ureia; GLU- Glucose; I.P- Fósforo; CREA- Creatinina.

A urina (colhida por cistocentese) apresentava cor palha, aspeto límpido, pH 5.5 e hipostenúria com densidade 1.012, proteinúria e glicosúria vestigiais, bem como piúria e bacteriúria ao exame microscópico do sedimento compatíveis com infecção do trato urinário. Na cultura bacteriológica e TSA (Teste de sensibilidade a antibióticos) foi isolado *Enterococcus* spp. > 10⁵ UFC/ml, com resistência a ampicilina, amoxicilina-ácido clavulânico, enrofloxacina, tetraciclina e minociclina.

Tabela 10. Alterações físicas, químicas e microscópicas encontradas na urianálise tipo III.

Parâmetro Alterado	Resultado	Intervalo de referência
Cor	Palha	-
Densidade	1.012	1.035-1.060
Proteínas	1+	Negativo
Glucose	Vestígios	Negativo
Leucócitos	5-15/ campo 400x	<5/ campo 400x
Bactérias	Frequentes (cocos)	Ausentes

No exame ecográfico realizado (Figura 7 e 8), as alterações encontradas em particular no rim esquerdo, este com cerca de 40 mm, forma arredondada, contornos irregulares, diminuição acentuada da espessura da cortical, aumento da ecogenicidade e perda da normal diferenciação córtico medular. No sistema pielocalicial ectasia de 30 mm no eixo maior. Ureter dilatado, 4.8 mm na porção proximal e presença de estrutura circular ecóica com 3 mm de diâmetro, produtora de sombra acústica, a cerca de 3 a 5 cm do hilo renal, compatível com ureterólito ou *plug* ureteral. A montante da estrutura o ureter apresentou 3,3 mm de diâmetro, a jusante cerca de 2 mm. Rim direito apresentou 38 mm, contornos regulares, ecogenicidade aumentada e ligeiramente heterogênea, com diferenciação córtico medular ligeiramente diminuída.



Figura 7. Imagem ecográfica de rim com dilatação marcada da pélvis renal, compressão do córtex renal e perda da diferenciação córtico medular normal. Imagem gentilmente cedida pelo HVFMV.



Figura 8. Imagem ecográfica de ureter esquerdo dilatado e presença de estrutura ecoica produtora de sombra acústica compatível com ureterólito ou plug ureteral. Imagem gentilmente cedida pelo HVFMV.

8.1.4. Diagnóstico definitivo

Doença renal crônica, estadios IRIS 2, subestadio proteinúrico não hipertensivo, agravamento por obstrução ureteral parcial do rim esquerdo com dilatação ureteral e hidronefrose do rim ipsilateral. Gengivoestomatite crônica felina grave.

8.1.5. Tratamento

Reposto o estado de hidratação com fluidoterapia (Lactato de ringer) durante 48 horas (taxa de manutenção + taxa de desidratação 7%). Água *ad libitum* e dieta húmida renal.

Nesta paciente pouco azotêmica, o protocolo instituído foi do manejo médico de obstrução ureteral, como último recurso antes do tratamento cirúrgico. Assim sendo, iniciou tratamento médico com prednisolona 0.8 mg/Kg PO BID nos primeiros três dias, amitriptilina $\frac{1}{4}$ de comprimido PO SID durante catorze dias, tansulosina 0.01 mg/Kg PO BID durante cinco dias, buprenorfina 0.01 mg/Kg IV *ad effectum*, URIPAC® (proantocianidinas de arando) 5mg, PO SID durante quinze dias, nitrofurantoína 4 mg/Kg PO TID durante três dias e marbofloxacina 2 mg/Kg PO SID durante três dias.

8.1.6. Evolução clínica

Após quatro dias de internamento e tratamento médico, a Cinzinha não apresentou evolução favorável, tendo seguido para tratamento cirúrgico. Realizou nefrectomia do rim esquerdo e ureterectomia (Imagem 9). Foram colhidos cálculos do interior do ureter. O rim seguiu para o laboratório para exame histopatológico.



Figura 9. Fotografia de rim e ureter esquerdo após nefrectomia, evidenciando um aspeto pálido e tamanho ligeiramente reduzido. Fotografia original da autora

Esteve internada três dias no hospital, manteve apetite apesar da gengivite/estomatite. Ao terceiro dia, uma vez que se encontrava estável e a pedido da tutora, teve alta com recomendações gerais e a seguinte medicação: marbofloxacina 5mg, um comprimido PO SID até indicação médica contrária, URIPAC® 5 mg, um comprimido PO SID até indicação médica contrária, buprenorfina (0.3 mg/ml) 0.07 ml PO BID durante quatro dias consecutivos e meloxicam (0.5 mg/ml) 0.13 ml PO SID durante três dias consecutivos.

8.1.7. Exame Histopatológico

Descrita a peça cirúrgica como tendo cor pálida, dilatação marcada da pélvis renal e perda da diferenciação córtico medular. Microscopicamente (Figura 10), observou-se marcada dilatação da pélvis renal, atrofia por compressão do córtex e medula, multifocalmente ao nível do interstício renal a presença de infiltrado inflamatório rico em linfócitos e plasmócitos acompanhados de tecido fibroso. Conclui-se estar presente hidronefrose com atrofia renal secundária e nefrite intersticial crônica.

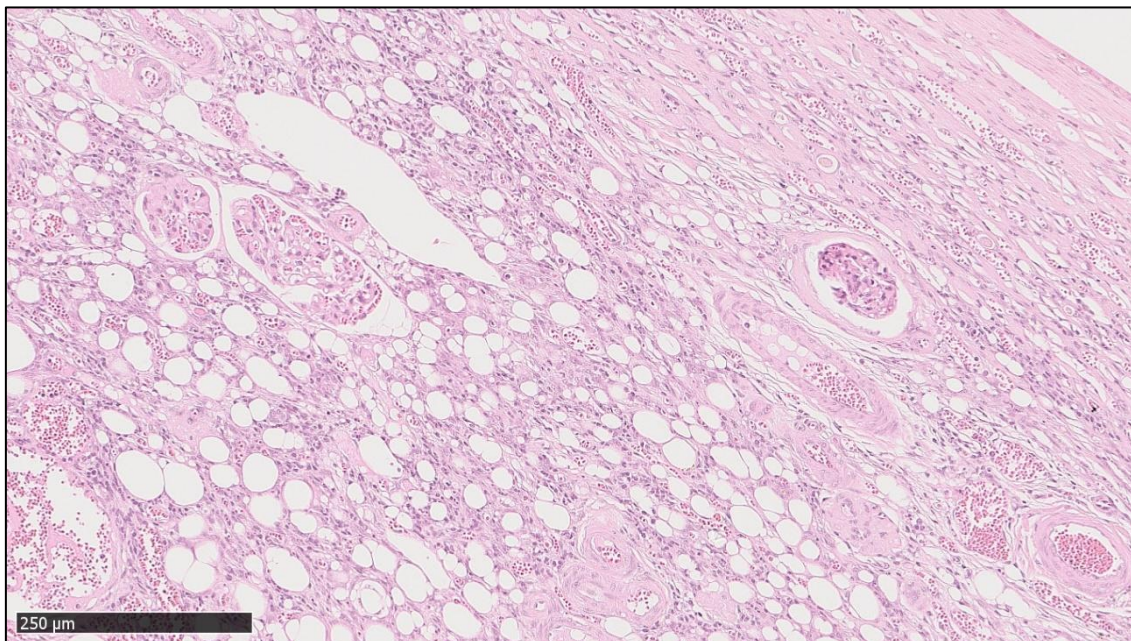


Figura 10. (10x, HE) Imagem histológica representativa de hidronefrose com compressão do córtex renal e infiltrados inflamatórios mononucleares intersticiais e fibrose renal. Imagem gentilmente cedida pelo Srs. Prof. Doutor Pedro Faísca e Dr. José Catarino.

Após algumas semanas estável, a Cinzinha voltou a ter um episódio de agudização de doença renal, com agravamento do complexo gengivite-estomatite-faringite, anorexia, caquexia grave e leucocitose extrema, perante este quadro a tutora optou pela eutanásia.

8.2. Caso clínico 2- “Sol”

8.2.1 Identificação do paciente e anamnese

Sol, gato, macho castrado, 10 anos de idade, doméstico de pelo curto, 4.5 Kg de peso corporal, ICC 3-4/9. “Indoor” sem coabitantes, estado retrovírico FIV/FeLV negativo, sem informação de estado vacinal e desparasitação interna e externa.

Apresentou-se à consulta para segunda opinião de DRC diagnosticada noutro hospital veterinário em janeiro de 2020 com queixa de poliúria e polidipsia associada a hiporréxia.

8.2.2 História clínica

Paciente do hospital desde 2017, contudo, sempre foi seguido em mais dois hospitais veterinários. Desde 2017 tem perdido peso gradualmente, anteriormente com 6.260Kg. Tem história de infeções do trato urinário inferior com cistite, cristalúria (cristais de estruvite) proteinúria, bilirrubinúria e DU baixa (1.020) mas sem azotémia. Em 2018 veio com queixas de alterações comportamentais (agressividade e nervosismo), queixas de vômito espumoso, hiporréxia com perda de peso, náusea pós-prandial e desconforto geral, apresentando ecograficamente ligeiro espessamento difuso da parede compatível com gastrite e diminuição ligeira do peristaltismo gástrico e intestinal, analiticamente apresentou bilirrubinemia, diminuição de cianocobalamina e folato tendo sido diagnosticado possível tríade e IBD. Foi instituído tratamento médico com CERENIA® 5mg (Maropitant), ULCEREMIN® (Sucralfato), cianocobalamina e WeNzyne®, dieta hipoalergénica e uso de difusor FELIWAY® (feromonas de bem-estar). Não foram feitos exames histopatológicos para confirmação.

8.2.3. Abordagem clínica e diagnóstico

A abordagem clínica iniciou-se com exame físico, onde se destacou uma diminuição da condição corporal (Menos 1 Kg em relação à última consulta 16 meses antes), com baixa qualidade muscular, pelo baço, mucosas ligeiramente pálidas, TRC<2 segundos, existência de uma alopecia cervical, PAS=155mmHg, auscultação cardíaca com presença de ritmo de galope. Restante exame físico sem alterações a salientar.

Para monitorização renal, foi recolhido sangue venoso para análises hematológicas, realizou-se ecografia abdominal para controlo renal e recolheu-se urina por cistocentese ecoguiada para posterior urianálise. Foi pedido também avaliação cardíaca com ecocardiograma.

Os resultados do hemograma evidenciaram a presença de anemia moderada normocítica normocrómica sem sinais de regeneração, linfopenia moderada e eosinopenia ligeira (Tabela11).

Tabela 11- Parâmetros com alterações encontrados no hemograma.

Hemograma	Resultados	Unidades	Intervalos de normalidade
LYN	0.16	10 ⁹ /l	0,73-7,86
EOS	0.01	10 ⁹ /l	0,06-1,93
HCT	17.1	%	26-49
RBC	3.96	10 ¹² /l	4,6-12
HGB	5.3	g/dl	9-15,3
RDW	21.3	%	15-19

Legenda: LYN- Linfócitos; EOS: Eosinófilos; HTC- Hematócrito; RBC- Eritrócitos; HGB- Hemoglobina; RDW- Índice de distribuição de eritrócitos.

As alterações relevantes das análises bioquímicas incluíram azotemia moderada/severa, hiperfosfatemia severa, hiperglicemia ligeira, hipocalcemia ligeira, hipocalcemia ligeira e acidose metabólica ligeira (Tabela 12).

Tabela 12- Parâmetros com alterações encontrados nas análises bioquímicas.

Bioquímica	Resultados	Unidades	Intervalo de normalidade
Glu	<u>117</u>	mg/dl	61-103
I.P	<u>>20</u>	mg/dl	2,7-7
BUN	<u>80</u>	mg/dl	13-33
CREA	<u>13</u>	mg/dl	0,9-1,9
AnGap	<u>29,1</u>	mmol/l	13-27
K+	3,45	mmol/l	3,5-5,8
Ca+	<u>0,96</u>	mmol/l	1,13-1,38
pH	<u>7,29</u>	-	7,33-7,41
HCO3	<u>13,2</u>	mmol/l	22-24
PCO2	<u>30</u>	mmHg	34-38

Legenda: GLU- Glucose; I.P- Fósforo; BUN: Ureia; CREA- Creatinina; AnGap- Ânion Gap; K+- Potássio; Ca+- Cálcio ionizado; pH- Potencial de hidrogênio; HCO3- Bicarbonato; PCO2- Pressão parcial de dióxido de carbono.

Da urina colhida por cistocentese fez-se urianálise tipo III e rácio UP/C. Os resultados do exame físico apresentaram cor transparente, pH 6, hipostenúria com DU 1.008, o exame químico, proteinúria ligeira, glicosúria severa e rácio UP/C elevado, exame microscópico do sedimento e cultura bacteriológica sem alterações (Tabela 13).

Tabela 13- Parâmetros com alterações na urianálise.

Parâmetro alterado	Resultado	Intervalo de referência
Cor	Incolor	-
Densidade	1.008	1.035-1.060
Proteínas	1+	Negativo
Glucose	4+	Negativo
UP/C	1.02	0,2-0,4

Legenda: UP/C- Rácio proteína/creatinina urinário.

A avaliação cardíaca feita com ecocardiograma não apresentou alterações relevantes.

No exame ecográfico, ambos os rins apresentam tamanho normal, com eixo maior de 41 mm, forma irregular devido à presença de múltiplas estruturas em cunha invertida. Existe perda da diferenciação córtico medular e hiperecogenicidade do córtex, alterações típicas em DRC, compatíveis com nefrite intersticial ou amiloidose. Presença de algum líquido subcapsular e aparente reatividade da gordura pericapsular. Sistema coletor sem ectasia (Figura 11).



Figura 11 - Imagem ecográfica de rim, evidenciando perda da diferenciação córtico medular e acumulação de líquido subcapsular. Imagem gentilmente cedida pelo HVFMV.

A nível intestinal, o duodeno apresentou a mucosa difusamente espessada e hiperecogénicas, compatível com enterite crónica com infiltração celular ou proteína difusa. Manutenção da integridade das cinco camadas e peristaltismo variável (Figura 12).



Figura 12- Imagem ecográfica de porção intestinal, o duodeno apresenta aumento da espessura e hiperecogenidade. Imagem gentilmente cedida pelo HVFMV.

8.2.4. Diagnóstico definitivo

Síndrome de Fanconi DRC, estadio IRIS 4, subestadio proteinúrico, não hipertenso e enterite crônica, compatível com Doença inflamatória intestinal crônica (DIIC).

8.2.5. Tratamento

Perante este quadro clínico, o tratamento instituído foi cloridrato de ciproheptadina 2mg, uma cápsula PO BID durante vinte dias, maropitant 4 mg uma cápsula PO SID, PRONEFRA® (Carbonato de Ca⁺ e Mg, quitosano e oligopeptídeos marinhos), KAMINOX® (Potássio, Vitaminas do complexo B, ferro e aminoácidos essenciais) 2 ml PO BID, ARANESP® (Alfadarbepoetina) 4 µg, 0,25 ml injetável SC ou IM uma vez por semana, cianocobalamina injetável IM, 0,25 ml, uma vez por semana, Lactato de Ringer 100 ml SC, duas vezes por semana, FERROVET® injetável, 0,5 ml IM uma vez a cada três semanas, prednisolona 2,5 mg PO SID. Dieta estritamente renal húmida e reavaliações semanais ou quinzenais dependendo da resposta ao tratamento.

8.2.6. Evolução clínica

O Sol voltou ao hospital na semana seguinte para reavaliação, a tutora referiu que este se encontrava melhor, sem vômitos, apetite caprichoso, contudo tolerando bem a alimentação forçada apesar de não lhe dar dieta estritamente renal. A tutora referiu que deixou de administrar maropitant por achar que tinha efeitos secundários (tremores).

Ao exame físico mostrou-se alerta, hidratado e mucosas pouco rosadas, com menos 100g de peso corporal em relação à última consulta. Os exames hematológicos mostraram uma melhoria ligeira na hiperfosfatémia (agora com 18.3 mg/dl), apesar de continuar anémico os valores subiram ligeiramente (agora com 20.1%), sendo que o valor de creatinina subiu (agora com 14.9 mg/dl). Restantes parâmetros sem alterações relevantes. Manteve o plano de tratamento.

Uma semana depois, o Sol voltou ao hospital com queixa de prostração. Perdeu 300g de peso corporal em relação à última visita. Repetiram-se as análises de rotina que apresentaram mau prognóstico, os valores de ureia e creatinina voltaram a subir de

forma significativa (192 e 19,4 mg/dl, respetivamente), tal como o valor de fósforo (agora com valor >20 mg/dl), apresentava ligeira hipoclorémia (111,5 mmol/l), manteve anemia normocítica normocrômica não regenerativa e acidose metabólica. Desta vez ficou internado para fluidoterapia IV (taxa de manutenção + taxa de desidratação 7%+ perdas insensíveis) consoante evolução 24 a 48 horas e manejo da dor com buprenorfina 0,04 mg/kg IM ou IV BID. Após 48 horas, o Sol teve alta e foi para casa com a mesma medicação prescrita anteriormente.

Nas semanas seguintes a tutora não deu notícias do estado de saúde do Sol nem compareceu às consultas de reavaliação, tendo falecido de forma natural um mês e meio depois do último internamento. O corpo foi para necropsia cujas conclusões foram que os achados de necropsia, nomeadamente aparente fibrose renal grave e edema pulmonar que em conjunto com o histórico clínico sugeriram que a causa da morte foi devido a DRC grave com consequente descompensação e falha multisistémica. Após necropsia, rins e pulmão foram enviados para histopatologia.

8.2.7. Exame Histopatológico

Histologicamente (Figura 11), os rins apresentaram uma alteração grave na arquitetura renal, com grande deposição de tecido fibroso, glomérulos esclerosados, o interstício renal apresentava fibrose marcada associada a infiltrados linfoplasmocitários, concluindo a existência de nefrite intersticial crônica com glomeruloesclerose extensiva e grave, a nível pulmonar confirmou-se edema e calcificação.

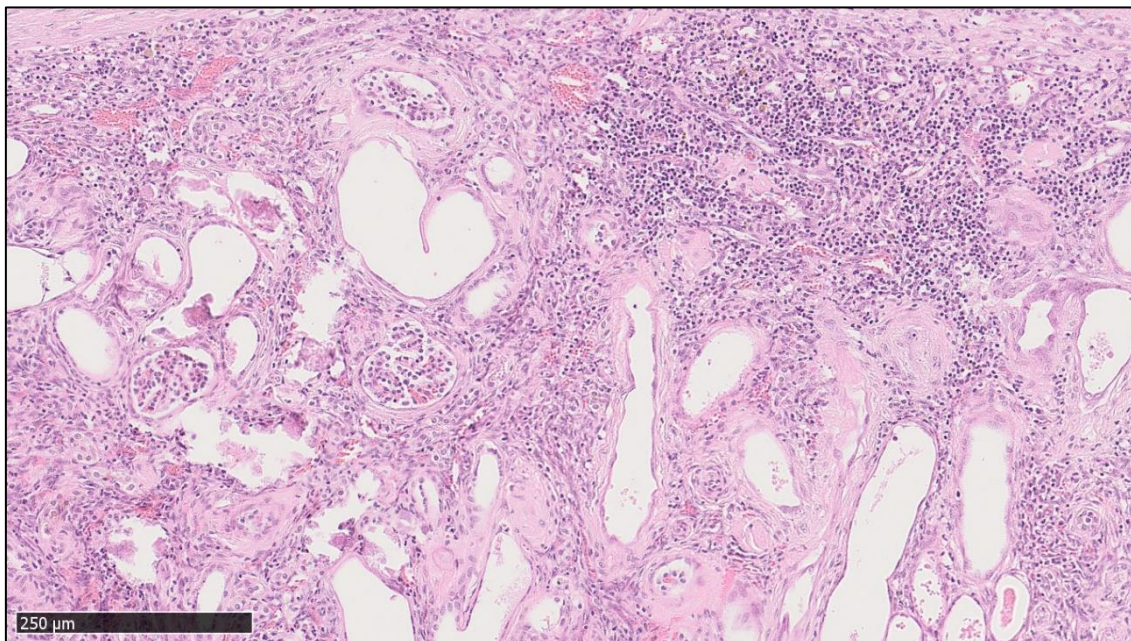


Figura 13 - (HE, 10x) Imagem histológica de rim evidenciando dilatação tubular e infiltração intersticial de células mononucleares e fibrose marcada. Imagem gentilmente cedida pelo Srs. Prof. Doutor Pedro Faísca e Dr. José Catarino.

9. Discussão

A DRC é uma doença complexa, com elevada incidência em gatos em comparação com a cães, e que tem elevadas taxas de morbilidade e mortalidade, atingindo maioritariamente animais com idade superior a 7 anos (Brown *et al.*, 2016). Nas últimas décadas, em termos epidemiológicos, tem-se observado uma tendência crescente no número de diagnósticos de DRC (Bartges, 2012; Brown *et al.*, 2016), chegando a doença a afetar entre 50 e 80% dos gatos domésticos (Marino *et al.*, 2014). Estes números preocupantes, tornam urgente encontrar as principais etiologias e fatores de risco da mesma para tentar contrariar esta tendência.

Para além do diagnóstico precoce, seria fundamental entender as razões da elevada prevalência em gatos. Atualmente, apesar de muito desenvolvimento científico, ainda é insuficiente o conhecimento sobre as etiologias de DRC nos animais de companhia, especialmente em gatos geriátricos onde a sua prevalência é superior, e pouco se tem feito em investigação veterinária para descobrir. Os estudos dedicados à exploração dos fatores etiológicos bem como potenciais fatores de risco são escassos. Com um bom conhecimento das causas e dos fatores de risco da DRC, os médicos veterinários poderiam identificar os pacientes de alto risco, compreender melhor a patogénese da doença bem como atuar mais e melhor no seu tratamento e na sua prevenção (Finch *et al.*, 2016).

No decurso deste trabalho encontrámos um número extremamente baixo de casos enviados para diagnóstico histopatológico. Apenas 33 análises histopatológicas de rim de gato doméstico foram submetidas ao laboratório de referência, num total de 2 anos de trabalho. Estes correspondem a uma percentagem de apenas 2,13% do total de 1546 casos de peças analisadas, provenientes de gatos. De realçar, como fator limitante deste trabalho o facto que termos recolhido relatórios histopatológicos apenas de um laboratório de referência nacional, que apesar de ser dos mais referenciados do país e ter bastante casuística, pode não ser suficiente em termos de representatividade da patologia em questão.

Os estudos que existem sugerem que não há um fator de risco único causador de DRC, embora seja tentador especular que o houvesse, parece mais plausível que esta resulte de uma combinação de fatores intrínsecos e extrínsecos que agem como fatores iniciais ou causais (Brown *et al.*, 2016). Os efeitos cumulativos de múltiplos fatores de risco podem então contribuir para uma diminuição da função renal (Brown *et al.*, 2016; Finch *et al.*, 2016; Syme *et al.*, 2016). Seria, pois, importante, em primeiro lugar conhecer o tipo de lesão presente ao invés de utilizar o “chapéu de chuva” DRC como diagnóstico final.

Dos 1546 relatórios de felinos domésticos enviados para laboratório de anatomia patológica durante dois anos, apenas 33 (2,13%) correspondiam a peças de rim, sendo que destes, apenas 15 (45,4%) apresentavam lesões renais. Destas 15 amostras com alterações renais, 10 (66,6%) foram colhidas *ante mortem*, das quais apenas 4 (40,0%) foram biópsias e, portanto, realizadas numa fase mais precoce de doença com o intuito de efetivamente diagnosticar, as restantes 6 (60,0%) resultaram de peças de nefrectomia realizada numa fase tardia de doença. As restantes 5 (33,3%) amostras renais foram colhidas em necrópsia. Estes resultados demonstram que apesar do elevado número de diagnósticos de DRC em gatos, apenas uma pequena percentagem chega a fazer diagnóstico histopatológico.

Esta percentagem de análises histopatológicas é muito reduzida tendo em conta a elevada prevalência de casos de DRC em gatos, não refletindo de modo algum a magnitude de diagnósticos clínicos realizados anualmente. Sabe-se, no entanto, que frequentemente o diagnóstico é feito em estadios mais avançados de doença, quando as lesões são irreversíveis. A gravidade da degeneração tubular, inflamação intersticial, fibrose e glomeruloesclerose é significativamente maior em estadios de DRC mais avançados em comparação com estadios iniciais (Chakrabarti, 2012; Mcleland, 2014). Posto isto, para uma melhor compreensão do tema, seria vital a submissão de mais casos de DRC para histopatologia, em estadio inicial, com lesões potencialmente

reversíveis, conforme sugerido por todas as linhas de orientação internacionais (McLeland, 2014; Sparkes *et al.*, 2016). Esta prática teria o objetivo de ajudar a identificar etiologias, melhorar a abordagem clínica bem como atuar na prevenção desta doença (McLeland, 2014).

Apesar do baixo número de casos submetidos, o diagnóstico de Nefrite Intersticial Crônica foi contundente, tendo sido diagnosticada NIC em 11 (73,3%) dos casos de um total de 15 amostras histopatológicas renais. Estes resultados vêm na linha de outros autores que referem que a maioria dos gatos geriátricos com DRC não apresenta evidências histológicas de doença glomerular primária (ex: amiloidose), em vez disso evidenciam lesões primárias tubulointersticiais (Brown *et al.*, 2016).

A NIC é a alteração histopatológica mais frequentemente encontrada em DRC felina, presente em mais de 70% dos casos segundo um estudo já antigo de Minkus, & Horauf (1994). Histologicamente a NIC caracteriza-se por lesões multifocais e segmentares, inflamação intersticial com presença de numerosos infiltrados celulares mononucleares, com predominância linfoplasmocitária, deposição de tecido fibroso, lipídose intersticial e atrofia tubular (McLeland *et al.*, 2015).

A NIC foi diagnosticada quase em dois terços dos animais no presente estudo. Alguns possíveis fatores de risco de iniciação ou progressão de DRC com base na escassa bibliografia existente, são, DRC como consequência de LRA, o envelhecimento, o papel do encurtamento do telômero, a ocorrência de ITUs, doenças víricas, doença periodontal, vacinação frequente, DIIC, hipertiroidismo, hipertensão sistêmica e doença cardíaca, genética, situações de stress prolongado, dieta e ambiente. Para além destes possíveis fatores predisponentes de DRC felina, e sendo a NIC, a alteração histopatológica mais encontrada nestes casos, é importante tentar perceber se existe relação com outras alterações linfoplasmocitárias encontradas nestes gatos. Para além da NIC, existem outras alterações linfoplasmocitárias importantes encontradas em gatos que podem ser concomitantes, nomeadamente enterite, pancreatite, periodontite, tiroidite e cistite idiopática felina (Hein, Ehlert & Hellhammer, 2000, Amat, 2005; Buffington, Westropp & Chew, 2014,). Algumas delas, estão associadas a um menor tamanho da glândula adrenal e outras alterações do eixo HPA que cursam com uma disfunção linfocítica (Buffington, 2011). O eixo HPA desempenha um papel fundamental na regulação do sistema nervoso central (SNC) (Fries, 2005), sendo que ao nível do sistema imunitário, regula a magnitude, duração de respostas inflamatórias e maturação de linfócitos, entre outras funções (Miller, Chen & Zhou, 2007).

Como já foi referido anteriormente, situações de stress prolongado podem desencadear uma descompensação de mecanismos orgânicos e consequentemente, aparecimento de doença (Imumorin et al., 2005). Perante a presença de stress, ocorre ativação dos neurónios do núcleo paraventricular do hipotálamo, onde é segregada a hormona libertadora de corticotrofina (CRH), esta atua na hipófise anterior, fazendo com que seja segregada hormona adrenocorticotrópica (ACTH) que por sua vez atua nas glândulas adrenais sintetizando e libertando cortisol, comumente conhecido como a hormona do stress (Fries, 2005, Miller; Chen & Zhou, 2007).

Os glucocorticóides como o cortisol, são hormonas anti-inflamatórias que atuam no sistema imunitário suprimindo ou estimulando mediadores pró e anti-inflamatórios. Face a situações de stress, o sistema imunitário é ativado, libertando citocinas, e por sua vez os glucocorticóides proporcionam um efeito protetor do organismo suprimindo a produção e atividade das citocinas pró-inflamatórias restringindo a resposta inflamatória (Fries, 2005).

Vários estudos de medicina humana têm investigado a relação do efeito do stress traumático ou prolongado com a ocorrência de diversas patologias. Alguns destes estudos, já forneceram evidências que os efeitos do stress prolongado podem promover uma disfunção do eixo HPA caracterizada pela diminuição da atividade da glândula adrenal, tornando-a hipoativa com consequente diminuição do cortisol. A este fenómeno dá-se o nome de hipocortisolismo (Heim, Ehlert & Hellhammer, 2000). Uma resposta hipocortisolémica ao stress pode resultar numa hiperatividade do sistema imunitário caracterizado por resposta inflamatória exagerada devido a efeitos supressivos alterados pelos baixos níveis de cortisol (Fries, 2005).

Esta deficiência de cortisol devido a disfunção do eixo HPA, pode ocorrer devido a insuficiência da secreção adrenocortical, por reatividade adrenocortical reduzida ou por inibição de *feedback* negativo aumentado do eixo HPA. Este hipocortisolismo altera os mecanismos de homeostase, promovendo uma maior vulnerabilidade a doenças autoimunes, inflamação, dor crónica, asma e alergias (Heim, Ehlert & Hellhammer, 2000). Por outro lado, uma das consequências da resposta fisiológica ao stress é a supressão do sistema imunitário com desenvolvimento de nova infeção ou reativação de uma anterior. Em vários estudos, o stress prolongado tem sido associado ao desenvolvimento de diversos problemas gastrointestinais, por alteração da barreira intestinal, problemas urinários, como o caso de cistite intersticial/idiopática felina (CIF), por alteração da permeabilidade da bexiga, alterações dermatológicas, alterações cardiovasculares, entre outros distúrbios (Amat, 2015).

Num estudo realizado em ratinhos, demonstrou-se que no grupo de animais sujeitos a stress ambiental prolongado, se verificavam alterações morfológicas renais, nomeadamente, nefrite intersticial crônica, em comparação com animais não sujeitos a stress (Bennett *et al.*, 1983). Contudo, apesar de serem necessários mais estudos de investigação para corroborar a ligação do stress crónico à ocorrência de DRC em gatos, seria interessante incluir na prática clínica a medição de cortisol em gatos como auxiliar de diagnóstico. A medida quantitativa de stress no gato tem sido baseada na concentração de cortisol sérico, mais recentemente, na concentração de cortisol salivar, urinário e fecal (Contreras *et al.*, 2021).

Por outro lado, a vacinação frequente em gatos constitui também um potencial fator de risco para o desenvolvimento de nefrite tubulointersticial e DRC (Brown *et al.*, 2016), existindo também estudos que relacionam a vacinação anual com o aparecimento de azotémia (Finch *et al.*, 2016). A linha celular CRFK usada para o fabrico de vacinas, por ser derivada de tecido renal felino, pode induzir produção de anticorpos que se liguem aos tecidos renais felinos levando ao desenvolvimento de doenças renais (Lappin *et al.*, 2006). Os estudos sugerem que não há necessidade de vacinar anualmente, sendo suficiente uma inoculação a cada três anos, uma vez que a duração da imunidade conferida pela vacina é mais longa (Songaksorn *et al.*, 2021).

Tal como as vacinas, algumas infeções víricas têm sido propostas como potenciais causas de DRC em gatos, tais como FIV e Morbilivirus felino. À semelhança do HIV em medicina humana, o FIV pode provocar alterações renais, nomeadamente alterações tubulointersticiais inflamatórias (Poli *et al.*, 2012). Em relação à ação do Morbilivirus no rim, embora alguns estudos corroborem esta ligação (Woo *et al.*, 2012, Sutummaporn *et al.*, 2019), existe uma maior controvérsia, sendo necessário maior investigação futura (Choi *et al.*, 2020).

É possível pensar também que a ocorrência de pequenos insultos renais ao longo da vida do gato que provoquem LRA possam aumentar o risco de desenvolvimento de DRC (Jepson *et al.*, 2016). Em medicina humana vários estudos apontam que após uma LRA, o próprio mecanismo de reparação pode desencadear DRC, devido à elevação persistente de citocinas inflamatórias e marcadores de lesão renal após lesão aguda (Fiorentino *et al.*, 2018). Contudo, o papel da LRA como potencial iniciador de DRC em gatos ainda não foi desenvolvido (Brown *et al.*, 2016).

De modo a tentar perceber melhor a relação com fatores predisponentes e outras doenças linfoplasmocitárias concomitantes, para este trabalho de final de estágio selecionaram-se dois casos clínicos completos, apesar de ambos terem DRC e alguns

fatores em comum, os dois pacientes não tiveram uma evolução semelhante apresentando-se com estadios IRIS diferentes e comorbidades distintas.

Desta forma, foram descritos os dois casos, “Cinzinha” diagnosticada com DRC estadio IRIS 3, proteinúrico, não hipertenso e “Sol” com DRC estadio IRIS 4, proteinúrico, não hipertenso. Ambos gatos sénior, FIV/FelV negativos, com história de ITUs, perda de condição corporal e fraqueza, inapetência alimentar, poliúria e polidipsia, desconforto generalizado e prostração. De notar que os sinais clínicos subtis de DRC devem ser valorizados, principalmente em animais geriátricos (Polzin, 2011). Os tutores devem estar atentos a pequenas alterações de comportamento ou de hábitos do animal, a ligeiras perdas de peso, diminuição de apetite ou apetite caprichoso, aumento da ingestão de água, vômitos esporádicos, alterações gastrointestinais, desenvolvimento de lesões orais e halitose (Bartges & Polzin, 2011; Greene *et al.*, 2014).

Apesar de existir um maior cuidado por parte dos tutores bem como melhor preparação dos clínicos e equipamentos de diagnóstico, a verdade é que ainda se diagnostica muito tardiamente a DRC em gatos, uma vez que os sinais clínicos são muitas vezes inespecíficos e surgem numa fase da doença já estabelecida (Reynolds & Lefebvre, 2013). Mais ainda, as alterações dos parâmetros de diagnóstico ainda mais usados de medição da função renal são tardios, nomeadamente BUN e sCr (Hokamp & Nabity, 2016).

Em nenhum dos dois casos se fez avaliação de SDMA, quando foram diagnosticados com DRC já apresentavam azotémia em diferentes estadios, proteinúria, DU baixa, hiperfosfatémia e anemia.

Idealmente, a avaliação da função renal passaria por medir diretamente a TFG, não sendo possível, deveriam ser usados na prática clínica parâmetros mais precoces de dano renal, como o SDMA (Hall *et al.*, 2014), que apesar de aceite e de estar incluído no protocolo da IRIS, raramente é pedido na prática clínica devido à falta de disponibilidade ou por ser dispendioso ao contrário dos parâmetros BUN e sCr comumente utilizados (Relford, Robertson & Clements, 2016).

O SDMA tem elevada importância no diagnóstico precoce de DRC (Hokamp & Nabity, 2016), uma vez que permite a deteção da doença mesmo em gatos não azotémicos, é excretado em cerca 90% pelos rins e não parece ser influenciado pela massa muscular ou estado de hidratação como a sCr (Relford, Robertson & Clements, 2016). Outros biomarcadores têm sido estudados, tais como o FGF-23, que mostrou em ser eficaz na deteção de DRC em gatos geriátricos, mesmo antes de haver azotémia (Finch *et al.*, 2013, Hokamp & Nabity, 2016). Os biomarcadores urinários também têm suscitado interesse de diagnóstico, tais como cistatina C, cauxina, proteínas de ligação

ao Retinol (RBP), entre outros, ainda em investigação em medicina veterinária (Cobrin *et al.*, 2013). Uma vez que a DRC é irreversível, um dos pontos chave é o seu diagnóstico precoce de forma a minimizar e retardar danos renais e sistêmicos.

A “Cinzinha”, apresentava uma comorbidade debilitante, uma gengivostomatite e glossite severa que lhe provocada dor oral, sialorreia e disfagia. A gengivostomatite crônica felina (FCGS) é uma doença inflamatória da mucosa oral, grave e imunomediada, caracterizada histologicamente pela presença predominante de infiltrado celular mononuclear, nomeadamente linfócitos e plasmócitos (Lee *et al.*, 2020).

A doença periodontal (DP) não afeta somente o tecido oral, como também pode desencadear efeitos sistêmicos (Glickman *et al.*, 2011; Finch *et al.*, 2016; Trevejo *et al.*, 2018) devido à disseminação bacteriana, resposta imunológica e produção de citocinas inflamatórias (Fisher *et al.*, 2011). À semelhança de estudos humanos, vários estudos revelaram que gatos com DP tinham maior risco de desenvolver DRC em comparação a gatos sem DP (Finch *et al.*, 2016, Trevejo *et al.*, 2018).

O “Sol”, apresentava queixas frequentes de distúrbios gastrointestinais, dois anos antes de ser diagnosticado com DRC, o “Sol” foi diagnosticado com possível doença inflamatória intestinal crônica (DIIC) e triadite. Ecograficamente, apresentava espessamento difuso da mucosa duodenal e aumento da ecogenicidade, compatível com enterite crônica com infiltração celular ou proteína difusa. Neste caso não foi realizada histopatologia para confirmação de diagnóstico, contudo o esperado seria encontrar um infiltrado inflamatório predominantemente de caráter linfoplasmocitário.

A lesão renal como manifestação primária de DII é rara, mas deve ser considerada (Treffel *et al.*, 2018). Num estudo feito em medicina humana, foi visível a presença de NTI em 19% das biopsias renais de adultos com DII (Ambruzs *et al.*, 2013).

Como já foi referido, nos dois casos clínicos apresentados a presença de ITU foi comum em ambos, embora com apresentações diferentes. A “Cinzinha” apresentava piúria e bacteriúria compatíveis com ITU bacteriana e ureterolitíase com obstrução parcial simultaneamente com DRC.

A nefrolitíase e ureterolitíase são patologias frequentes em gatos. Até à data não existem estudos que avaliem especificamente os efeitos da obstrução urinária como possível fator de risco no desenvolvimento de DRC. Contudo, se a obstrução pós-renal é uma causa de doença renal aguda, pode supor-se que obstruções e traumas recorrentes também poderão ser um possível fator de risco para DRC (Adams, 2013).

Os estudos mostram ainda que a azotemia e a hiperfosfatémia são achados frequentes em gatos com ureterolitíase, contudo é difícil desvendar se é causa ou consequência de DRC (Reynolds & Lefebvre, 2013). Na última década, houve um

aumento no número de diagnósticos de nefrolitíase e ureterolitíase em gatos, dos quais cerca de 98% dos casos foram relacionados com oxalato de cálcio. Desta forma, é possível colocar a hipótese da lesão aguda ou crónica provocada pela obstrução parcial ou total ser uma causa de DRC (White *et al.*, 2012).

Por outro lado, este tipo de patologia é mais frequente em gatos mais jovens, enquanto a DRC tem maior prevalência em gatos geriátricos. Para além disso, num estudo em que se avaliou a nefrolitíase como fator de risco e progressão de DRC, não houve associação, o que leva a crer que são necessários mais estudos na área (Ross *et al.*, 2007).

No estudo feito por Greene *et al.*, (2014) em que falavam de possíveis fatores de risco de DRC em gatos, a cistite foi incluída. Em gatos, a cistite pode desenvolver-se como resultado de qualquer condição inflamatória ou irritativa do trato urinário, incluindo cistite bacteriana, cistite idiopática, urólitos e neoplasia da bexiga. Ainda neste estudo, os resultados mostraram uma prevalência maior (30%) de DRC em gatos machos castrados, possivelmente devido ao facto de estes serem mais suscetíveis a desenvolver obstruções urinárias. A infeção do trato urinário (ITU) bacteriana é a mais associada a DRC, sendo uma complicação frequente (Mayerronne, Hollis & Goldstein, 2007).

Sabe-se que as infeções bacterianas são complicações frequentes de DRC (Mayerronne, Hollis & Goldstein, 2007), contudo apenas esse único estudo apontou a ocorrência de cistite como fator de risco (Greene *et al.*, 2014), não existindo até à data estudos suficientes para apontar a ocorrência de ITUs como fator de risco de DRC, sendo necessária mais investigação.

Por outro lado, para além de DIIC, NIC, e alterações comportamentais, o “Sol” apresentava histórico de cistites recorrentes e cristalúria, compatíveis com Cistite Intersticial felina (CIF) também conhecida por Cistite Idiopática felina.

Na literatura encontramos que cerca de dois terços dos gatos domésticos adultos (1-10 anos) apresentam sintomas agudos do trato inferior urinário com recidivas em 40 a 60% dos casos (Westropp *et al.*, 2019). Estes sinais englobam dor abdominal, hematúria, periúria, disúria, estrangúria, associado ou não a obstrução urinária (Buffington, Westropp & Chew, 2014; Westropp *et al.*, 2019).

De carácter psiconeuroendócrino, inflamatório e não infeccioso, a CIF deve ser encarada como uma doença sistémica, pois pode afetar diversos órgãos (Buffington, Westropp & Chew, 2014). Esta patologia tem sido relacionada com alterações no sistema nervoso central (SNC) e eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), associando-se a problemas relacionados com stress e alterações comportamentais (Buffington,

Westropp & Chew, 2014). Os sinais clínicos de CIF podem aumentar e diminuir parecendo exacerbados por fatores de stress interno e externo (Westropp *et al.*, 2019). A pesquisa clínica de gatos com sintomas do trato urinário inferior identificou fatores genéticos, influencias epigenéticas e ambientais associados (Buffington, 2009) bem como, presença de outras comorbilidades (Jones *et al.*, 2021). Os estudos demonstram que a CIF pode incluir alterações variadas e complexas do sistema nervoso, endócrino e imunológico afetando muito para além da bexiga. As alterações no eixo HPA parecem estar associadas à cronicidade desta desordem. Posto isto, a CIF deve ser tratada como uma síndrome sistémica (Westropp *et al.*, 2019).

O termo intersticial foi escolhido devido às semelhanças encontradas entre gatos e humanos com cistite intersticial (CI), caracterizada em humanos por dor pélvica e micções frequentes e dolorosas sem causa diagnosticável, muitas vezes associada a outros problemas de saúde (Westropp *et al.*, 2019; Jones *et al.*, 2021,). Em humanos são conhecidas duas formas de CI, o tipo I correspondente à forma não ulcerativa (>90% dos casos), associada a anormalidades neuroendócrinas e o tipo II, mais incomum, a forma ulcerativa (<10% dos casos) associada a uma resposta inflamatória convencional. A maioria dos gatos com CIF tem sinais comparáveis ao tipo I (Westropp *et al.*, 2019).

Atualmente, os autores referem-se à CIF como uma “anxiopatia”, patologia resultante da ativação crónica do sistema central de resposta a ameaças (CTRS) podendo afetar diversos órgãos. Um estudo feito a gatos saudáveis e gatos com CIF, descobriu que fatores de stress ambientais resultaram num aumento de sinais de doença como vômito, letargia e anorexia em gatos com CIF (Westropp *et al.*, 2019). Um outro estudo feito por Lund *et al.*, (2015) mostrou que fatores como a obesidade, temperamento nervoso e mudanças frequentes na dieta, estilo de vida sedentário e *indoor* estavam presentes em 70% dos gatos com CIF.

O stress tem sido associado a variadas patologias, nomeadamente ao desenvolvimento de CIF, embora ainda pouco compreendido, estudos demonstraram alterações no sistema nervoso simpático (SNS) em gatos com CIF, incluindo aumento da tirosina hidroxilase (TH), imunoreatividade da pontina do *locus coeruleus* e do núcleo paraventricular do hipotálamo, originando um aumento da produção de catecolaminas, aumento da concentração plasmática de norepinefrina e dopamina que provocam uma alteração na parede da bexiga, através da redução da camada protetora de glicosaminoglicanos, tornando o urotélio da bexiga mais fino e permeável favorecendo processos inflamatórios, para além disso, provoca uma maior sensibilidade das fibras nociceptoras vesicais e recetores resultando numa hiperalgesia visceral (Buffington, Westropp & Chew, 2014).

A CIF histologicamente caracteriza-se pela presença de urotélio danificado, infiltrado inflamatório linfoplasmocitário na submucosa, dilatação dos vasos sanguíneos, edema e hemorragia da submucosa, aumento da infiltração submucosa de mastócitos e fibrose (Jones *et al.*, 2021). Para além da CIF, outras comorbilidades que estão associadas como o caso da enterite também evidenciam ter alterações linfoplasmocitárias (Buffington, Westropp & Chew, 2014).

Muitos gatos diagnosticados atualmente com CIF podem ter síndrome de Pandora, caracterizada por uma ativação persistente do sistema de resposta ao stress (Buffington, 2011). A síndrome de Pandora é o termo mais recente para denominar um conjunto de distúrbios resultantes da CIF. Trata-se duma doença crónica felina, de etiologia pouco compreendida, sendo o seu diagnóstico feito por exclusão das diferentes causas de doença do trato urinário inferior (Buffington, 2011). Este termo sugerido por Buffington em 2011, fazendo alusão à “caixa de Pandora” da mitologia grega. *A caixa que continha os males do mundo foi confiada a Pandora com a regra de nunca a abrir, contudo por curiosidade, Pandora abriu a caixa, deixando escapar todos os males, exceto a esperança* (Buffington, 2012). Esta analogia refere-se à multiplicidade de órgãos afetados e demonstra o desânimo na falta de informações sobre a mesma.

A síndrome de Pandora está relacionada com o ambiente e estilo de vida do animal, sendo mais comum em gatos adultos entre os 2 e 6 anos de idade, sem acesso ao exterior, sedentários, pouco estimulados, com enriquecimento ambiental inadequado ou insuficiente com presença de outros animais e humanos, estando muito associado à presença de stress crónico e alterações comportamentais. Engloba um conjunto de distúrbios resultantes da CIF que não só se caracteriza por problemas do trato urinário inferior como também alterações psicológicas e endócrinas. (Buffington, Westropp & Chew, 2014). Estes dados no caso do Sol ajudam a corroborar a teoria que uma doença linfoplasmocitária não vem só, podendo manifestar-se em vários órgãos e que pode ter como causa subjacente uma alteração no eixo HPA e SNS.

Outro fator em comum nestes dois casos foi o fato de serem gatos seniores. Dada a elevada prevalência de DRC em gatos mais velhos (Lawson *et al.*, 2015), vários autores apontaram o envelhecimento como fator de risco de DRC (Brown *et al.*, 2016).

A idade avançada como fator de risco para o desenvolvimento de DRC em gatos, é uma ideia que tem sido proposta repetidamente por alguns autores no sentido de relacionar o processo de envelhecimento a uma maior prevalência de DRC (Lawson *et al.*, 2015; Brown *et al.*, 2016). Com o avançar da idade, diversos mecanismos podem contribuir para disfunção orgânica, incluindo encurtamento de telómeros (Quimby *et al.*, 2013, Buchanan *et al.*, 2020), lesão mitocondrial, stress oxidativo, mediadores pró-

fibróticos e morte celular (Buchanan *et al.*, 2020), determinadas alterações que afetam os rins como a diminuição das defesas antioxidantes do rim, bem como algumas comorbilidades geriátricas como o hipertiroidismo, hipertensão sistêmica, doença dentária e doença inflamatória intestinal (Brown *et al.*, 2016). Contudo, num estudo feito por Lawer *et al.*, (2006) encontraram-se lesões histopatológicas de NTI em gatos adultos jovens que morreram devido a outras causas não renais, não tendo ficado certo se já era um indício precoce de doença renal ou se uma resposta adaptativa a insultos renais agudos.

O envelhecimento renal é caracterizado por uma série de alterações morfológicas, nomeadamente perda de massa renal, glomeruloesclerose e fibrose intersticial (Lawson *et al.*, 2015). A quantidade de matriz extracelular (MEC) presente no interstício renal aumenta substancialmente com avançar da idade (Lawler *et al.*, 2006). O envelhecimento por si só, não estabelece uma ligação causal com a prevalência de DRC em gatos (Zhou *et al.*, 2008). Em medicina humana, sabe-se que existe um declínio na TFG com a idade, como consequência de alterações estruturais renais, disfunção tubular e diminuição do número de nefrônios funcionais (Jepson *et al.*, 2016). O aumento de DRC na idade geriátrica em humanos, deve-se em parte à acumulação de danos renais ao longo da vida, sendo que o envelhecimento pode predispor a uma variedade de insultos renais tais como isquemia, nefrotoxicidade e inflamação juntamente com um processo de reparação renal menos efetivo (Zhou *et al.*, 2008). Não surpreendentemente, num estudo retrospectivo feito por Trevejo *et al.*, (2018) com uma grande amostra de gatos, concluiu-se que o risco de desenvolver DRC aumentou significativamente com o avançar da idade, com cerca de 40% de aumento de risco a cada ano de idade.

O processo de envelhecimento compromete a capacidade de cura do rim após lesão aguda ou crônica perpetuando uma resposta inflamatória crônica. Os estudos experimentais revelaram que existe um declínio dependente da idade na proliferação de células epiteliais tubulares, que se acredita estar relacionado com o fenómeno de encurtamento de telómero e senescência celular, em que as células perdem a capacidade de se dividir ou replicar, logo perdem a capacidade de regeneração (Schmitt *et al.*, 2008).

O envelhecimento é um processo biológico programado regulado por muitos genes (Jepson *et al.*, 2016). O estudo de determinados genes como o *Klotho* e o *SIRT1* podem ter interesse no estudo do manejo da DRC. O gene *Klotho* sido reconhecido no processo de envelhecimento de mamíferos, envolvido na regulação da homeostase do fosfato e na atividade do fator de crescimento de fibroblastos (FGF). A proteína alfa-

Klotho é o recetor para o fator de crescimento de fibroblastos-23 (FGF-23) que por sua vez regula a homeostase do fosfato e metabolismo da vitamina D. Os níveis de expressão de Klotho diminuem com o envelhecimento, em humanos, a sua deficiência propicia o aparecimento de calcificação, fibrose, disfunção endotelial, hipertensão, hiperfosfatémia e aterosclerose progressiva. A retenção de fosfato, progressiva hiperfosfatémia, baixa expressão de Klotho e aumento dos níveis de FGF-23 são observados em pacientes humanos com DRC progressiva. Vários estudos sugerem a suplementação de Klotho exógeno para melhorar as complicações da DRC (Buchanan *et al.*, 2020). Em pacientes humanos com DRC, a hiperfosfatémia está associada à progressão da doença pois predispõe a calcificação vascular, inflamação intersticial e fibrose (Chakrabarti, Syme & Elliott, 2012; Jepson *et al.*, 2016). As dietas com baixo teor de fósforo, diminuem a mineralização tubular renal e a inflamação intersticial (Chakrabarti, Syme & Elliott, 2012).

Nos dois casos clínicos apresentados, para além da idade avançada, ambos apresentavam anemia, hiperfosfatémia e proteinúria.

A anemia hipoproliferativa, ou seja, anemia normocítica normocrômica não regenerativa é um achado muito frequente em pacientes com DRC, as causas podem incluir a diminuição da eritropoietina, desequilíbrios nutricionais por hiporréxia ou anorexia, redução do tempo de vida dos eritrócitos ou por perda devido a gastroenterite urémica. A anemia pode ainda estar associada à progressão da DRC devido à diminuição do fluxo sanguíneo e fornecimento de oxigénio, stress oxidativo e indução de fibrose. Tem sido observada uma maior sobrevida em pacientes com DRC que mantêm o valor do hematócrito dentro dos limites (>26%) (Bartges, 2012).

A presença de proteinúria pode ser considerada um marcador de função tubular, devido ao fato das proteínas filtradas deverem ser reabsorvidas nos túbulos proximais (Chakrabarti, Syme & Elliott, 2012). A gravidade da proteinúria tem significado prognóstico em termos de sobrevida do animal (Reynolds & Lefebvre, 2013). Num estudo feito por Giraldi, Paltrinieri & Scarpa, (2019) foram frequentemente encontradas proteínas de elevado peso molecular (igual ou superior à albumina) em amostras de urina de gatos saudáveis com risco de desenvolver DRC (>8 anos ou gatos de raças predispostas) não estando associadas à progressão de DRC ou proteinúria. Por outro lado, a presença de proteínas de baixo peso molecular foi relacionada com DRC e proteinúria, sendo que as proteínas tubulares foram significativamente mais frequentes em gatos com DRC em comparação a gatos saudáveis com risco. Este resultado vai de encontro à principal característica de DRC felina idiopática, a nefrite tubulointersticial crónica.

Os dois casos clínicos não tiveram uma evolução favorável. Assim sendo é aceitável pensar que se conhecêssemos melhor as etiologias de DRC, se tivessem sido valorizados possíveis fatores de risco como a idade superior a 7 anos, situações de stress crônico, ocorrência de ITUs recorrentes, DIIC ou doença periodontal, se tivessem sido usados marcadores de diagnóstico mais precoces de DRC como o caso da SDMA, num rastreio geriátrico antes de apresentarem sinais clínicos, talvez houvesse um diagnóstico mais cedo.

Sabendo que a DRC se trata duma patologia de caráter lento e progressivo eventualmente poderia ter aumentado a sobrevida dos pacientes, uma vez diagnosticada precocemente, alguns cuidados como alteração de manejo alimentar e ambiental e tratamento adequado podiam ter sido instituídos mais cedo.

10. Conclusão

Muitos são os estudos existentes sobre DRC em gatos, não tanto sobre a patofisiologia, mas mais sobre a sua apresentação clínica, diagnóstico e tratamento. Assim, poucos foram os estudos até aos dias de hoje que se propuseram a explorar de forma exaustiva as causas e fatores de risco para o desenvolvimento de DRC em gatos, e da NIC em particular. São necessários mais estudos que relacionem as alterações do HPA com a ocorrência de NIC com outras patologias linfoplasmocitárias.

O ponto chave da DRC é o seu diagnóstico precoce sendo que o médico veterinário tem um papel fulcral na abordagem da DRC. Atualmente ainda não se usam rotineiramente na prática clínica, exames de diagnóstico suficientemente precoces de dano renal, e apesar de haver uma prevalência enorme de casos de DRC em gatos, só uma pequena percentagem chega a fazer estudo histopatológico, e na maioria das vezes numa fase tardia de doença, sendo um ponto a melhorar no futuro para efetivamente estudar a doença em causa.

Outro papel do médico veterinário passa pela educação e consciencialização dos tutores, especialmente os tutores de gatos, que desde início podem ficar mais informados e conscientes de alguns bons hábitos de saúde e de prevenção que podem ter, nomeadamente cuidados com higiene oral, uma alimentação de qualidade e um bom enriquecimento ambiental, que estejam mais atentos e despertos para sinais subtis que os seus gatos possam demonstrar, como alterações de comportamento, hábitos alimentares ou mudanças na condição corporal. Que entendam a importância das visitas médicas de rotina, nomeadamente a necessidade de rastreios médicos mesmo sem sintomas associados, especialmente em animais geriátricos para que possam diagnosticar precocemente patologias como a DRC prolongando e melhorando a

qualidade de vida do animal. Neste trabalho foram abordados alguns possíveis fatores de risco de iniciação ou progressão de DRC, contudo, a maioria não está devidamente estudada.

Contudo, algumas teorias apontam que a NIC pode surgir devido a uma resposta linfocitária alterada e pensamos que possa estar relacionada com um distúrbio do eixo HPA e SNS, juntamente com uma série de outras doenças linfoplasmocitárias como a enterite linfoplasmocitária, conhecida como DIIC, tiroidite, pancreatite, cistite intersticial/idiopática e doença periodontal.

Atualmente não havendo estudos de investigação em medicina veterinária suficientes dedicados exclusivamente às causas etiológicas, serão necessários mais estudos no futuro para poder entender melhor os mecanismos da doença, os seus fatores de risco e assim conseguir responder melhor às necessidades atuais de prevenção evitando que esta patologia com um elevado grau de morbidade e sofrimento dos nossos gatos seja tão comum na prática clínica dos Médicos Veterinários.

11. Referências Bibliográficas

- Adams, L. G. (2013). Nephroliths and ureteroliths: a new stone age. *New Zealand Veterinary Journal*, 61(4), 212–216. doi:10.1080/00480169.2013.775691
- Akar, H., Akar, G. C., Carrero, J. J., Stenvinkel, P., & Lindholm, B. (2010). Systemic Consequences of Poor Oral Health in Chronic Kidney Disease Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(1), 218–226. doi:10.2215/cjn.05470610
- Alborough, R., Grau-Roma, L., de Brot, S., Hantke, G., Vazquez, S., & Gardner, D. S. (2020). Renal accumulation of prooxidant mineral elements and CKD in domestic cats. *Scientific Reports*, 10(1). doi:10.1038/s41598-020-59876-6
- Alhamad, T., & Mani, H. (2012). Granulomatous interstitial nephritis. *Clinical and Experimental Nephrology*, 17(1), 140–141. doi:10.1007/s10157-012-0731-2
- Ambruzs, J. M., Walker, P. D., & Larsen, C. P. (2013). The Histopathologic Spectrum of Kidney Biopsies in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 9(2), 265–270. doi:10.2215/cjn.04660513
- Bartges, J. W. (2012). Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 42(4), 669–692. doi:10.1016/j.cvsm.2012.04.008

Bartges, J., Polzin, D.J. (2011) Nephrology and Urology of Small Animals. Edited by Joe Bartges and David J. Polzin. Blackwell Publishing Ltd.,pp.3-18

Basile, D. P. (2007). The endothelial cell in ischemic acute kidney injury: implications for acute and chronic function. *Kidney International*, 72(2), 151–156. doi:10.1038/sj.ki.5002312

Baxter, K. J., Levy, J. K., Edinboro, C. H., Vaden, S. L., & Tompkins, M. B. (2012). Renal Disease in Cats Infected with Feline Immunodeficiency Virus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(2), 238–243. doi:10.1111/j.1939-1676.2011.00871.x

Bennett, W. M., Walker, R. G., Henry, J. P., & Kincaid-Smith, P. (1983). Chronic Interstitial Nephropathy in Mice Induced by Psychosocial Stress: Potentiation by Caffeine. *Nephron*, 34(2), 110–113. doi:10.1159/000182992

Borjesson, D. L. (2003). Renal cytology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 33(1), 119–134. doi:10.1016/s0195-5616(02)00086-4

Boyd, L. M., Langston, C., Thompson, K., Zivin, K., & Imanishi, M. (2008). Survival in Cats with Naturally Occurring Chronic Kidney Disease (2000-2002). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(5), 1111–1117. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0163.x

Bragato, N., Borges, N. C., & Fioravanti, M. C. S. (2017). B-mode and Doppler ultrasound of chronic kidney disease in dogs and cats. *Veterinary Research Communications*, 41(4), 307–315. doi:10.1007/s11259-017-9694-9

Brown, C. A., Elliott, J., Schmiedt, C. W., & Brown, S. A. (2016). Chronic Kidney Disease in Aged Cats. *Veterinary Pathology*, 53(2), 309–326. doi:10.1177/0300985815622975

Brown, S. A. (2008). Oxidative Stress and Chronic Kidney Disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 38(1), 157–166. doi:10.1016/j.cvsm.2007.11.001

Buchanan, S., Combet, E., Stenvinkel, P., & Shiels, P. G. (2020). Klotho, Aging, and the Failing Kidney. *Frontiers in Endocrinology*, 11. doi:10.3389/fendo.2020.00560

Buffington, C. A. T. (2009). Developmental Influences on Medically Unexplained Symptoms. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 78(3), 139–144. doi:10.1159/000206866

Buffington, C. A. T. (2011). Idiopathic Cystitis in Domestic Cats-Beyond the Lower Urinary Tract. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(4), 784–796. doi:10.1111/j.1939-1676.2011.0732.x

- Chakrabarti, S., Syme, H. M., Brown, C. A., & Elliott, J. (2012). Histomorphometry of Feline Chronic Kidney Disease and Correlation With Markers of Renal Dysfunction. *Veterinary Pathology*, 50(1), 147–155. doi:10.1177/0300985812453176
- Chew, D. J., DiBartola, S. P., & Schenck, P. A. (2011). Chronic Renal Failure. *Canine and Feline Nephrology and Urology*, 145–196. doi:10.1016/b978-0-7216-8178-8.10005-3
- Choi, E. J., Ortega, V., & Aguilar, H. C. (2020). Feline Morbillivirus, a New Paramyxovirus Possibly Associated with Feline Kidney Disease. *Viruses*, 12(5), 501. doi:10.3390/v12050501
- Cobrin, A. R., Blois, S. L., Kruth, S. A., Abrams-Ogg, A. C. G., & Dewey, C. (2013). Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. *Journal of Small Animal Practice*, 54(12), 647–655. doi:10.1111/jsap.12150
- Contreras ET, Vanderstichel R, Hovenga C, Lappin MR.(2021). Evaluation of hair and nail cortisol concentrations and associations with behavioral, physical, and environmental indicators of chronic stress in cats. *J Vet Intern Med*. 2021 Nov;35(6):2662-2672. doi: 10.1111/jvim.16283. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34704630; PMCID: PMC8692200.
- Corica, D., & Romano, C. (2015). Renal Involvement in Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Crohn's and Colitis*, 10(2), 226–235. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv138
- Cowgill, L. D., Polzin, D. J., Elliott, J., Nabity, M. B., Segev, G., Grauer, G. F., ... van Dongen, A. M. (2016). Is Progressive Chronic Kidney Disease a Slow Acute Kidney Injury? *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 46(6), 995–1013. doi:10.1016/j.cvsm.2016.06.001
- Crandell, R. A., Fabricant, C. G., & Nelson-Rees, W. A. (1973). Development, characterization, and viral susceptibility of a feline (*Felis catus*) renal cell line (CRFK). *In Vitro*, 9(3), 176–185. doi:10.1007/bf02618435
- Debruyn, K., Haers, H., Combes, A., Paepe, D., Peremans, K., Vanderperren, K., & Saunders, J. H. (2012). Ultrasonography of the feline kidney. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(11), 794–803. doi:10.1177/1098612x12464461
- DiBartola, S. P. (2009). Overview of chronic renal disease in cats. *Proceedings of the International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians* (pp.140-141). Rimini, Italy.

DiBartola, S. P., Rugters, H. C., Zack, P. M., & Tarr, M. J. (1987). Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984). *American Veterinary Medical Association*, 190(9), 1196-1202.

DiBartola SP, Buffington CA, Chew DJ, McLoughlin MA, Sparks RA. Development of chronic renal disease in cats fed a commercial diet. *J Am Vet Med Assoc*. 1993 Mar 1;202(5):744-51. PMID: 8454506.

Elliot, J., Watson, A.D.J. (2009) *Chronic Kidney Disease: Staging and Management* (14th ed., John D. Bonagura and David C. Twedt, Saunders, Elsevier, Missouri, USA. 9780721694979), pp.883-893.

Falcão, F., Faísca, P., Viegas, I., de Oliveira, J. T., & Requicha, J. F. (2020). Feline oral cavity lesions diagnosed by histopathology: a 6-year retrospective study in Portugal. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 22(10), 977–983. doi:10.1177/1098612x19900033

Farris, A. B., & Colvin, R. B. (2012). Renal interstitial fibrosis. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 21(3), 289–300. doi:10.1097/mnh.0b013e3283521cfa

Ferenbach, D. A., & Bonventre, J. V. (2015). Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD. *Nature Reviews Nephrology*, 11(5), 264–276. doi:10.1038/nrneph.2015.3

Fiorentino, M., Grandaliano, G., Gesualdo, L., & Castellano, G. (2018). Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease Transition. *Acute Kidney Injury - Basic Research and Clinical Practice*, 45–54. doi:10.1159/000484962

Finch, N. C., Geddes, R. F., Syme, H. M., & Elliott, J. (2013). Fibroblast Growth Factor 23 (FGF-23) Concentrations in Cats with Early Nonazotemic Chronic Kidney Disease (CKD) and in Healthy Geriatric Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(2), 227–233. doi:10.1111/jvim.12036

Finch, N. C., Syme, H. M., & Elliott, J. (2016). Risk Factors for Development of Chronic Kidney Disease in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(2), 602–610. doi:10.1111/jvim.13917

Fisher, M. A., Taylor, G. W., West, B. T., & McCarthy, E. T. (2011). Bidirectional relationship between chronic kidney and periodontal disease: a study using structural equation modeling. *Kidney International*, 79(3), 347–355. doi:10.1038/ki.2010.384

- Fogo, A. B., Lusco, M. A., Najafian, B., & Alpers, C. E. (2017). AJKD Atlas of Renal Pathology: Chronic Interstitial Nephritis. *American Journal of Kidney Diseases*, 70(1), e1–e2. doi:10.1053/j.ajkd.2017.05.002
- Fogo, A. B., Cohen, A. H., Colvin, R. B., Jennette, J. C., & Alpers, C. E. (2013). Chronic Interstitial Nephritis. *Fundamentals of Renal Pathology*, 161–165. doi:10.1007/978-3-642-39080-7_14
- Fries, E., Hesse, J., Hellhammer, J., & Hellhammer, D. H. (2005). A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology*, 30(10), 1010–1016. doi:10.1016/j.psyneuen.2005.04.00
- Geddes, R. (2013) Biomarkers for early diagnosis of feline chronic kidney disease. *Veterinary Focus*, 23: 34-39
- Ghys, L. F. E., Paepe, D., Lefebvre, H. P., Reynolds, B. S., Croubels, S., Meyer, E., Daminet, S. (2016). Evaluation of Cystatin C for the Detection of Chronic Kidney Disease in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(4), 1074–1082. doi:10.1111/jvim.14256
- Giraldi, M., Paltrinieri, S., & Scarpa, P. (2019). Electrophoretic patterns of proteinuria in feline spontaneous chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1098612X1982759. doi:10.1177/1098612x19827597
- GOMEZ, D. E., ARMANDO, R. G., FARINA, H. G., MENNA, P. L., CERRUDO, C. S., GHIRINGHELLI, P. D., & ALONSO, D. F. (2012). Telomere structure and telomerase in health and disease. *International Journal of Oncology*, 41(5), 1561–1569. doi:10.3892/ijo.2012.1611
- Greene, J. P., Lefebvre, S. L., Wang, M., Yang, M., Lund, E. M., & Polzin, D. J. (2014). Risk factors associated with the development of chronic kidney disease in cats evaluated at primary care veterinary hospitals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 244(3), 320–327. doi:10.2460/javma.244.3.320
- Griffin, S. (2020). Feline abdominal ultrasonography: what's normal? what's abnormal? The kidneys and perinephric space. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 22(5), 409–427. doi:10.1177/1098612x20917598
- Gunn-Moore, D., Dodkin, S., & Sparkes, A. (2002). Letter to the Editor. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 4(3), 165–166. doi:10.1053/jfms.2002.0175

Habenicht, L. M., Webb, T. L., Clauss, L. A., Dow, S. W., & Quimby, J. M. (2012). Urinary cytokine levels in apparently healthy cats and cats with chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(2), 99–104. doi:10.1177/1098612x12461007

Hall, J. A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., & Jewell, D. E. (2014). Comparison of Serum Concentrations of Symmetric Dimethylarginine and Creatinine as Kidney Function Biomarkers in Cats with Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(6), 1676–1683. doi:10.1111/jvim.12445

Hall, J. A., MacLeay, J., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M., Schiefelbein, H., ... Jewell, D. E. (2016). Positive Impact of Nutritional Interventions on Serum Symmetric Dimethylarginine and Creatinine Concentrations in Client-Owned Geriatric Cats. *PLOS ONE*, 11(4), e0153654. doi:10.1371/journal.pone.0153654

Heim, C., Ehlert, U., & Hellhammer, D. H. (2000). The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 25(1), 1–35. doi:10.1016/s0306-4530(99)00035-9

Hokamp, J. A., & Nabity, M. B. (2016). Renal biomarkers in domestic species. *Veterinary Clinical Pathology*, 45(1), 28–56. doi:10.1111/vcp.12333

Houben, J. M. J., Moonen, H. J. J., van Schooten, F. J., & Hageman, G. J. (2008). Telomere length assessment: Biomarker of chronic oxidative stress? *Free Radical Biology and Medicine*, 44(3), 235–246. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007

How old is your cat? International Cat Care, (2022). Disponível em <https://www.catcare4life.org/cat-owners/lifestages/> acedido a 09.03.2022

Hughes, K. ., Slater, M. ., Geller, S., Burkholder, W. ., & Fitzgerald, C. (2002). Diet and lifestyle variables as risk factors for chronic renal failure in pet cats. *Preventive Veterinary Medicine*, 55(1), 1–15. doi:10.1016/s0167-5877(02)00088-0

Imumorin, I. G., Dong, Y., Zhu, H., Poole, J. C., Harshfield, G. A., Treiber, F. A., & Snieder, H. (2005). A Gene–Environment Interaction Model of Stress-Induced Hypertension. *Cardiovascular Toxicology*, 5(2), 109–132. doi:10.1385/ct:5:2:109

IRIS – International Renal Interest Society (2019) IRIS Staging of CKD (modified 2019) acedido a 09.12.2021, disponível em http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Staging_of_CKD_modified_2019.pdf

IRIS- International Renal Interest Society (2021) What is IRIS? Acedido a 09.12.2021 disponível em <http://www.iris-kidney.com/about/index.html>

- Jepson RE. Current Understanding of the Pathogenesis of Progressive Chronic Kidney Disease in Cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2016 Nov;46(6):1015-48. doi: 10.1016/j.cvsm.2016.06.002. Epub 2016 Jul 25. PMID: 27461408.
- Jergens, A. E. (2012). Feline Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(7), 445–458. doi:10.1177/1098612x12451548
- Jiang, H., Ju, Z., & Rudolph, K. L. (2007). Telomere shortening and ageing. *Zeitschrift Für Gerontologie Und Geriatrie*, 40(5), 314–324. doi:10.1007/s00391-007-0480-0
- Johnson, T. S. (2003). Tissue Transglutaminase and the Progression of Human Renal Scarring. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(8), 2052–2062. doi:10.1097/01.asn.0000079614.63
- Jones, E., Palmieri, C., Thompson, M., Jackson, K., & Allavena, R. (2021). Feline Idiopathic Cystitis: Pathogenesis, Histopathology and Comparative Potential. *Journal of Comparative Pathology*, 185, 18–29. doi:10.1016/j.jcpa.2021.03.006
- Joyce, E., Glasner, P., Ranganathan, S., & Swiatecka-Urban, A. (2016). Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring. *Pediatric Nephrology*, 32(4), 577–587. doi:10.1007/s00467-016-3394-5
- Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (2004). Aparelho urinário. In L. C. Junqueira, & J. Carneiro, *Histologia Básica* (10 ed., pp. 370-389). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Keegan, R.F & Webb C.B. (2010). Oxidative Stress and Neutrophil Function in Cats with Chronic Renal Failure. , 24(3), 514–519. doi:10.1111/j.1939-1676.2010.0498.x
- König, H.E., Maierl, J. & Liebich H-G. (2005). Órganos urinarios (organa urinaria). In H.E. König & H-G. Liebich, *Anatomía de los animales domésticos – texto y atlas en color – Tomo 2.* (2nd ed.). (p. 103-115). Madrid: Editorial Medica Panamerica.
- Kovarikova, S. (2015). Urinary biomarkers of renal function in dogs and cats: a review. *Veterinarni Medicina*, 60 (11), 589–602.
- Kramann, R., DiRocco, D. P., Maarouf, O. H., & Humphreys, B. D. (2013). Matrix-Producing Cells in Chronic Kidney Disease: Origin, Regulation, and Activation. *Current Pathobiology Reports*, 1(4), 301–311. doi:10.1007/s40139-013-0026-7
- Langston, C. E., & Reine, N. J. (2006). Hyperthyroidism and the Kidney. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21(1), 17–21. doi:10.1053/j.ctsap.2005.12.003

- Lappin, M. R., Andrews, J., Simpson, D., & Jensen, W. A. (2002). Use of serologic tests to predict resistance to feline herpesvirus 1, feline calicivirus, and feline parvovirus infection in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 220(1), 38–42. doi:10.2460/javma.2002.220.38
- Lappin, M. R., Jensen, W. A., Jensen, T. D., Basaraba, R. J., Brown, C. A., Radecki, S. V., & Hawley, J. R. (2005). Investigation of the induction of antibodies against Crandell-Rees feline kidney cell lysates and feline renal cell lysates after parenteral administration of vaccines against feline viral rhinotracheitis, calicivirus, and panleukopenia in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 66(3), 506–511. doi:10.2460/ajvr.2005.66.506
- LAPPIN, M., BASARABA, R., & JENSEN, W. (2006). Interstitial nephritis in cats inoculated with Crandell Rees feline kidney cell lysates. *Journal of Feline Medicine & Surgery*, 8(5), 353–356. doi:10.1016/j.jfms.2006.03.003
- LAWLER, D., EVANS, R., CHASE, K., ELLERSIECK, M., LI, Q., LARSON, B., ... HEININGER, K. (2006). The aging feline kidney: a model mortality antagonist? *Journal of Feline Medicine & Surgery*, 8(6), 363–371. doi:10.1016/j.jfms.2006.06.002
- Lawson, J., Elliott, J., Wheeler-Jones, C., Syme, H., & Jepson, R. (2015). Renal fibrosis in feline chronic kidney disease: Known mediators and mechanisms of injury. *The Veterinary Journal*, 203(1), 18–26. doi:10.1016/j.tvjl.2014.10.009
- Lee, D. B., Verstraete, F. J. M., & Arzi, B. (2020). An Update on Feline Chronic Gingivostomatitis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. doi:10.1016/j.cvsm.2020.04.002
- LeBleu, V. S., Taduri, G., O'Connell, J., Teng, Y., Cooke, V. G., Woda, C., ... Kalluri, R. (2013). Origin and function of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Nature Medicine*, 19(8), 1047–1053. doi:10.1038/nm.3218
- Lund, H. S., Sævik, B. K., Finstad, Ø. W., Grøntvedt, E. T., Vatne, T., & Eggertsdóttir, A. V. (2015). Risk factors for idiopathic cystitis in Norwegian cats: a matched case-control study. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(6), 483–491. doi:10.1177/1098612x15587955
- Marsilio, S. (2021). Feline chronic enteropathy. *Journal of Small Animal Practice*, 62(6), 409–419. doi:10.1111/jsap.13332
- Marino, C. L., Lascelles, B. D., Vaden, S. L., Gruen, M. E. & Marks, S. L. Prevalence and classification of chronic kidney disease in cats randomly selected from four age groups

and in cats recruited for degenerative joint disease studies. *Journal of feline medicine and surgery* 16, 465–472, <https://doi.org/10.1177/1098612x13511446> (2014).

MAYERROENNE, B., GOLDSTEIN, R., & ERB, H. (2007). Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine & Surgery*, 9(2), 124–132. doi:10.1016/j.jfms.2006.09.004

McCallum, K. E., Stubbs, S., Hope, N., Mickleburgh, I., Dight, D., Tiley, L., & Williams, T. L. (2018). Detection and seroprevalence of morbillivirus and other paramyxoviruses in geriatric cats with and without evidence of azotemic chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(3), 1100–1108. doi:10.1111/jvim.15097

McLeland SM, Cianciolo RE, Duncan CG, Quimby JM. A comparison of biochemical and histopathologic staging in cats with chronic kidney disease. *Vet Pathol*. 2015 May;52(3):524-34. doi: 10.1177/0300985814561095. Epub 2014 Dec 16. PMID: 25516066.

Medapalli, R. K., He, J. C., & Klotman, P. E. (2011). HIV-associated nephropathy: pathogenesis. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 20(3), 306–311. doi:10.1097/mnh.0b013e328345359a

Miller, G. E., Chen, E., & Zhou, E. S. (2007). If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychological Bulletin*, 133(1), 25–45. doi:10.1037/0033-2909.133.1.25

Minkus, G. & Horauf, A. (1994). Evaluation of renal biopsies in cats and dogs – histopathology in comparison with clinical data. *J Small Anim Pract*, 35, 465-472.

Miyazaki, M., Soeta, S., Yamagishi, N., Taira, H., Suzuki, A., & Yamashita, T. (2007). Tubulointerstitial nephritis causes decreased renal expression and urinary excretion of cauxin, a major urinary protein of the domestic cat. *Research in Veterinary Science*, 82(1), 76–79. doi:10.1016/j.rvsc.2006.06.009

Nangaku, M. (2005). Chronic Hypoxia and Tubulointerstitial Injury: A Final Common Pathway to End-Stage Renal Failure. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17(1), 17–25. doi:10.1681/asn.2005070757

Norman, J. T., Clark, I. M., & Garcia, P. L. (2000). Hypoxia promotes fibrogenesis in human renal fibroblasts. *Kidney International*, 58(6), 2351–2366. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00419.x

- Oikonomou, K., Kapsoritakis, A., Eleftheriadis, T., Stefanidis, I., & Potamianos, S. (2011). Renal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17(4), 1034–1045. doi:10.1002/ibd.21468
- Ordunez, P., Nieto, F. J., Martinez, R., Soliz, P., Giraldo, G. P., Mott, S. A., & Hoy, W. E. (2018). Chronic kidney disease mortality trends in selected Central America countries, 1997–2013: clues to an epidemic of chronic interstitial nephritis of agricultural communities. *Journal of Epidemiology and Community Health*, jech–2017–210023. doi:10.1136/jech-2017-210023
- Orvalho, J. S., & Cowgill, L. D. (2017). Cardiorenal Syndrome. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 47(5), 1083–1102. doi:10.1016/j.cvsm.2017.05.004
- Paepe, D., & Daminet, S. (2013). Feline CKD. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(1_suppl), 15–27. doi:10.1177/1098612x13495235
- Poli, A., Tozon, N., Guidi, G., & Pistello, M. (2012). Renal Alterations in Feline Immunodeficiency Virus (FIV)-Infected Cats: A Natural Model of Lentivirus-Induced Renal Disease Changes. *Viruses*, 4(9), 1372–1389. doi:10.3390/v4091372
- Polzin, D. J. (2013). Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 23(2), 205–215. doi:10.1111/vec.12034
- Polzin, D.J., Osborne, C.A. & Ross, S. (2010). Chronic kidney disease, In S.J. Ettinger & E.C. Feldman, *Textbook of veterinary internal medicine*, Volume 2. (7th edition), pp. 1822-1872. St. Louis: Saunders
- Polzin, D. J. (2011). Chronic Kidney Disease in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 41(1), 15–30. doi:10.1016/j.cvsm.2010.09.004
- Polzin, D. J. (2017). Chronic Kidney Disease. In Elsevier (Ed.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (8th ed., pp. 4693–4734). St. Louis.
- Poświatowska-Kaszczyżyn, I. (2012). Usefulness of serum cystatin C measurement for assessing renal function in cats. *Bull Vet Inst Pulawy*, 56, 235-239.
- Pouchelon, J. L., Atkins, C. E., Bussadori, C., Oyama, M. A., Vaden, S. L., Bonagura, J. D., ... Van Israël, N. (2015). Cardiovascular-renal axis disorders in the domestic dog and cat: a veterinary consensus statement. *Journal of Small Animal Practice*, 56(9), 537–552. doi:10.1111/jsap.12387

Quimby, J.M., Maranon, D.G., Battaglia, C.L.R., Mcleland, S.M., Brock, W.T., & Bailey, S.M. (2013). Feline chronic kidney disease is associated with shorter telomeres and increased cellular senescence. *Am J Physiol Renal Physiol*, 305: F295-F303 doi:10.1152/ajprenal.00527.2012

Rademacher, N. (2018). Diagnostic Imaging of the Urinary Tract. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. doi:10.1016/j.cvsm.2018.10.006

Raghavan, R., & Shawa, S. (2017). Mechanisms of Drug-Induced Interstitial Nephritis. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 24(2), 64–71. doi:10.1053/j.ackd.2016.11.004

Reece, W.O. (2005) The Urinary System, In: *Functional Anatomy and Physiology of Domestic Animals* (3rd ed., William O. Reece, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, USA), pp. 269-311

Relford, R., Robertson, J., & Clements, C. (2016). Symmetric Dimethylarginine. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 46(6), 941–960. doi:10.1016/j.cvsm.2016.06.010

Reynolds, B. S., & Lefebvre, H. P. (2013). Feline CKD. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(1_suppl), 3–14. doi:10.1177/1098612x13495234

Rodríguez-Iturbe, B., & García García, G. (2010). The Role of Tubulointerstitial Inflammation in the Progression of Chronic Renal Failure. *Nephron Clinical Practice*, 116(2), c81–c88. doi:10.1159/000314656

Ronco, C., McCullough, P., Anker, S. D. et al. (2010) Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *European Heart Journal* 31, 703-711

Ross LA, Finco DR, Crowell WA. (1982) Effect of dietary phosphorus restriction on the kidneys of cats with reduced renal mass. *Am J Vet Res*. 1982 Jun;43(6):1023-6. PMID: 7103172.

Ross, S. J., Osborne, C. A., Lekcharoensuk, C., Koehler, L. A., & Polzin, D. J. (2007). A case-control study of the effects of nephrolithiasis in cats with chronic kidney disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 230(12), 1854–1859. doi:10.2460/javma.230.12.1854

Salimi, S., Ng, N., Seliger, S. L., & Parsa, A. (2014). Periodontal Disease, Renal Dysfunction and Heightened Leukocytosis. *Nephron Clinical Practice*, 128(1-2), 107–114.

- Sánchez-Lara, A. C., Elliott, J., Syme, H. M., Brown, C. A., & Haylor, J. L. (2014). Feline Chronic Kidney Disease Is Associated With Upregulation of Transglutaminase 2. *Veterinary Pathology*, 52(3), 513–523. doi:10.1177/0300985814542811
- Sawashima, K., Mizuno, S., Mizuno-Horikawa, Y., Shimada, A., Kudo, T., & Kurosawa, T. (2000). Expression of α -smooth muscle actin and fibronectin in tubulointerstitial lesions of cats with chronic renal failure. *American Journal of Veterinary Research*, 61(9), 1080–1086. doi:10.2460/ajvr.2000.61.1080 doi:10.1159/000366445
- Schmitt, R., Marlier, A., & Cantley, L. G. (2008). Zag Expression during Aging Suppresses Proliferation after Kidney Injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, 19(12), 2375–2383. doi:10.1681/asn.2008010035
- Schmiedt, C. W., Brainard, B. M., Hinson, W., Brown, S. A., & Brown, C. A. (2015). Unilateral Renal Ischemia as a Model of Acute Kidney Injury and Renal Fibrosis in Cats. *Veterinary Pathology*, 53(1), 87–101. doi:10.1177/0300985815600500
- Schnaper, H. W. (2017). The Tubulointerstitial Pathophysiology of Progressive Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 24(2), 107–116. doi:10.1053/j.ackd.2016.11.011
- Shay, Jerry W.; Wright, Woodring E. (2019). Telomeres and telomerase: three decades of progress. *Nature Reviews Genetics*, (), –. doi:10.1038/s41576-019-0099-1
- Snieder, H., Harshfield, G. A., Barbeau, P., Pollock, D. M., Pollock, J. S., & Treiber, F. A. (2002). Dissecting the genetic architecture of the cardiovascular and renal stress response. *Biological Psychology*, 61(1-2), 73–95. doi:10.1016/s0301-0511(02)00053-4
- Sordo, L., Breheny, C., Halls, V., Cotter, A., Tørnqvist-Johnsen, C., Caney, S. M. A., & Gunn-Moore, D. A. (2020). Prevalence of Disease and Age-Related Behavioural Changes in Cats: Past and Present. *Veterinary Sciences*, 7(3), 85. doi:10.3390/vetsci7030085
- Sparkes, A.H. (2006). Diagnosis and Management of chronic renal failure, In *Proceedings of the International WSAVA Congress 2006*.
- Sparkes, A. H., Caney, S., Chalhoub, S., Elliott, J., Finch, N., Gajanayake, I., ... Quimby, J. (2016). ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Feline Chronic Kidney Disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(3), 219–239. doi:10.1177/1098612x16631234

- Songaksorn N, Petsophonsakul W, Pringproa K, Lampang KN, Sthitmatee N, Srifawattana N, Piyarungsri K, Thongkorn K. (2021) Prevalence of autoantibodies that bind to kidney tissues in cats and association risk with antibodies to feline viral rhinotracheitis, calicivirus, and panleukopenia. *J Vet Sci.* May;22(3):e38. doi: 10.4142/jvs.2021.22.e38. PMID: 34056879; PMCID: PMC8170220.
- Stranieri, A., Lauzi, S., Dallari, A., Gelain, M. E., Bonsembiante, F., Ferro, S., & Paltrinieri, S. (2019). Feline morbillivirus in Northern Italy: prevalence in urine and kidneys with and without renal disease. *Veterinary Microbiology.* doi:10.1016/j.vetmic.2019.04.027
- Sturgess, K. (2013). *Notes on Feline Internal Medicine* (2nd ed.), UK: Wiley Blackwell Publishing.
- Sutummaporn, K., Suzuki, K., Machida, N., Mizutani, T., Park, E., Morikawa, S., & Furuya, T. (2019). Association of feline morbillivirus infection with defined pathological changes in cat kidney tissues. *Veterinary Microbiology*, 228, 12–19. doi:10.1016/j.vetmic.2018.11.005
- Syme, H. M., Barber, P. J., Markwell, P. J., & Elliott, J. (2002). Prevalence of systolic hypertension in cats with chronic renal failure at initial evaluation. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 220(12), 1799–1804. doi:10.2460/javma.2002.220.1799
- Syme, H. M. (2007). Cardiovascular and Renal Manifestations of Hyperthyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37(4), 723–743. doi:10.1016/j.cvsm.2007.05.011
- Syme, H.M. & Jepson, R. (2017). Clinical approach and laboratory evaluation of renal disease In S.J. Ettinger & E.C. Feldman, *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (8^a ed.). (pp. 1909). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Taffin, E. R., Paepe, D., Ghys, L. F., De Roover, K., Van de Maele, I., Saunders, J. H., Daminet, S. (2016). Systolic blood pressure, routine kidney variables and renal ultrasonographic findings in cats naturally infected with feline immunodeficiency virus. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(6), 672–679. doi:10.1177/1098612x16653165
- Thorman, R., Neovius, M., & Hylander, B. (2009). Clinical findings in oral health during progression of chronic kidney disease to end-stage renal disease in a Swedish

population. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 43(2), 154–159. doi:10.1080/00365590802464817

Tony Buffington, C. A., Westropp, J. L., & Chew, D. J. (2014). From FUS to Pandora syndrome. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16(5), 385–394. doi:10.1177/1098612x14530212

Treffel, M., Champigneulle, J., Meibody, F., Laurain, E., Frimat, L., & Busby-Venner, H. (2018). Néphrite tubulo-interstitielle et maladie de Crohn, néphrotoxicité ou atteinte extradigestive de la maladie de Crohn ? À propos d'un cas. *Néphrologie & Thérapeutique*. doi:10.1016/j.nephro.2018.07.406

Trevejo, R. T., Lefebvre, S. L., Yang, M., Rhoads, C., Goldstein, G., & Lund, E. M. (2018). Survival analysis to evaluate associations between periodontal disease and the risk of development of chronic azotemic kidney disease in cats evaluated at primary care veterinary hospitals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 252(6), 710–720. doi:10.2460/javma.252.6.710

Verlander, J. W. (2007). Solute Reabsorption. In: *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology* (4th ed., J. G. Cunningham & B. G. Klein, Elsevier, USA. - 94 - pp.541-551.

Verlander, J.W. (2009). Fisiología renal. In J.G. Cunningham, *Fisiología veterinaria*. (4^a ed.). (pp. 409-442). Barcelona: Guanabara Koogan.

Weiss DJ, Gagne JM e Armstrong PJ. (1996). Relação entre doença hepática inflamatória e doença inflamatória intestinal, pancreatite e nefrite em gatos. *J Am Vet Med Assoc*; 209: 1114-1116.

Westropp, J. L., Delgado, M., & Buffington, C. A. T. (2019). Chronic Lower Urinary Tract Signs in Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 49(2), 187–209. doi:10.1016/j.cvsm.2018.11.001

Whittemore, J. C., Hawley, J. R., Jensen, W. A., & Lappin, M. R. (2010). Antibodies against Crandell Rees Feline Kidney (CRFK) Cell Line Antigens, α -Enolase, and Annexin A2 in Vaccinated and CRFK Hyperinoculated Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(2), 306–313. doi:10.1111/j.1939-1676.2010.0476.x

White, J. D., Stevenson, M., Malik, R., Snow, D., & Norris, J. M. (2012). Urinary tract infections in cats with chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(6), 459–465. doi:10.1177/1098612x12469522

Yabuki, A., Mitani, S., Fujiki, M., Misumi, K., Endo, Y., Miyoshi, N., & Yamato, O. (2010). Comparative study of chronic kidney disease in dogs and cats: Induction of myofibroblasts. *Research in Veterinary Science*, 88(2), 294–299. doi:10.1016/j.rvsc.2009.09.003

Yerramilli, M., Farace, G., Quinn, J., & Yerramilli, M. (2016). Kidney Disease and the Nexus of Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Injury. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 46(6), 961–993. doi:10.1016/j.cvsm.2016.06.011

Woo, P. C. Y., Lau, S. K. P., Wong, B. H. L., Fan, R. Y. Y., Wong, A. Y. P., Zhang, A. J. X., ... Yuen, K.-Y. (2012). Feline morbillivirus, a previously undescribed paramyxovirus associated with tubulointerstitial nephritis in domestic cats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(14), 5435–5440. doi:10.1073/pnas.1119972109

University of Sydney Centre for Veterinary Education. (2013). Urinary Tract Disease. *Feline Medicine Course*, 37–39. Sydney.

Van Hoek, I., & Daminet, S. (2009). Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems: A review. *General and Comparative Endocrinology*, 160(3), 205–215. doi:10.1016/j.ygcen.2008.12.008

Xu, H., Laflamme, D. P. L., & Long, G. L. (2009). Effects of dietary sodium chloride on health parameters in mature cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(6), 435–441. doi:10.1016/j.jfms.2008.10.001

Zhou, X. J., Rakheja, D., Yu, X., Saxena, R., Vaziri, N. D., & Silva, F. G. (2008). The aging kidney. *Kidney International*, 74(6), 710–720. doi:10.1038/ki.2008.319

Zotti, A., Banzato, T., Gelain, M. E., Centelleghé, C., Vaccaro, C., & Aresu, L. (2015). Correlation of renal histopathology with renal echogenicity in dogs and cats: an ex-vivo quantitative study. *BMC Veterinary Research*, 11(1). doi:10.1186/s12917-015-0415-8

