

**TÂNIA ISABEL VILELAS DOS SANTOS**

**ESTADIAMENTO E SUB-ESTADIAMENTO DA  
DOENÇA RENAL CRONICA EM GATOS**

**Orientador: Professora Doutora Joana T. de Oliveira**

**Co-orientador: Professora Doutora Sónia Campos**

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias de Lisboa**

**Faculdade de Medicina Veterinária**

**Lisboa**

**2017**

**TÂNIA ISABEL VILELAS DOS SANTOS**

**ESTADIAMENTO E SUB-ESTADIAMENTO DA  
DOENÇA RENAL CRONICA EM GATOS**

**Dissertação apresentada para a obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**

**Orientador: Professora Doutora Joana T. de Oliveira**

**Co-orientador: Professora Doutora Sónia Campos**

**Constituição do júri**

**Presidente: Professora Doutora Margarida Alves**

**Arguente: Professora Doutora Nazaré Alves**

**Orientador: Professora Doutora Sónia Campos**

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias de Lisboa**

**Faculdade de Medicina Veterinária**

**Lisboa**

**2017**

## **Agradecimentos**

À Professora Joana Oliveira, minha Orientadora, obrigada pela transmissão de conhecimentos e pela paciência que teve para que eu terminasse a dissertação.

À Professora Sónia Campos, que apesar de se tornar minha Co- Orientadora apenas na reta final deste trabalho, foi um apoio imprescindível na conclusão deste. Obrigada pela disponibilidade, pela ajuda e pela paciência nos momentos em que comecei a panicar.

Aos meus pais, o mais sincero e profundo agradecimento, pelo amor, dedicação, compreensão e apoio que me deram durante este longo caminho, e em toda a minha vida, e porque fizeram para além do que lhes era possível para que eu conseguisse realizar este sonho. Nunca vos conseguirei agradecer o suficiente, Obrigada por tudo.

Ao Hugo, namorado, companheiro e melhor amigo, pelo amor, compreensão e apoio incondicional, sempre sem pressões ao longo destes anos. Obrigada por me chamares à razão quando o discernimento e o bom senso por vezes me faltaram e por me 'levantares' de todas as vezes que caí e achei que não tinha forças para continuar.

Ao meu irmão Nuno, por seres o meu porto seguro. Pelo mais forte e puro amor e amizade que existe entre nós, por todas as vezes que corri para o teu colo e tu me escutas-te e ajudas-te sem juízos ou julgamentos e por saber que vais estar sempre presente em todos os momentos da minha vida. Ao meu sobrinho Rodrigo, que apesar de não poder estar a teu lado para acompanhar o teu crescimento, és o ser mais precioso que tenho na minha vida, trouxeste-me luz e uma motivação extra para concluir esta etapa. À Ana que adoro como uma irmã obrigada pelos bons momentos, pela boa disposição e o sorriso que sempre tens.

Às minhas avós, por toda a preocupação que têm no meu bem estar e por todo o mimo e carinho que me dão quando estou com elas.

À Fernanda, ao Luís, ao avô Jaime e à avó Liberta por me tratarem como uma filha/neta em vossas casas. Obrigada pela pronta ajuda quando precisei e pelo carinho, força e compreensão que sempre tiveram para comigo.

À Dra. Sheila, Dra. Marina, Dra. Rita e Dra. Joana e aos restantes membros da equipa do Hospital Veterinário Arco do Cego, muito obrigada por me terem recebido tão bem, por me fazerem sentir parte dessa fantástica equipa, pelos votos de confiança que permitiram que eu excedesse sempre mais um pouco de mim mesma e que permitiu que eu aprendesse tanto no tempo que partilhei convosco. À Lili por chegar sempre a tempo de salvar o dia das asneiras que eu fazia, olho para trás e sorrio sempre que me lembro dos bons momentos e aventuras que partilhamos. À Marta, à Catarina e ao Ivo não só por tudo o que me ensinaram mas por todos os momentos maravilhosos que partilhámos dentro e fora

do hospital, pela cumplicidade e verdadeira amizade que desenvolvemos, tenho-vos para sempre no meu coração.

À minha família de Londres, Raquel, Dani, Nanci e Zé obrigada, pelas gargalhadas e por todos os bons momentos que passamos juntos, a distancia do nosso país torna-se mais fácil de suportar assim. À Raquel e ao Dani um especial agradecimento pela paciência que têm para o meu mau feitio, não é fácil viver todos os dias comigo (admiro-vos imenso).

À minha família, em especial à minha Madrinha Cila e ao Bruno por todo o apoio e por toda a pronta ajuda sempre que precisei, ao longo desta jornada.

Ao Bob, à Ju, à Woody, à Pretinha, à Miuka e aos que já cá não estão mas que não são esquecidos Eddie e Sprite, obrigada pela inspiração diária, pelo carinho e apoio disfarçado de beijinhos e lambidelas.

## Resumo

A Doença Renal Crónica (DRC) é a doença do sistema renal mais comumente diagnosticada em gatos e mais especificamente nos de idade avançada. É caracterizada por apresentar uma evolução progressiva e irreversível, com níveis de morbidade e mortalidade elevados.

O presente estudo prospetivo foi desenvolvido no Hospital veterinário Arco do Cego (HVAC), no período de Março de 2014 até Outubro de 2014 e abrangeu uma amostra de 33 gatos com diagnóstico de Doença Renal Crónica apresentados à consulta ou internados no HVAC. Os objetivos consistiram em caracterizar clinicamente os gatos com DRC, e em especial os estadios clínicos de todos os pacientes e sub-estadiamento de 16 (48%) dos gatos, segundo as diretrizes apresentadas pela *International Renal Interest Society* (IRIS). Deste modo foi possível: identificar os sinais clínicos e sintomas mais comuns na apresentação da doença, avaliar parâmetros clínicos, bioquímicos e urinários abrangidos no estadiamento e sub-estadiamento da DRC, caracterizar os diversos estadios da doença de acordo com as características individuais dos gatos da série e determinar a existência de relação entre valores de creatinina com os parâmetros ureia (BUN), hematócrito (Htc), fósforo e densidade urinária (DU).

Foi possível verificar que os animais geriátricos foram os mais afetados. Os sinais clínicos observados com maior frequência nos pacientes foram desidratação e má condição corporal, enquanto que anorexia parcial, vômitos, letargia, perda de peso e polidipsia foram os sintomas mais comumente referidos pelos tutores dos gatos presentes a consulta. Relativamente ao estadiamento da doença 12% dos gatos estava no estadio I, 49% no estadio II, 27% no estadio III e 12% no estadio IV. Com base na presença e gravidade da proteinúria 50% dos gatos foram classificados como não proteinúricos, 15% como proteinúricos no limite e 35% como proteinúricos. No sub-estadiamento com base na pressão arterial 50% dos pacientes apresentavam risco mínimo, 19% risco baixo e 31% risco moderado, não estando presente lesões em órgãos-alvo em nenhum dos casos. Foi possível aferir um efeito significativo do estadiamento e dos valores de creatinina nos parâmetros BUN, DU, fósforo e hematócrito.

O presente estudo permitiu compreender algumas limitações na prática clínica que influenciam o diagnóstico precoce da doença que são associadas aos exames complementares necessários ao estadiamento e sub-estadiamento bem como ao comportamento dos tutores dos gatos que na grande maioria apenas apresentam os animais a consulta quando estes já apresentam sinais de doença.

**Palavras-chave:** gatos, doença renal crónica, IRIS, estadiamento.

## **Abstract**

Chronic Kidney Disease (CKD) is the most commonly kidney disease diagnosed in cats and more specifically in the elderly. It is characterized by progressive and irreversible evolution, with high levels of morbidity and mortality.

The present prospective study was carried out at Arco do Cego Veterinary Hospital from March 2014 to October 2014 and included a sample of 33 cats diagnosed with CKD submitted to consultation or hospitalized at HVAC. The objectives were to clinically characterize cats with CKD, and in particular the clinical stages of all patients and sub-staging of 16 (48%) of the cats, according to the guidelines presented by the International Renal Interest Society (IRIS). This way, it was possible to identify the most common clinical signs and symptoms displayed by the disease, to evaluate clinical, biochemical and urinary parameters covered in the staging and sub-staging of CKD, to characterize the different stages of the disease according to the individual characteristics of the cats in the series and to determine the existence of a relation between creatinine values with urea (BUN), hematocrit (Hct), phosphorus and urinary density (DU).

It was possible to verify that the geriatric animals were the most affected. The most frequently clinical signs observed in the patients were dehydration and poor body condition, while partial anorexia, vomiting, lethargy, weight loss and polydipsia were the most common symptoms reported by the tutors of the cats present at the visit. In regards to the staging of the disease 12% of the cats were in stage I, 49% in stage II, 27% in stage III and 12% in stage IV. Based on the presence and severity of proteinuria, 50% of the cats were classified as non-proteinuric, 15% as proteinuric at the limit and 35% as proteinuric. In sub-staging based on blood pressure, 50% of patients had minimal risk, 19% had low risk and 31% had moderate risk, no target organ damage was found in any of the cases. It was possible to observe a significant effect of staging and creatinine values on the BUN, DU, phosphorus and hematocrit parameters.

The present study allowed to understand some limitations in the clinical practice that influence the early diagnosis of the disease that are associated to the complementary tests necessary for staging and sub-stage, as well as the behaviour of the tutors of the cats that in the great majority only present the animals to the consultation when they already present signs of illness.

**Keywords:** cats, kidney chronic disease, IRIS, stage.

### **Lista de abreviaturas, siglas e símbolos**

**ACVIM-** Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária (do inglês, American College of Veterinary Internal Medicine).

**AG-** Angiotensina

**BUN-** Blood Urea Nitrogen

**CFU-E-** Células Formadora de colônia da Unidade Eritrocitária

**C-** Castrado

**CH-** Carbo-Hidratos

**CMH-** Cardiomiopatia Hipertrofica

**CO<sub>2</sub>** – molécula Dióxido de Carbono

**DM-** Diabetes Mellitus

**DRC-** Doença Renal Crônica

**DU-** Densidade Urinária

**EPO-** Eritropoietina

**F-** Fêmea

**FeLV-** Vírus Leucose Felina

**FIV-** Vírus Imunodeficiência Felina

**FHV-** Herpes Vírus Felino

**FGF-** Fator de Crescimento Fibroblástico

**FR-** Frequência Relativa

**GI-** Gastro Intestinais

**HAS-** Hipertensão Arterial Sistêmica

**HIF-** Fator Induzido por Hipoxia

**Htc-** Hematócrito

**HVAC-** Hospital Veterinário Arco do Cego

**IECA-** Inibidor da enzima de conversão da angiotensina

**In-** indoor

**IRIS-** Sociedade Internacional de Interesse Renal (do inglês, International Renal Interest Society)

**ITU-** Infecção Trato Urinário

**IR-** Intervalo de Referência

**LOA-** Lesão me Órgãos Alvo  
**M-** Macho  
**O<sub>2</sub>-** molécula de Oxigénio  
**Out-** outdoor  
**OVH-** Ovário-Histerectomia  
**PA-** Pressão Arterial-  
**PAS-** Pressão Arterial Sistémica  
**PAAF-** Punção Aspirativa por Agulha Fina  
**PCO<sub>2</sub>-** Pressão de Dióxido de Carbono  
**PD-** Polidipsia  
**Pt-** Proteínas totais  
**PTH-** Hormona Paratiroideia  
**PU-** Poliúria  
**RI-** Raça Indefinida  
**RP-** Raça Pura  
**RPCU-** Rácio Proteína/ Creatinina Urinário  
**RHPH-** Hipertiroidismo Renal Secundarios  
**SRAA-** Sistema Renia- Angiotensina- Adosterona  
**TFG-** Taxa de Filtração Glomerular  
**TU-** Trato Urinário  
**T<sub>4</sub>-** Tiroxina  
**US-** Ultra Sonografia  
**mg/dL-** Miligrama por decilitro  
**mmHg-** Milímetros de mercúrio  
**mEq/L-** Miliequivalente por litro  
**nmol/L-** Nanomol por litro  
**%-** Percentagem  
**>** Menor  
**<** Maior  
**↓** Diminuir  
**↑** Aumentar

## Índice

Agradecimentos.....	2
Resumo .....	4
Abstract .....	5
Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos .....	6
Índice de Figuras .....	11
Índice de Tabelas .....	12
Índice de Gráficos .....	13
Índice Anexos .....	15
CAPITULO I- DESCRIÇÃO DO ESTÁGIO CURRICULAR .....	16
CAPITULO II- DISSERTAÇÃO DE MESTRADO .....	18
1. INTRODUÇÃO À DOENÇA RENAL CRÓNICA .....	18
1.1 PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO .....	19
1.2 ETIOLOGIA .....	21
1.3 PATOFISIOLOGIA DA DRC .....	23
1.4 PATOFISIOLOGIA DAS ALTERAÇÕES SISTÉMICAS SECUNDÁRIAS .....	26
1.4.1 Hipertensão sistémica .....	26
1.4.2 Proteinúria .....	28
1.4.3 Anemia .....	30
1.4.4 Hiperparatiroidismo Renal Secundário .....	31
1.4.4.1 <u>Regulação normal dos níveis séricos de cálcio e fósforo</u> .....	31
1.4.4.2 <u>DRC acompanhada pela regulação anormal de cálcio e fósforo</u> .....	33
1.4.5 Hipocalemia .....	34
1.4.6 Acidose metabólica .....	35
1.4.7 Síndrome Urémica .....	36
1.5. DIAGNÓSTICO .....	37
1.5.1 Exame Clínico .....	38
1.5.2 Creatinina Sérica .....	39
1.5.3 Ureia Sérica .....	40
1.5.4 Avaliação da Taxa de Filtração Glomerular .....	40
1.5.5 Urinálise .....	42
1.5.5.1 <u>Exame macroscópico</u> .....	42

1.5.5.2 <u>Densidade urinária</u> .....	42
1.5.5.3 <u>Exame microscópico de sedimento urinário</u> .....	43
1.5.5.4 <u>Exame bioquímico</u> .....	43
1.5.6 <u>Proteinúria</u> .....	44
1.5.7 <u>Exame ecográfico</u> .....	45
1.5.8 <u>Hiperfosfatémia e Hiperparatireoidismo renal secundário</u> .....	46
1.5.9 <u>Medição PAS</u> .....	46
1.5.10 <u>Biopsia Renal</u> .....	47
1.6 <u>ESTADIAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÓNICA</u> .....	48
1.7 <u>SUB- ESTADIAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÓNICA</u> .....	50
1.7.1 <u>Proteinúria</u> .....	51
1.7.2 <u>Pressão arterial sistémico</u> .....	51
1.8 <u>TRATAMENTO</u> .....	52
1.9 <u>PROGNÓSTICO</u> .....	53
1.10 <u>MONITORIZAÇÃO</u> .....	54
2. <u>OBJETIVOS</u> .....	56
3. <u>MATERIAL E MÉTODOS</u> .....	56
4. <u>ANÁLISE ESTATÍSTICA</u> .....	58
5. <u>APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS</u> .....	59
5.1 <u>Caraterização dos antecedentes individuais dos gatos em estudo</u> .....	59
5.2 <u>Caraterização do estímulo iatrotropico, história pregressa e exame clinico</u> .....	59
5.3 <u>Resultados da analítica sanguínea</u> .....	61
5.4 <u>Exame imagiológico de US renal</u> .....	63
5.5 <u>Perfil urinário</u> .....	64
5.6 <u>Estadiamento da DRC</u> .....	66
5.7 <u>Relação do estadiamento da DRC e os antecedentes individuais dos gatos, estímulo iatrotropico, história pregressa e exame clinico</u> .....	67
5.8 <u>Sub- Estadiamento de acordo com UPC</u> .....	68
5.9 <u>Sub- Estadiamento de acordo com PAS</u> .....	70
5.10 <u>Avaliação entre a relação do estadiamento da DRC e idade, urianálise e análises sanguíneas</u> .....	71

5.11 Relação entre os valores de creatinina e DU, BUN, Htc e fósforo .....	<b>73</b>
5.12 Taxa de sobrevivência e mortalidade: estado atual, tempo de sobrevivência e causa de morte .....	<b>74</b>
6. DISCUSSÃO DE RESULTADOS .....	<b>76</b>
Conclusão .....	<b>94</b>
Bibliografia .....	<b>96</b>
Anexos .....	<b>i</b>

## **Índice Figuras**

<b>Figura 1:</b> Mecanismo de progressão da DRC .....	<b>25</b>
<b>Figura 2:</b> Etapas da progressão renal .....	<b>25</b>
<b>Figura 3:</b> Mecanismo de progressão da anemia na DRC .....	<b>31</b>
<b>Figura 4:</b> Relação entre o metabolismo do cálcio e do fósforo- resposta homeostática normal à diminuição do cálcio sérico .....	<b>32</b>
<b>Figura 5:</b> Regulação normal da síntese do calcitriol através do cálcio, fósforo e PTH .....	<b>32</b>
<b>Figura 6:</b> Sucessão de eventos que ocorrem na DRC e no paratireoidismo renal secundário .....	<b>33</b>
<b>Figura 7:</b> Patofisiologia do hiperparatireoidismo renal secundário.....	<b>34</b>
<b>Figura 8:</b> Progressão da doença renal desde a função renal normal até urémia avançada	<b>37</b>

**Índice de Tabelas**

<b>Tabela 1:</b> Possíveis manifestações clínicas de lesões em órgãos alvo em pacientes com HAS .....	<b>28</b>
<b>Tabela 2:</b> Potenciais causas de anemia na DRC. ....	<b>30</b>
<b>Tabela 3:</b> Potenciais causas de hipocalémia em gatos com DRC. ....	<b>35</b>
<b>Tabela 4:</b> Marcadores de lesão renal. ....	<b>38</b>
<b>Tabela 5:</b> Sintomas e sinais clínicos da DRC. ....	<b>39</b>
<b>Tabela 6:</b> Interpretação fisiológica e clínica da DU. ....	<b>43</b>
<b>Tabela 7:</b> Valores de referência de PAS e PAD com base no grau de risco de futuro LOA. ....	<b>46</b>
<b>Tabela 8:</b> Sistema de classificação da DRC. ....	<b>49</b>
<b>Tabela 9:</b> Sub-Estadiamento da DRC baseado nos valores do rácio UPC em gatos. ....	<b>51</b>
<b>Tabela 10:</b> Sub-Estadiamento da DRC baseado nos valores de PAS em gatos. ....	<b>52</b>
<b>Tabela 11:</b> Protocolo de tratamento sugerido pela IRIS para gestão de pacientes com DRC..	<b>53</b>
<b>Tabela 12:</b> Valores de referência do laboratório externo para o parâmetro T4. ....	<b>57</b>
<b>Tabela 13:</b> Valores de referência para os parâmetros bioquímicos. ....	<b>57</b>
<b>Tabela 14:</b> Valores de referência para o parâmetro hematócrito. ....	<b>57</b>
<b>Tabela 15:</b> Valores de referência para o parâmetro DU. ....	<b>57</b>
<b>Tabela 16:</b> Valores de referência do laboratório externo para o parâmetro rácio UPC. ....	<b>58</b>
<b>Tabela 17:</b> Relação entre os parâmetros demográficos dos gatos e os estadios da DRC. .	<b>68</b>
<b>Tabela 18:</b> Média e desvio padrão das diferentes medições do rácio UPC nos diferentes estadios da DRC. ....	<b>69</b>
<b>Tabela 19:</b> Média e desvio padrão das diferentes medições da PAS nos diferentes estadios da DRC. ....	<b>70</b>
<b>Tabela 20:</b> Relação entre os estadios da DRC e a idade, DU e analítica sanguínea. ....	<b>71</b>
<b>Tabela 21:</b> Relação entre os estadios da DRC e o estado de sobrevida atual dos animais. ....	<b>75</b>
<b>Tabela 22:</b> Média e desvio padrão do tempo de sobrevida dos gatos nos diferentes estadios da DRC.....	<b>75</b>

**Índice de Gráficos**

<b>Gráfico 1:</b> Distribuição dos antecedentes individuais: género, raça, estado reprodutivo e modo de vida da amostra populacional alvo de estudo.....	<b>59</b>
<b>Gráfico 2:</b> Distribuição de idades dos gatos em estudo (em anos).....	<b>59</b>
<b>Gráfico 3:</b> Distribuição dos gatos por motivo de consulta.....	<b>60</b>
<b>Gráfico 4:</b> Sintomas referidos pelos proprietários .....	<b>60</b>
<b>Gráfico 5:</b> Sinais clínicos observados no exame objetivo.....	<b>61</b>
<b>Gráfico 6:</b> Distribuição da série quanto à mensuração sérica de creatinina e BUN.....	<b>62</b>
<b>Gráfico 7:</b> Distribuição da série quanto à alteração dos valores de hematócrito .....	<b>62</b>
<b>Gráfico 8:</b> Distribuição da série quanto à alteração dos valores de proteínas totais.....	<b>62</b>
<b>Gráfico 9:</b> Distribuição da série quanto à mensuração de fósforo sérico.....	<b>63</b>
<b>Gráfico 10:</b> Distribuição da série quanto à mensuração de cálcio sérico.....	<b>63</b>
<b>Gráfico 11:</b> Distribuição da série quanto à mensuração de T4 sérica .....	<b>64</b>
<b>Gráfico 12:</b> Distribuição da série quanto à mensuração do potássio sérico .....	<b>64</b>
<b>Gráfico 13:</b> Distribuição das alterações ecográficas .....	<b>65</b>
<b>Gráfico 14:</b> Distribuição dos resultados do exame macroscópico quanto ao parâmetro da turbidez.....	<b>65</b>
<b>Gráfico 15:</b> Distribuição da DU .....	<b>66</b>
<b>Gráfico 16:</b> Distribuição dos resultados do exame químico das amostras de urina- proteína e sangue.....	<b>66</b>
<b>Gráfico 17:</b> Distribuição dos resultados do exame do sedimento urinário .....	<b>69</b>
<b>Gráfico 18:</b> Distribuição da serie de acordo com o estadio da DRC.....	<b>69</b>
<b>Gráfico 19:</b> Distribuição do estadiamento UPC .....	<b>70</b>
<b>Gráfico 20:</b> Distribuição das diferentes medições do rácio UPC pelos diferentes estadios da DRC.....	<b>71</b>
<b>Gráfico 21:</b> Distribuição dos gatos pelos níveis de sub-estadiamento de PAS.....	<b>73</b>
<b>Gráfico 22:</b> Distribuição das diferentes medições da pelos diferentes estadios da DRC.....	<b>74</b>
<b>Gráfico 23:</b> Representação dos parâmetros que apresentaram diferenças significativas entre os estadios da DRC.....	<b>75</b>

**Gráfico 24:** Correlações entre os valores de creatinina e as variáveis DU, BUN, Fósforo e Hematócrito ..... **74**

**Gráfico 25:** Representação do tempo médio de sobrevida nos diferentes estadios da DRC ..... **75**

## Índice de Anexos

<b>Anexo I. Estatística Descritiva relativa à casuística acompanhada durante o estágio no HVAC</b> .....	<b>i</b>
<b>Tabela A1.1.</b> Frequência relativa dos animais observados em relação à espécie e ao sexo .....	<b>i</b>
<b>Tabela A1.2.</b> Frequência relativa dos casos clínicos acompanhados nas diferentes áreas de intervenção .....	<b>i</b>
<b>Tabela A1.3.</b> Frequência relativa dos casos acompanhados na área de Medicina Preventiva.....	<b>i</b>
<b>Tabela A1.4.</b> Frequência relativa dos casos clínicos de medicina interna e de especialidades .....	<b>i</b>
<b>Tabela A1.5.</b> Frequência relativa dos casos clínicos de cirurgia .....	<b>ii</b>
<b>Anexo II. Dados dos animais integrados na série em estudo</b> .....	<b>iii</b>
<b>Tabela A2.1.</b> Caracterização dos gatos da quanto ao sexo, idade, raça, estado reprodutivo, modo de vida .....	<b>iii</b>
<b>Tabela A2.2.</b> Resultados das determinações de BUN, Creatinina, Fosforo, Proteínas totais (Pt) e Hematócrito da amostra em estudo .....	<b>iv</b>
<b>Tabela A2.3.</b> Resultados da determinação de cálcio em 9 gatos da amostra .....	<b>iv</b>
<b>Tabela A2.4.</b> Resultados da determinação de T4 em 11 gatos da amostra .....	<b>iv</b>
<b>Tabela A2.5.</b> Resultados da determinação do potássio em 18 gatos da amostra ....	<b>v</b>
<b>Tabela A2.6.</b> Relatórios da ecografia renal de 16 pacientes .....	<b>v</b>
<b>Tabela A2.7.</b> Resultado do Exame Físico e do Exame Químico das amostras de urina dos felinos em estudo. ....	<b>vi</b>
<b>Tabela A2.8.</b> Resultados do Exame de Sedimento das amostras que apresentavam sedimento reativo e resultados do exame de urocultura a que as amostras foram submetidas .....	<b>vii</b>
<b>Tabela A2.9.</b> Estadiamento da amostra de felinos em estudo com base nos valores de creatinina plasmática, propostos pela IRIS. ....	<b>viii</b>
<b>Tabela A2.10.</b> Resultados do Rácio UPC de 26 animais da amostra.....	<b>ix</b>
<b>Tabela A2.11.</b> Resultados da determinação dos valores médios de PAS (mmHg) em 26 felinos da amostra.....	<b>x</b>

## Capítulo I - Descrição do estágio curricular e das atividades realizadas

O estágio curricular foi realizado no HVAC no período de Março a Outubro de 2014, no âmbito da Clínica e Cirurgia de Animais de companhia. Este teve como objetivos a aplicação de conhecimentos adquiridos ao longo do curso do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária na Universidade Lusófona e a aquisição de novos conhecimentos através da observação e participação nas atividades da prática clínica diária do hospital.

Durante o período de estágio foram observados 361 gatos e 250 cães, perfazendo um total de 612 animais (Anexo I, Tabela A1.1) e as áreas de trabalho passaram pela medicina preventiva, medicina interna e de especialidades, cirurgia geral e de especialidades (Anexo I, Tabela A1.2), imagiologia e laboratório.

Na área da medicina preventiva foram presenciadas consultas informativas e/ ou inaugurais, onde houve contato com novos tutores de animais. O objetivo destas passava pelo aconselhamento onde eram também abordadas noções básicas de comportamento e bem-estar da espécie em questão. Foram elaborados e executados planos de vacinação e desparasitação externa e interna de acordo com a espécie, idade e modo de vida do animal, colocação do dispositivo de identificação eletrónica, emissão de passaporte bem como de outros documentos de certificação legais (Anexo I, Tabela A1.3).

Na medicina interna e de especialidades foram abrangidos os momentos de consulta e de internamento. Nas consultas fizeram parte consultas de rotina, reavaliações clínicas e consultas de especialidade (Anexo I, Tabela A1.4). Em regime de consulta foi possível participar na realização da anamnese, exames clínicos, contenção dos animais, recolha de amostras biológicas, administração de fármacos por via oral e parenteral, colocação de cateteres venosos, limpeza de feridas cutâneas e realização de testes de diagnóstico. Foi também possível desenvolver uma opinião crítica na decisão da escolha dos exames complementares necessários e na seleção de protocolos de tratamento, atendendo à lista de problemas e de diagnósticos diferenciais evidenciados por cada animal. No internamento, realizou-se o acompanhamento, registo e monitorização diária dos internados, procedeu-se à alimentação, higienização e promoção de cuidados de bem-estar. Foi possível fazer administração de fármacos por via oral e parenteral, colheita de amostras biológicas, instituição de fluidoterapia e oxigénoterapia.

No que respeita ao diagnóstico por imagem, foi possível participar no posicionamento e contenção dos animais e na realização e interpretação dos estudos radiográficos e ecográficos

Nos exames complementares de laboratório, foram realizados exames hematológicos como hemograma e microhematocrito, análises bioquímicas, gasimetrias, ionograma, exames serológicos como testes rápidos *Elisa* para Vírus Imunodeficiência

Felina (FIV), Virus da Leucemia felina (FeLV), Leishmaniose, Coronavirose, Parvovirose e Dirofilariose e análise de urina tipo II.

Na cirurgia houve a possibilidade de assistir a diversos procedimentos e técnicas cirúrgicas e de participar ativamente nestas, consoante a necessidade do cirurgião, podendo ser desempenhados os papéis de anestesta, circulante ou ajudante de cirurgião. Sempre que possível houve a participação na preparação pré-cirúrgica do paciente, nomeadamente colocação cateteres endovenosos, na escolha e administração da medicação pré-anestésica, preparação pré- cirúrgica da pele do animal, indução anestésica, colocação do tubo endotraqueal e monitorização anestésica. Sob supervisão, foi possível realizar o papel de cirurgião nos procedimentos de orquiectomia em gatos e cães, ovariectomia (OVH) em gatas e higienização profissional da cavidade oral. Durante o estágio, foi, não só, possível acompanhar cirurgias de tecidos moles, como as referidas anteriormente, mas também cirurgia ortopédicas.(Anexo I, Tabela A1.5).

## **CAPITULO II- DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

### **1. INTRODUÇÃO À DOENÇA RENAL CRÓNICA**

A Doença Renal Crónica (DRC) é a doença renal mais frequentemente diagnosticada nos animais de companhia (Grauer, 2009) e uma das principais causas de morbilidade e mortalidade em gatos (Schenck & Chew, 2010). A ocorrência da doença aumenta em animais mais velhos e normalmente com uma idade superior a 7 anos, contudo é possível que ocorra em qualquer idade. É estimado que até cerca de 20% da população de gatos seja afetada por esta doença (Polzin et al., 2006). Esta caracteriza-se por lesão renal de natureza prolongada e que resulta da destruição progressiva e irreversível de pelo menos 75% dos nefrónios funcionais de ambos os rins, independentemente da etiologia. Inicialmente, esta redução da massa renal provoca hipertrofia estrutural e funcional compensatória dos nefrónios remanescentes, que decorre da hiperfiltração adaptativa mediada através de elevações das pressões e fluxos capilares glomerulares. Com o decorrer do tempo, estas adaptações mostram-se ineficazes, porquanto predis põem a esclerose dos glomérulos residuais (George & Neilson, 2016). Esta perda de massa renal tem ainda implicação a nível de outros sistemas do organismo e ocorrem alterações a nível: dos equilíbrios ácido-base e hidro-eletrolítico, do metabolismo do cálcio e fósforo, no sistema endócrino e eritropoiese (Grauer, 2009).

Não sendo uma doença única, existem diferentes etiologias que levam a esta condição, mas normalmente devido ao tempo de evolução que tem já quando o animal apresenta sinais clínicos de doença renal, a etiologia pode não ser aparente, ou passível de ser diagnosticada. Algumas etiologias potenciais de DRC incluem: malformações congénitas dos rins, hipertensão, doenças autoimunes e imunomediadas, infeção bacteriana crónica, sequela de doença renal aguda, por exemplo por intoxicação, que devido ao dano renal extenso possa evoluir para DRC, mas muitas vezes a causa é desconhecida (Chew & DiBartola, 2007). Devido ao facto dos rins executarem inúmeras funções, os sinais clínicos que um animal apresenta podem ser muito variados, podendo ir de subtis e lentamente progressivos a graves. Apesar da natureza crónica da doença, por vezes os sinais clínicos aparecem de forma repentina. Um diagnóstico de DRC pode ser geralmente feito com base nos sinais clínicos, no exame físico e em análises laboratoriais de sangue e urina, mas outros testes de diagnóstico podem ser realizados a fim de procurar a causa subjacente para a doença. A gravidade da doença pode ser estimada com recurso à concentração de produtos do metabolismo proteico no sangue e devido a alterações na urina, tais como a presença de proteína (Polzin, 2009).

A *International Renal Interest Society* (IRIS) desenvolveu um método para estimar os estadios de DRC. É apresentado em quatro estadios, sendo que o estadio I é o menos

grave e o estadio IV o mais grave. Desta forma, quanto mais alto o estadio em que o animal se encontra, geralmente também, maior é o número de sintomas observados no animal (Polzin, 2009).

A gravidade dos sinais clínicos do animal vai determinar qual o tratamento necessário a instituir. Na maioria dos casos ao não ser identificada a etiologia primária da doença não é possível instituir um tratamento específico realizando-se assim um tratamento sintomático e de suporte (Grauer, 2009). Os tratamentos devem de ser delineados e adaptados a cada paciente individualmente sendo ideal uma monitorização seriada dos mesmos de forma a adaptar o tratamento a cada um de acordo com a resposta ao mesmo. Apesar do tratamento instituído a DRC é uma doença irreversível e tem um desenvolvimento progressivo ao longo do tempo. A gestão otimizada da DRC geralmente requer um acompanhamento frequente do animal (Chew & DiBartola, 2007).

### **1.1 Prevalência e fatores de risco**

As doenças renais são muito comuns nos gatos e a DRC é uma das doenças diagnosticadas com maior frequência em geriátricos, embora também possa ocorrer em qualquer idade (Bartges, 2005; Sparks 2006), apresenta-se como uma das causas mais frequentes de mortalidade e morbidade nesta espécie (Francey & Schweighauser, 2008; Polzin et al, 2005). Contudo, dados epidemiológicos que definam a prevalência de DRC em gatos é escassa e segundo Elliot (2009) a maioria dos dados publicados referentes à prevalência da doença não se relacionam com a real população de gatos em risco.

Estima-se que a prevalência em gatos seja três vezes superior comparativamente aos cães de idade avançada, mas em ambas as espécies, o risco de desenvolvimento da doença aumenta com a idade (Barber, 2004) sendo assim a idade considerado um fator de risco para o desenvolvimento da DRC. A prevalência desta patologia pode ir de 1,6 a 20% subindo para 53% em gatos com idade superior a 7 anos (Elices Minguez, 2009; Palacio, 2010).

A raça parece ser um potencial fator de risco para o desenvolvimento da DRC com uma maior predisposição observada para as raças Siamesa, Abissínio, Persa, Maine Coon, Birmanês, Azul da Rússia, British Shorthair, Somali e Angora (Ross et al, 2006; Palacio, 2010; Reynolds & Lefebvre, 2013), embora ocorra em gatos de todas as espécies (Palacio, 2010).

A frequência da DRC é semelhante entre fêmeas e machos, mostrando que o género não é um fator de risco para o desenvolvimento da DRC, contudo, segundo Reynolds & Lefebvre (2013), os gatos com diagnóstico de DRC machos são mais jovens e apresentam-se principalmente entre as idades de 9 a 11 anos.

A IRIS em associação com a Novartis Animal Health Field publicou no ano de 2004 o “IRIS Epidemiological project” que inclui uma análise a nível mundial da população de cães e gatos com suspeita de DRC. No que respeita à análise da população de gatos o estudo englobou 789 gatos. Quanto aos parâmetros demográficos dos gatos estudados a amostra foi constituída por 51,3% de machos e 48,7% de fêmeas, destes 91,2% eram esterilizados e 8,8% eram inteiros. Relativamente às raças representadas no estudo, as diferenças foram pouco significativas, contudo gatos de pelo curto, doméstico de pelo longo, persas, siameses, europeus e birmaneses foram os afetados com maior frequência. Na idade, 88,3% tinha mais de 6 anos e a média de idades foi de 13 anos. Nos gatos com menos de 6 anos apenas 8% era efetivamente doente renal. Os autores apontaram como limitação a este estudo o fato de um grande número de caso ser proveniente do Reino Unido o que pode influenciar a generalização das conclusões obtidas para um nível mundial (IRIS 2014).

Existem ainda doenças concomitantes frequentes em gatos séniore e geriátricos diagnosticados com a DRC que podem contribuir para o desenvolvimento da doença renal embora conclusões acerca de relação causa e efeito ainda tenham de ser demonstradas. Uma destas doenças é a hipertensão arterial sistémica e que tem uma notória importância pois é diagnosticado em cerca de 20 a 65% dos gatos com DRC e a azotemia é observada em 61% dos gatos hipertensos (Reynolds & Lefebvre, 2013). Também doenças cardiovasculares resultantes ou não associadas à hipertensão arterial sistémica estão presentes em felinos com DRC. Cerca de 59% dos felinos com cardiomiopatia hipertrófica (CMH) são azotémicos e 12,7% têm DRC diagnosticada (Reynolds & Lefebvre, 2013). Estima-se que a prevalência da doença hipertrófica ventricular esquerda seja de 46,6% em felinos com DRC. Os valores de pressão arterial sistólica (PAS) são superiores em gatos azotémicos dos que não padecem desta condição com CMH (Reynolds & Lefebvre, 2013).

Experimentalmente a infeção do trato urinário (ITU) induz pielonefrite crónica, nefrite e fibrose em gatos. Por outro lado em gatos com DRC, os mecanismos de defesa locais e sistémicos diminuem, existindo alterações urodinâmicas e mudanças na composição de urina que podem conduzir à ITU. A prevalência de ITU em gatos com DRC varia entre 17 a 33% e foi ainda descrito que um terço dos gatos com ITU com mais de 10 anos foram afetados com DRC. No entanto, em felinos com DRC não é observada nenhuma associação entre ITU e a elevação marcada da concentração de creatinina sérica ou outras variáveis urinárias (White et al., 2012).

O hiperaldosteronismo primário pode também mediar o desenvolvimento de DRC. Os gatos que padecem desta condição, apresentam hipocalemia e hipertensão arterial sistémica com sinais oculares associados e uma azotemia leve que pode progredir com um

aumento gradual. O desenvolvimento de DRC tem sido observado e foi classificado como causa de eutanásia nestas situações (Reynolds & Lefebvre, 2013).

## 1.2 Etiologia

O termo Doença Renal Crónica apresenta-se como pouco específico pois não indica a causa das alterações estruturais e/ou funcionais adquiridas pelo rim (Reynolds & Lefebvre, 2013). A causa deve ser apurada sempre que possível. A importância de saber a causa primária para as alterações que ocorrem no rim passa por tentar retardar a progressão da doença já existente, ou seja, um diagnóstico precoce permite identificar e localizar a lesão e mesmo não sendo possível alterar as lesões renais crónicas e irreversíveis já adquiridas pelo órgão, o controlo e tratamento da causa primária permite abrandar e monitorizar a evolução da doença (Polzin et al, 2005).

Para a mesma apresentação clínica as causas podem ser muito distintas (Reynolds & Lefebvre, 2013) e na maioria das vezes não chegam a ser identificadas (Reynolds & Lefebvre, 2013; Barber 2004). Contudo, como causas primárias de DRC podem ser divididas em doenças congénitas ou doenças adquiridas. As doenças congénitas estão presentes ao nascimento e incluem também as doenças hereditárias. A doença genética mais comum em gatos é a doença renal poliquística autossómica dominante que afeta as raças persa, cruzados de persa e himalaia. Com o tempo a sua prevalência tem vindo a diminuir resultado do esforço de melhoramento seletivo (Reynolds & Lefebvre, 2013; Rand 2006). A doença dos rins poliquísticos é uma doença que afeta ambos os rins (Rand 2006) e que pode ser diagnosticada através de ecografia renal a partir das 7 semanas de idade (Chew & Dibartola, 2007). É uma doença de progressão contínua com o avançar de idade e que se caracteriza por uma diminuição na massa renal funcional, devido ao aparecimento de quistos na zona cortical e/ou medular que vão aumentando em tamanho e número (Rand, 2006). Outras doenças renais congénitas em gatos são, a amiloidose renal observada nas raças abissínia, siamês e orientais; doença glomerular em gatos abissínios e displasia renal juvenil (Reynolds & Lefebvre, 2013). As doenças adquiridas são identificadas ou são suspeitas em muitos casos de DRC em gatos (Reynolds & Lefebvre, 2013) e qualquer processo que produza alteração e leve à destruição de massa renal funcional pode estar na base de DRC (Brown, 1998). Nas doenças adquiridas integram-se: (1) Linfoma Renal que é a neoplasia renal primária mais comum em felinos. Alguns estudos indicam que 16% dos felinos com DRC têm linfoma renal e que 60% dos gatos com linfoma renal são azotémicos (Reynolds & Lefebvre, 2013). Normalmente os rins apresentam superfície irregular e estão normo-dimensionados a aumentados e o diagnóstico é conclusivo por punção aspirativa por

agulha fina (PAAF) de tecido renal e citologia (Rand, 2006). (2) Hipertiroidismo e DRC são duas doenças comuns em gatos geriátricos e a frequência com que ocorrem aumenta com a idade do animal. Ambas apresentam sintomas de perda de peso, vômitos, poliúria, polidipsia, proteinúria e densidade urinária específica baixa (Reynolds & Lefebvre, 2013) e a relação entre estas duas doenças prende-se com o facto de que a proporção de proteína de ligação ao retinol urinário, para as concentrações de creatinina, está aumentada em gatos com hipertiroidismo. Esta proteína é filtrada livremente e reabsorvida na sua totalidade normalmente e este aumento revela a presença de lesões tubulares e disfunção sugerindo que o hipertiroidismo possa induzir danos nos rins. Esta doença pode mascarar ou mesmo agravar a DRC subclínica (Vaske et al., 2015). (3) Doenças infecciosas bacterianas, micóticas (blastomicose), leptospirose, leishmaniose, peritonite infecciosa felina podem desempenhar um papel causal em alguns casos de DRC (Polzin et al, 2005). Também os vírus de imunodeficiência felina (FIV) e o vírus de panleucopénia felina mostram evidências de correlação com o desenvolvimento de DRC (Rand, 2006; Reynolds & Lefebvre, 2013). Experimentalmente, a infeção com o vírus FIV, induz lesões renais e existem relatos de alguns casos de DRC em animais infetados com FIV. Também a presença entre, proteinúria ligeira até grave não azotémica, está relacionada com infeção por FIV. Mais recentemente o morbilivírus felino foi associado à nefrite tubulo-intersticial (Reynolds & Lefebvre, 2013).

As vacinas administradas, que contêm vírus cultivados em células de rim felino, como a vacina tripla contra herpesvírus tipo 1 (FHV-1), o calicivírus e o vírus da panleucopénia felina (Lapin et al, 2006) podem induzir inflamação renal transitória (Reynolds & Lefebvre, 2013). Estas vacinas contêm alguns antígenos de células de rim felino e estimulam a produção de auto-anticorpos no soro dos gatos vacinados. Não existindo nenhuma evidência que demonstre que estas respostas de indução vacinal possam desencadear DRC, coloca-se a questão de que forma as vacinações repetidas a longo prazo possam interferir no desenvolvimento da DRC (Reynolds & Lefebvre, 2013; Lappin et al, 2006).

Fármacos com efeito nefrotóxico, como aminoglicosídeos, agentes anti-neoplásicos, AINES e ainda envenenamento por ingestão de substâncias tóxicas, como as presentes no lírio, podem causar uma insuficiência renal aguda (Reynolds & Lefebvre, 2013). A recuperação incompleta desta condição pode levar à ocorrência de uma insuficiência renal subaguda ou lesão crónica renal e em último caso pode acelerar a progressão para a fase final da doença renal (Reynolds & Lefebvre, 2013, Chew & Di Bartola, 2007).

Urólitos no trato urinário superior encontram-se presentes em 15% a 29% dos gatos com DRC. Azotemia e hiperfosfatemia são achados frequentes em gatos que apresentam

cálculo (s) no(s) ureter(es), em que foi demonstrado que 76% dos animais com cálculo ureteral unilateral são azotêmicos e destes, 56% apresentam o rim contra lateral atrofiado sugerindo que a doença renal pré-existente é comum em gatos com urolitíase. Após tratamento, a creatinina no soro permanece elevada em cerca de metade dos gatos sendo inconclusivo se a urolitíase é a causa ou a consequência da DRC (Reynolds & Lefebvre, 2013).

### **1.3 Patofisiologia**

Na DRC a função renal diminui progressivamente ao longo de meses ou anos e este declínio ocorre normalmente associado a uma perda progressiva no número de nefrônios funcionais. Presume-se que de uma forma inicial a redução da função renal seja uma consequência de uma lesão inicial que estimula mecanismos de reparação que podem ser mal direcionados prejudicando a função dos nefrônios e sendo deletérios para a sua sobrevivência. A lesão inicial pode ser glomerular ou tubular. A doença glomerular pode ser iniciada por inflamação, disfunção podocitária primária, lesão vascular ou uma combinação destes fatores. Alternativamente, a lesão pode iniciar-se nos túbulos ou interstício tubular: lesões tóxicas, inflamatórias e isquêmicas lesionam as células e estruturas tubulares ao ponto destas não serem capazes de regenerar. Independentemente do local onde tem início a lesão renal, se persistir, e mesmo com a eliminação da afeção primária, os rins vão gradualmente autodestruir-se através de uma via final comum que envolve os processos de nefrite intersticial e fibrose. A progressão da DRC ocorre, pelo menos em parte como resultado consequente dos processos adaptativos que mitigam o declínio da função renal. Desta forma, as respostas renais adaptativas que ocorrem até à perda de nefrônios enquanto vantajosas a curto prazo, pois ajudam a manter a função renal total, são prejudiciais quando consideradas a longo termo, pois levam à perda adicional de nefrônios e a um declínio progressivo da função renal (Polzin, 2011). Assim quando os mecanismos de compensação se tornam insuficientes, funcionam como uma via comum (Figura 1) de desenvolvimento para a esclerose glomerular e para a doença terminal (Rand, 2006). Para esta via final comum que leva à progressão da DRC existe um modelo proposto que envolve 5 etapas sequenciais (Tabela 1).

Após a lesão, a taxa de filtração glomerular (TFG) do nefrônio individual aumenta proporcionalmente com o número de nefrônios perdidos e o resultado é uma redução acentuada da resistência arteríolar glomerular e uma vasodilatação da arteríola aferente. Com a redução da massa renal, os nefrônios remanescentes perdem a capacidade de autorregulação e a pressão arterial (PA) sistêmica é transmitida ao glomérulo. A vasodilatação da arteríola aferente resulta em (1) hipertensão intraglomerular consequência

do aumento da transmissão da PA sistêmica para o glomérulo, (2) hiperperusão glomerular resultante de um marcado aumento do fluxo plasmático renal e (3) hiperfiltração glomerular devido ao aumento do filtrado glomerular. Estes aumentos na pressão, fluxo e filtração estão sujeitos a serem exacerbados devido a elevações na pressão arterial sistêmica. Hipertensão intraglomerular com conseqüente hiperfiltração glomerular ocorrem para manter a TFG na tentativa de compensar os nefrônios perdidos ao longo da doença (Polzin, 2011).

A hipertrofia glomerular e hipertensão intraglomerular promovem a lesão celular e os transtornos funcionais e estruturais dos glomérulos associados com a progressão da doença. Existem evidências de que (1) um fator importante na acumulação de hialina dentro da parede capilar glomerular é a lesão da célula epitelial, (2) disfunções mesangiais resultam na acumulação de matriz e na formação de microaneurismas e (3) a lesão de células endoteliais resulta em trombose (Polzin, 2011).

Hipertensão glomerular e hiperperusão mostram-se associadas a um aumento do volume e da área de superfície dos capilares glomerulares. Como o volume glomerular aumenta a superfície de filtração expande e hipertrofia mas estas alterações não são acompanhadas por hiperplasia dos podócitos e o resultado da redução da densidade destas células contribui para a lesão glomerular e proteinúria que acompanha a redução da massa renal. Os podócitos contribuem de forma importante para a integridade da barreira de filtração glomerular através de uma complexa série de processos interdigitantes, localizados entre podócitos adjacentes, ligados por estruturas chamadas de diafragma de fenda que fazem parte de um pequeno sistema de poros de filtração que é um componente importante de resistência à filtração da água e limites de tráfico de macromoléculas, incluindo a albumina, através da parede capilar. Como a expansão de superfície de filtração excede a capacidade de hiperplasia e hipertrofia dos podócitos para manter a integridade de todos os processos interdigitantes ocorre perda focal e desnudação das células epiteliais que leva a aumentos locais no fluxo de ultrafiltrado e aumento da convecção de albumina. A proteinúria ocorre assim em nefrônios com podócitos lesionados e representa um dos primeiros sinais de lesão hemodinâmica renal. As conseqüências da perda de integridade estrutural do podócito passam pela perda de condutividade hidráulica glomerular, proteinúria e em última análise esclerose glomerular segmentar e focal (Polzin, 2011).

Neste ciclo vicioso, o Sistema Renina- Angiotensina- Aldosterona (SRAA) possui um papel fundamental. A angiotensina II (AGII) local aumenta a pressão intraglomerular (por aumentar seletivamente a vasoconstrição das arteríolas eferentes) e proteinúria, estimula a liberação local de citocinas e ativa vias inflamatórias, agravando a hipertrofia glomerular e esclerose, a inflamação tubulointersticial e fibrose. Além disso, a AGII aumenta o tônus do sistema nervoso simpático, reduz a seletividade glomerular ao tamanho, provoca

ultrafiltração proteica e aumenta o cálcio intracelular nos podócitos, alterando a função destas células. Como fator de crescimento renal, a AGII estimula a proliferação celular e hipertrofia tendo propriedades pró-inflamatórias e pró-fibróticas significativas. A aldosterona por sua vez aumenta a resistência vascular renal e a pressão capilar glomerular e pode complementar a atividade prejudicial da AGII. Adicionalmente, existem ainda outros mecanismos pelos quais a aldosterona pode mediar fibrose e uma resposta inflamatória, e estão incluídos o aumento de expressão de moléculas pró-inflamatórias, estimulação da síntese de TGF-  $\beta$ 1, produção de espécies reativas de  $O_2$ , sobre regulação dos recetores de AGII, entre outros (Polzin, 2011; Syme, 2011).

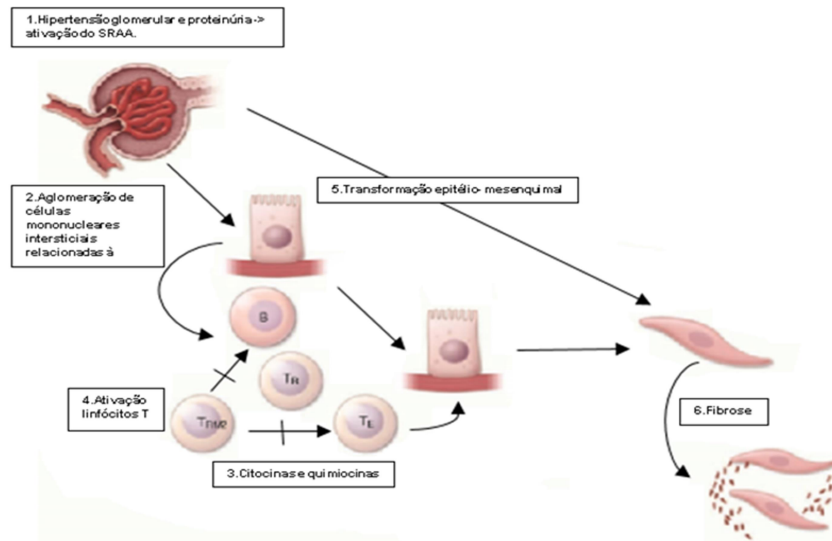


Figura 1. Mecanismos de progressão da DRC. Adaptado de Harris & Neilson, 2013.

A Figura 1 resume os mecanismos fisiopatológicos gerais de progressão renal que se encontram descritos na Figura 2.

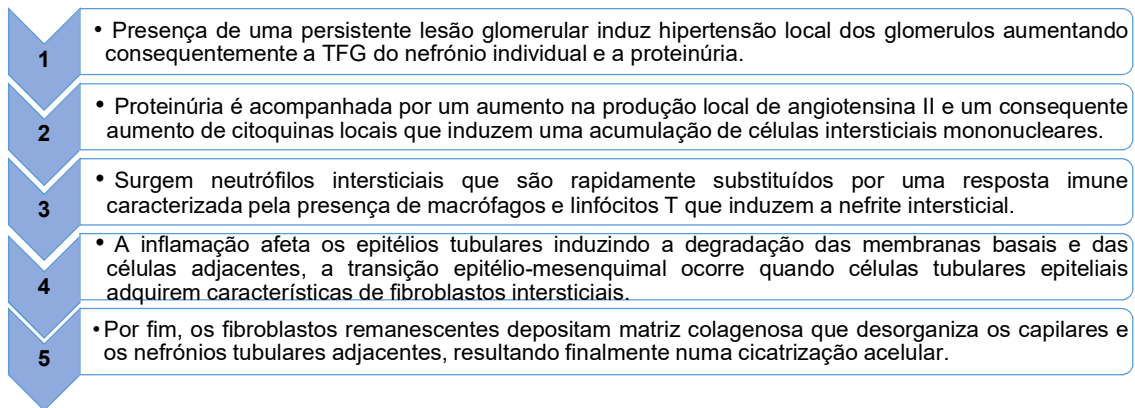


Figura 2. Etapas na progressão renal. Adaptado de Harris & Neilson, 2013.

A fisiopatologia da DRC pode ser considerada de natureza orgânica ou de natureza sistêmica. A nível renal para além da perda de nefrônios funcionais outra alteração muito importante é a diminuição da TFG. Esta alteração tem como consequência a acumulação de metabolitos tóxicos, no organismo, que normalmente são eliminados através da excreção renal e que são identificados através do aumento das suas concentrações no plasma. Estão entre estas substâncias: aminoácidos, péptidos, amónia, amins alifáticas e aromáticas, creatinina, gastrina, renina, ureia, ácido úrico, glucagão, hormona de crescimento e outros, que quando presentes em elevadas concentrações no plasma têm um papel tóxico e são responsáveis pelos sintomas que caracterizam a síndrome urémica e que integram distúrbios gastro- intestinais (GI) e neurológicos, acidose metabólica, desequilíbrios hídricos e eletrolíticos, anemia, intolerância a carboidratos (CH), osteodistrofia e imunodeficiência (Grauer, 2009).

Os rins têm ainda uma função endócrina e desta forma também estão presentes na DRC distúrbios hormonais. A diminuição na produção de eritropoietina leva ao desenvolvimento de anemia não regenerativa, o aumento na concentração de gastrina provoca gastrite e a diminuição do calcitriol e do metabolismo associado com o aumento na concentração da paratormona (PTH) leva ao desenvolvimento de hiperparatireoidismo (Couto & Nelson, 1998; Grauer, 2009).

#### **1.4 Patofisiologia das alterações sistêmicas secundárias**

A DRC traz variadas consequências metabólicas que precisam ser levadas em consideração no atendimento dos gatos afetados. O ajuste multiorgânico que ocorre é progressivo, e em parte cumpre a função de um ajuste homeostático para a continuidade da vida. Cabe ao Médico Veterinário reconhecer o tipo e intensidade destas alterações, assim como suas manifestações clínicas, para organizar medidas clínicas apropriadas, quando necessárias.

##### **1.4.1 Hipertensão Sistêmica**

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) quer nos cães e nos gatos assim como no Homem pode ser classificada como primária ou essencial, ou secundária a outro processo. Nos gatos tem sido associada mais frequentemente secundária a outras doenças (Grauer & Atkins, 2007) (DRC, hipertireoidismo, hiperaldosteronismo, diabetes mellitus (DM), feocromocitoma, obesidade, acromegália, hemorragia intracraniana, traumatismo do sistema nervoso central (SNC) (Ford & Mazzaferro, 2006), ao contrário do que ocorre no Homem no qual é mais frequente a hipertensão primária (Grauer & Atkins, 2007).

O rim é um órgão que possui uma capacidade bem desenvolvida para regular a sua própria pressão arterial através do processo de auto regulação. Este mecanismo mantém o fluxo sanguíneo renal e a TFG ao longo de uma gama de pressões sanguíneas, contudo, a hipertensão pode alterar este mecanismo levando a uma hipertensão glomerular e ao desenvolvimento de esclerose glomerular renal. A hipertensão glomerular pode causar danos na natureza da permeabilidade seletiva da barreira de filtração glomerular e consequentemente aumentar a transferência de proteína a partir dos capilares glomerulares ao filtrado que entram no túbulo proximal. Evidências de estudos experimentais sugerem que o aumento da absorção de proteínas pelas células tubulares proximais podem estimular a produção de mediadores inflamatórios e citocinas, exacerbando a nefrite intersticial e que contribuem para a doença renal progressiva (Jepson, 2011). A capacidade do rim para executar com sucesso o processo de auto regulação é afetado adversamente pela presença de DRC pré-existente. Em gatos a hipertensão arterial sistêmica e comumente associada a DRC. (Reynolds e Lefebvre, 2013). Contudo a relação entre HAS e a função renal ainda não está totalmente clarificada e deste modo não é possível determinar se a presença de hipertensão inicia a lesão renal ou se a HAS ocorre como consequência da função renal reduzida. Segundo Jepson (2011) 20-65% dos gatos com DRC têm evidências de HAS mas muitos apresentam valores de pressão arterial normais aquando do diagnóstico de doença renal em que muitas vezes não chegam a desenvolver hipertensão. Contudo a gravidade da azotemia parece não estar relacionado com a presença de hipertensão. Os mecanismos de desenvolvimento da hipertensão secundária a doença renal são complexos e de origem multifatorial mas tradicionalmente tem sido atribuído ao comprometimento da excreção de sódio que conduz a um excesso de volume intravascular, rompimento da relação pressão-natriurese e ativação excessiva do SRAA. Outros fatores associados quer em estudos de pacientes experimentais quer em humanos incluem estimulação do sistema nervoso simpático (SNS), mudança estrutural das artérias, disfunção endotelial, redução da biodisponibilidade do vasodilatador óxido nítrico e aumento do vasodilatador endotelina, stresse oxidativo e aumento de espécies reativas de oxigênio (Jepson, 2011; Reynolds e Lefebvre, 2013).

As consequências da hipertensão arterial sistêmica geralmente estão dependentes da magnitude e duração das elevações da pressão arterial e podem manifestar-se através de lesões em órgãos alvo (LOA) (Tabela 1).

Tabela 1: Possíveis manifestações clínicas de lesões em órgãos alvo em pacientes com HAS.

Órgãos Alvo	Manifestação clínica da lesão
<b>Olhos</b>	Retinopatia hipertensiva / coroidopatia Início agudo de cegueira Descolamento focal de retina bolhosa Descolamento da retina Hemorragias da retina Hemorragia vítrea / hifema Tortuosidade dos vasos da retina Papiloedema Glaucoma secundário
<b>Rins</b>	Desenvolvimento ou a progressão da doença renal Desenvolvimento ou progressão de azotemia Declínio na taxa de filtração glomerular Microalbuminúria Proteinúria
<b>Sistema Nervoso Central</b>	Deprimido / atividade mental alterada Convulsões Sinais vestibulares / inclinação da cabeça / nistagmos Letargia Alteração de comportamento Défices neurológicos focais
<b>Sistema Cardiovascular</b>	Hipertrofia ventricular esquerda Ritmo de galope / arritmia Sopro sistólico Epistaxis

#### 1.4.2 Proteinúria

A proteinúria tem-se como um forte e independente fator de risco na progressão para a fase final da DRC no Homem e mesmo não estando totalmente esclarecido tem sido relacionada com a doença renal também nos cães e nos gatos. Não é claro se a proteinúria em si contribui para a progressão da lesão renal ou se é apenas um marcador do processo que conduz a progressão da doença (Polzin, 2011).

As proteínas de pequena dimensão, como por exemplo a albumina, são filtradas nos glomérulos e reabsorvidas num processo de endocitose mediado por recetores nas células do túbulo proximal e a disfunção destes dois processos resulta em proteinúria que por sua vez pode promover a progressão da lesão renal de várias formas. A proteinúria acelera a progressão da DRC por indução da expressão das quimiocinas tubulares e através da ativação do complemento que por sua vez induz a inflamação e a fibrogénese. A proteinúria encontra-se associada à fibrose intersticial e com a hipertrofia glomerular podendo desta forma ser utilizado como um marcador de disfunção tubular associado à fibrose tubulo-intersticial (Reynolds & Lefebvre, 2013).

A origem da proteinúria deve ser identificada. Esta poderá decorrer de processos fisiológicos ou de estados patológicos. A proteinúria fisiológica é caracterizada por ser frequentemente transitória e diminui quando a causa subjacente é corrigida, pode ser decorrente de condições como exercício extenuante, convulsões, febre, exposição ao calor ou ao frio extremo ou stresse. A proteinúria patológica pode ser causada por alterações

urinárias ou não urinárias (Grauer, 2001). No caso de alterações não urinárias estarem na causa da proteinúria esta é designada por Pré-renal e normalmente ocorre devido ao excesso de produção de proteínas de baixo peso molecular que são filtradas pelos glomérulos e devido à sobrecarga do mecanismo de reabsorção tubular o resultado é a excreção de proteína pela urina. Exemplos incluem a produção de imunoglobulinas de cadeias leves (proteínas Bence Jones) por células plasmáticas neoplásicas, e libertação de mioglobina e hemoglobina dos eritrócitos danificados que excede a capacidade de ligação da haptoglobina (Grauer, 2001; Reynolds & Lefebvre 2013).

A proteinúria patológica urinária pode surgir a partir de fonte renal ou não renal. A proteinúria não renal ocorre quando a proteína é adicionada à urina posteriormente à sua formação no rim (Syme et al., 2006) e é mais frequentemente associada a inflamação do trato urinário (TU) inferior ou hemorragia. As alterações no sedimento urinário geralmente refletem a causa subjacente (por exemplo, urolitíase, neoplasia, trauma ou cistite bacteriana) (Grauer, 2001). A magnitude da proteinúria pós renal pode ser variável. Em pacientes com doença do TU inferior a proteinúria não deve ser rejeitada por ser de origem pós-renal mas sim deve ser novamente mensurada após resolução do problema de forma a garantir que não ocorre nenhum problema concorrente causador de proteinúria renal. A proteinúria renal caracteriza-se pela sua persistência e é geralmente causada por doença glomerular ou, num menor grau, por lesão tubular (Grauer, 2001). De uma forma geral as doenças glomerulares podem ser dadas em glomerulonefrite, amiloidose e glomerulopatias hereditárias. A glomerulonefrite membranosa proliferativa foi classificada como causa rara para doença renal nesta espécie. A amiloidose tem sido relatada mas mais comumente na raça Abissínio, contudo a deposição de substância amilóide em gatos pode ocorrer apenas no interior da medula renal, em consequência os pacientes muitas vezes não apresentam uma proteinúria significativa. Glomerulopatias hereditárias específicas, resultam em anomalia na membrana basal glomerular ou no diafragma de fenda mas não há registos de documentação até à data em gatos. A quantidade de proteína que atravessa a barreira de filtração glomerular depende não apenas da integridade estrutural da barreira mas também da pressão hidrostática que lhe é aplicada. Quando esta pressão aumenta (hipertensão glomerular) a quantidade de proteína que passa para o filtrado glomerular pode aumentar. A hipertensão glomerular pode resultar, como referido anteriormente, de hipertensão sistémica se os mecanismos auto-reguladores para manter a pressão capilar glomerular normal são superados, ou impedidos como no caso da doença renal pré-existente. Alternativamente, na configuração do comprometimento renal, em que o número de nefrónios funcionais é severamente diminuído, o nefrónio individual remanescente vai filtrar cada vez um maior volume de plasma devido ao aumento da pressão, este processo, de hiperfiltração

glomerular atua de forma a preservar a TFG global. A hiperfiltração glomerular tem se como um mecanismo mal adaptado que é benéfico a curto prazo para manter a TGF mas por um período mais longo resulta na perda de nefrônios e pode contribuir para a progressão intrínseca da DRC (Syme et al., 2006).

Em gatos a gravidade da proteinúria tem um significado prognóstico em termos de tempo de sobrevivência. Quanto ao tratamento o *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) e a IRIS recomendam a intervenção terapêutica quando o rácio proteína creatinina urinários (RPCU)  $\geq 0,4$  em gatos azotêmicos com DRC. A concentração de creatinina plasmática e HAS são positivamente correlacionados com o RPCU (Reynolds & Lefebvre, 2013).

### 1.4.3 Anemia

Anemia é definida como uma deficiência na massa de eritrócitos e hemoglobina que resulta na reduzida entrega de oxigénio ( $O_2$ ) para todos órgãos com um declínio subsequente do metabolismo celular (Chalhous et al, 2011). Na anemia secundária a DRC a gravidade e evolução relacionam-se com o estadiamento da doença, agravando-se à medida que a doença progride (Polzin et al, 2005).

Na DRC a anemia é multifatorial (Tabela 2) (Chalhous et al, 2011) mas após provas experimentais e clínicas destaca-se como principal causa de anemia no Homem e em animais a hipoplasia dos precursores eritróides da medula óssea, secundária à deficiente produção renal de eritropoietina (Polzin et al, 2005). Para além da eritropoietina inadequada a uremia resultante da progressão da doença pode diminuir a sobrevivência dos eritrócitos.

Tabela 2: Potenciais causas de anemia na DRC.

<b>Diminuição da Eritropoiese</b>	Falta de eritropoietina Citoquinas inflamatórias Deficiência em ferro absoluta Toxinas urémicas Hiperparatireoidismo IECA, antagonistas dos recetores de angiotensina.
<b>Diminuição na sobrevivência eritrócitos</b>	Toxinas urémicas Hemólise Remoção prematura pelas células reticuloendoteliais
<b>Aumento da perda de eritrócitos</b>	Úlceras GI Trombocitopenia Colheita de sangue

A eritropoiese é controlada pela produção de fator de crescimento hematopoiético, eritropoietina em resposta a anemia. A produção de eritropoietina é levada a cabo principalmente nas células intersticiais peritubulares do córtex renal e na medula externa do rim e produzidas em menor quantidade pelo fígado, cérebro, útero, células endoteliais periféricas, músculos e células produtoras de insulina. Com a progressão da doença renal

existem menos células produtoras de eritropoietina nos rins. O principal estímulo para a produção de eritropoietina é a hipoxia renal que, quando presente, inibe a degradação da subunidade  $\alpha$  do fator induzido por hipoxia 1 (HIF-1 $\alpha$ ) e desta forma o HIF-1 $\alpha$  torna-se livre para se ligar aos elementos de resposta em genes alvo (Figura 3). Estes elementos de resposta são responsáveis pelo controlo transcricional do gene da eritropoietina nos rins, deste modo, a ligação de HIF-1 $\alpha$  estimula o aumento na produção renal de eritropoietina. A taxa de produção de eritropoietina é inversamente proporcional à capacidade de transporte de O<sub>2</sub> pelo sangue. O principal local de ação de eritropoietina é a medula óssea onde se liga ao seu recetor expresso na superfície das células progenitoras de eritrócitos e leva a um aumento de eritropoiese. A eritropoiese tem a sua maior influência sobre as células formadoras de colónia unidade da eritrocitária (CFU-E) pois estas células possuem o maior número de recetores de eritropoietina (Chalhous et al, 2011).

Existem evidências contraditórias quanto ao fato de a anemia representar um fator de prognóstico de sobrevivência em gatos com DRC mas é certo que a anemia crônica afeta negativamente o gato de várias formas, e que leva a uma diminuição geral na qualidade de vida. É portanto importante reconhecer e diagnosticar a anemia da Doença Renal e eliminar outras causas de anemia, para que um tratamento apropriado possa ser implementado (Reynolds & Lefebvre, 2013).

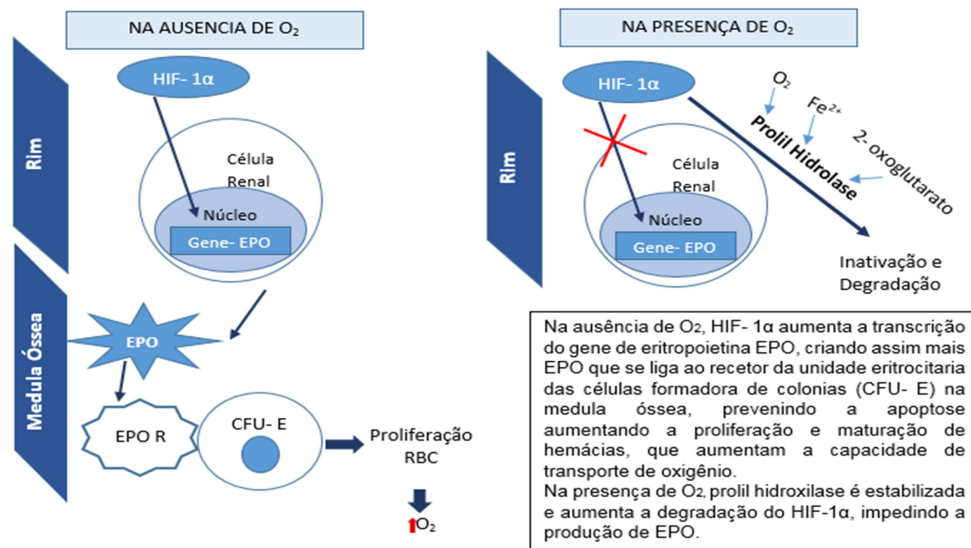


Figura 3. Mecanismo de progressão da anemia na DRC.

#### 1.4.4 Hiperparatiroidismo Renal Secundário

##### 1.4.4.1 Regulação normal dos níveis séricos de cálcio e fósforo

Manter o equilíbrio delicado entre os níveis de cálcio e fósforo é uma função-chave dos rins. Assim em animais com rins saudáveis os níveis séricos destes dois íons são

mantidos normais através da interação da PTH com o  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (calcitriol), que é o metabolito ativo da vitamina  $\text{D}_3$ . A função básica da PTH é manter a homeostase do cálcio, agindo diretamente nos ossos e nos rins e indiretamente no intestino, devido aos efeitos que exerce na síntese do calcitriol, para aumentar o cálcio sérico (Figura 4). Em indivíduos saudáveis, o aumento dos níveis de PTH em resposta à hipocalcemia restaura efetivamente os níveis séricos de cálcio e mantém os níveis séricos do fósforo (Harris & Neilson, 2013).

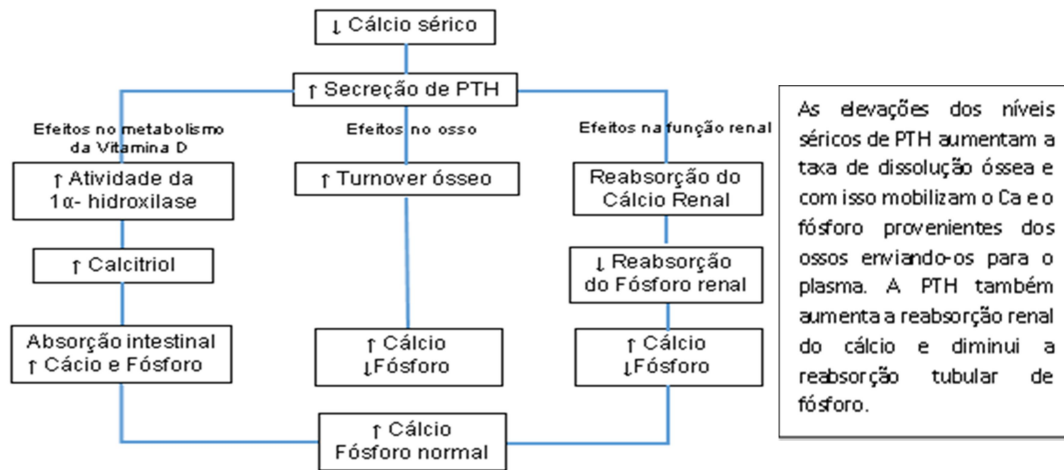


Figura 4: Relação entre o metabolismo do cálcio e do fósforo- resposta homeostática normal à diminuição do cálcio sérico

Embora a vitamina D seja em si inativa, é metabolizada na sua forma ativa, o calcitriol, que tem inúmeras funções importantes, sendo a que se destaca exercida no intestino delgado onde regula a absorção intestinal de Ca e em menor grau a do fósforo. Por outro lado também é um supressor direto da síntese de PTH. A enzima  $1\alpha$ - hidroxilase transforma a  $25(\text{OH})$ - Vitamina  $\text{D}_3$  em calcitriol no rim. O aumento da secreção da PTH em resposta aos níveis baixos de cálcio aumenta a atividade da  $1\alpha$ - hidroxilase no rim, aumentando assim os níveis séricos do calcitriol (Figura 5). A elevação do cálcio e do calcitriol séricos que resulta inibe a glândula paratireoide, resultando numa diminuição da PTH (Harris & Neilson, 2013).

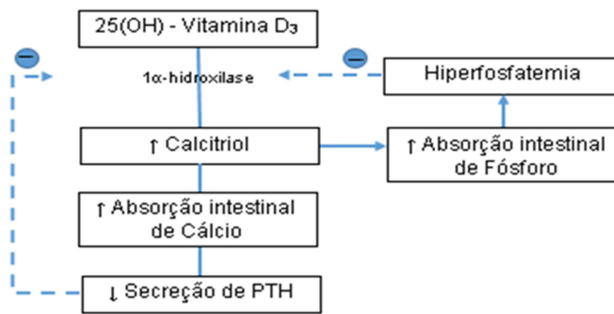


Figura 5: Regulação normal da síntese do calcitriol através do cálcio, fósforo e PTH.

#### 1.4.4.2 DRC acompanhada pela regulação anormal do fósforo

A quantidade de fósforo excretada pelos rins é determinada através do equilíbrio entre dois processos: hiper-filtração e reabsorção. À medida que a função renal e a taxa de filtração entram em declínio, a regulação do fósforo é mantida por uma queda compensadora da taxa de reabsorção tubular renal de fósforo mediado em parte pela PTH. Esta adaptação serve para manter normais os níveis séricos de fósforo até a TFG cair abaixo dos 20%, neste ponto, a elevação do nível sérico de PTH não consegue aumentar mais a excreção de fósforo, estabelecendo-se a hiperfosfatemia. Esta perturba a interação metabólica entre o cálcio, PTH e a vitamina D (Figura 6) (Cortadellas, 2009).

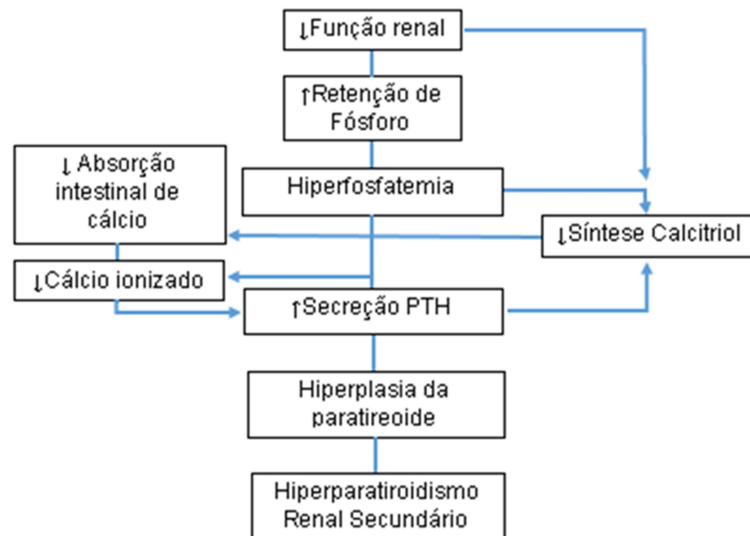


Figura 6: Sucessão de eventos que ocorrem na DRC e no paratiroidismo renal secundário.

À medida que doença renal progride a reduzida massa de tecido renal funcional não possui capacidade para produzir quantidades adequadas de calcitriol. A retenção de fósforo limita ainda mais a produção de calcitriol pelo fato de inibir a  $1\alpha$ -hidroxilase, que transforma a  $25(\text{OH})$ -vitamina  $\text{D}_3$  em calcitriol ativo (Cortadellas, 2009). Em consequência com o avançar da doença renal, a reabsorção intestinal de cálcio diminui assim como os níveis séricos deste ião (Polzin, 2010). Estes acontecimentos levam a um aumento permanente da secreção de PTH e consequente hiperplasia da glândula paratiróide com o desenvolvimento de hiperparatiroidismo renal secundário (RHPTH). Desta forma o RHPTH é uma complicação de causa multifatorial que se desenvolve em resposta à retenção de fósforo, hiperfosfatemia, baixas concentrações de calcitriol, diminuição da concentração de cálcio ionizado no sangue e resistência esquelética à ação calcêmica da PTH (Figura 6). Estudos recentes sugerem ainda que a presença do fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF-23) está também envolvida na origem da RHPTH. Segundo Reynolds & Lefebvre

(2013) este fator encontra-se fortemente relacionado com a concentração de creatinina plasmática e com PTH, considerando-se que existe uma relação inversa entre FGF-23 e a TFG.

Estudos mostram que a presença de hiperfosfatemia e o aumento da concentração da PTH no plasma são observadas em 13-100% e 47-100%, respectivamente, dos gatos com DRC (Reynolds & Lefebvre). As evidências mostram que desde os estádios iniciais da DRC é possível que haja retenção de fósforo e que o RHPTH pode desenvolver-se em gatos com níveis de fósforo dentro dos intervalos normais (Cortadellas, 2009). Contudo a RHPTH agrava com a azotemia pelo que é particularmente comum nos estádios III e IV da DRC (Reynolds & Lefebvre, 2013).

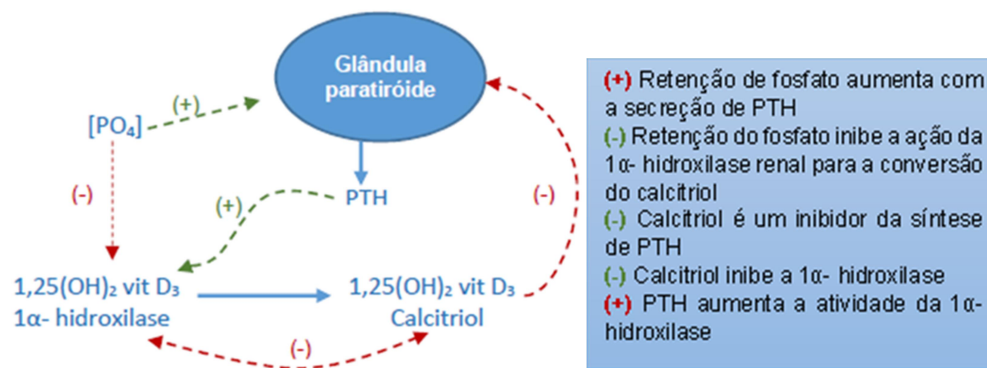


Figura 7: Patofisiologia do hiperparatireoidismo renal secundário.

As manifestações clínicas que advêm do hiperparatireoidismo renal secundário incluem aumento da incidência de infecções devido a diminuição da imunidade do doente, letargia, fraqueza e anorexia (Polzin, 2010). Ao exame clínico dos gatos é importante ter em conta que poderá ser possível a identificação de um aumento das glândulas paratiróides, identificado através da palpação, uma vez que estes podem apresentar um nódulo tiroideo, na zona cervical (Polzin, 2010).

#### 1.4.5 Hipocalemia

A hipocalemia é um achado relativamente comum em gatos com DRC, apresentando uma prevalência que varia de 18-30% e com maior significado nas fases II e III da doença renal. Os gatos com hipocalemia severa são 3,5 vezes mais predispostos a ter DRC, esta por sua vez é também a causa mais comum de hipocalemia na espécie e pode resultar de várias formas (Tabela 3). A hipocalemia pode ainda ocorrer em gatos que apresentem lesão renal e que são alimentados com dieta rica em proteínas. A depleção de potássio, pode induzir a acidose metabólica, disfunção renal (nefropatia hipocalemica), fraqueza muscular e arritmia cardíaca. Assim a DRC pode conduzir a depleção de potássio,

o que, por sua vez, contribui para a progressão da doença renal e agravamento da condição clínica. Por outro lado, hipercalemia é algo rara em gatos com DRC (prevalência de 5,8%), exceto no estágio final em que os animais estão oligúricos (Reynolds & Lefebvre, 2013).

Tabela 3. Potenciais causas de hipocalemia em gatos com DRC.

<b>Aumento da perda de potássio</b>	-Hiperaldosteronismo; -Nefropatia hipocalémica induzida por dieta; -Acidose tubular renal; - Reabsorção renal diminuída de potássio.
<b>Transporte de potássio do fluido extracelular para intracelular</b>	-Hipotermia.
<b>Diminuição da ingestão de potássio</b>	- Anorexia.

#### 1.4.6 Acidose Metabólica

Em gatos com DRC, a acidose metabólica é uma condição comum, com uma prevalência de 22-88% dependendo da gravidade da DRC (Reynolds & Lefebvre, 2013), surgindo principalmente no estadiamento IV e é uma complicação associada à progressão da doença (Cordetellas, 2009b; Reynolds & Lefebvre, 2013).

Os rins apresentam um papel decisivo na eliminação do excedente ácido presente no organismo. O metabolismo ácido-base é mantido através da eliminação pulmonar de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ), que se reflete na pressão de dióxido de carbono ( $\text{PCO}_2$ ) parcial e pela excreção renal de ácidos não voláteis, que se refletem na concentração plasmática de bicarbonato. A concentração de íons hidrogênio ( $\text{H}^+$ ) no líquido extracelular, uma condicionante do pH corporal, é determinada através da relação entre a  $\text{PCO}_2$  e a concentração de bicarbonato. Para que se desenvolva acidose metabólica um ou mais os seguintes processos terão que ocorrer: (1) aumento na produção de ácidos não voláteis, que podem ser derivados da ingestão elevada de proteínas e no caso de hipermetabolismo, (2) aumento da perda de bicarbonato, através de perdas intestinais ou derivações urinárias, e (3) através da redução da excreção renal de ácidos, por diminuição da produção de amônia, através de bicarbonaturia por lesão tubular proximal e diminuição da excreção de  $\text{H}^+$  por lesão tubular distal (Reynolds & Lefebvre, 2013). O consumo de bicarbonato e a retenção de cloro provocam uma acidose hiperclorêmica (gap aniônico normal). Quando a retenção de fósforo e ácidos orgânicos (ácido úrico, ácido hipúrico, ácido láctico) é suficiente, produz-se uma acidose com um gap aniônico elevado (Polzin *et al.*, 2005). A acidose metabólica pode resultar de depleção de potássio, mas os gatos hipocalemicos são geralmente capazes de manter o pH do sangue normal e a concentração de bicarbonato. A hipocloremia pode resultar da perda de cloreto através do trato gastrointestinal, devido a hiperacidez gástrica ou vômitos.

Caraterizando-se como um fenômeno essencialmente pró-inflamatório, promove muitos efeitos clínicos adversos no paciente renal, incluindo: aumento do catabolismo proteico muscular; agravamento do hiperparatireoidismo renal secundário; redução da reserva respiratória e exaustão dos sistemas de tamponamento corporal, acarretando maior severidade de intercorrências agudas; inflamação sistêmica, letargia, fraqueza, anorexia e vômitos.

#### **1.4.7 Síndrome Urémica**

A uremia é uma síndrome clínica que resulta da perda de função renal quando a integridade estrutural e funcional de ambos os rins foram comprometidas, ocorrendo nos estadios avançados, III e IV, da DRC (Chew et al., 2011). Com as funções glomerular, tubular e endócrina, dos rins prejudicadas ocorre a retenção de metabolitos tóxicos, variações no volume e composição dos fluidos corporais e excesso ou deficiência de várias hormonas (Ross, 2011).

Como já referido anteriormente a principal função dos rins é manter o equilíbrio hídrico e eletrolítico do corpo. Com o surgimento da doença renal ocorre uma diminuição na TFG, contudo a necessidade de excreção de água e eletrólitos mantem-se a mesma, ocorrendo uma sobrecarga compensatória nos nefrônios remanescentes. Embora os rins mantenham uma notável capacidade de manter água e eletrólitos em equilíbrio, estes mecanismos compensatórios falham quando a doença renal progride para os estadios finais (Figura 8). Manifestações na falha destes mecanismos incluem edema, hipertensão, hiponatremia, hipercalemia, azotemia, hiperfosfatemia e acidose metabólica. A ureia e a creatinina são exemplos de solutos orgânicos que o rim tem como função excretar, contudo existem muitos outros (Polzin, 2010). Os sinais clínicos que acompanham a uremia são extensos e por vezes inespecíficos. A poliúria e a polidipsia são os sinais clínicos mais prováveis para pronta consideração da DRC, contudo os sinais clínicos mais frequentemente ligados a esta síndrome estão relacionados com o trato GI e incluem anorexia, náuseas, vômitos, alterações orais e estomatite, necrose das margens da língua, halitose, diarreia, melena e hematoquezia. Outros achados clínicos podem incluir perda de peso, perda de massa muscular, hipotermia, letargia, fraqueza, tremores musculares, pericardite urêmica, hipertensão, encefalopatia hipertensiva ou urêmica e osteodistrofia renal (Reynolds & Lefebvre, 2013).

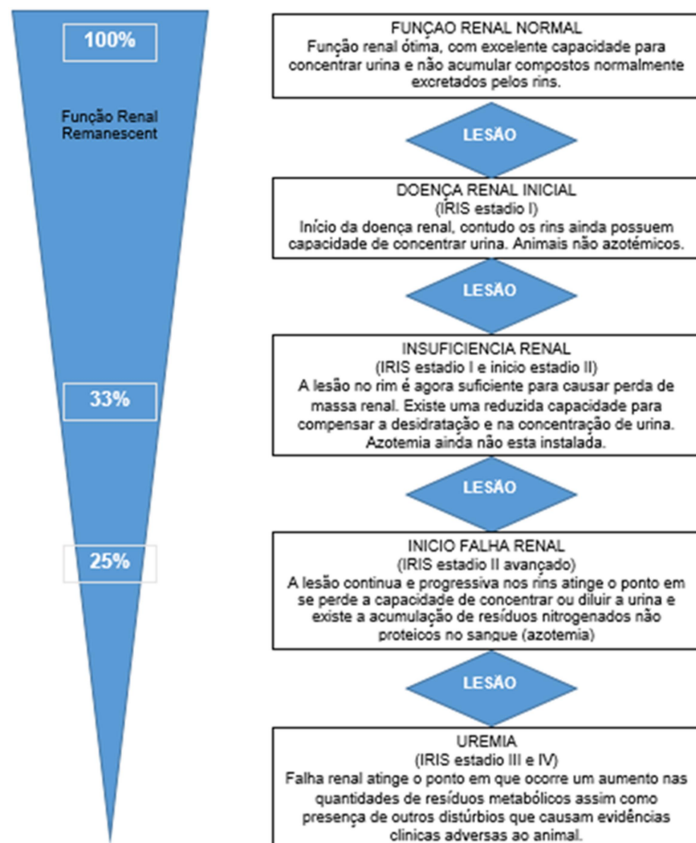


Figura 8. Progressão da doença desde função renal normal até uremia avançada (adaptado de IRIS, 2016).

### 1.5 DIAGNÓSTICO DE DRC

Os exames de saúde de rotina em gatos com idade avançada são bastante importantes para a detecção precoce de doenças crônicas. Estes devem de incluir medição da PAS, exame físico completo, avaliação nutricional, exames de sangue e urina completos e são recomendados anualmente em gatos sénioreis saudáveis ( $\geq 10$  anos) ou a cada 6 meses em gatos geriátricos saudáveis ( $\geq 15$  anos) (Pittari et al., 2009).

No caso da DRC, as taxas de sobrevivência dos gatos encontram-se significativamente correlacionadas com azotemia e proteinúria. Quando diagnosticados precocemente no curso da doença tendem a viver durante mais tempo, do que aqueles que são diagnosticados com azotemia mais grave, pois uma intervenção terapêutica atempada pode prevenir ou retardar a progressão da doença e as suas complicações associadas (Nabity, 2010). Contudo o diagnóstico precoce continua a ser um desafio na prática clínica uma vez que é necessário que dois terços da massa renal funcional esteja afetada antes dos rins perderem a sua capacidade de concentrar urina e mais de três quartos da massa renal funcional tem de estar afetada para que se desenvolva azotemia (Paepe & Daminet, 2013). A lesão renal é definida com base na detecção macroscópica ou microscópica da patologia renal através de

visualização direta, por biópsia ou através da determinação de marcadores de lesão renal (Tabela 4) normalmente avaliados através de análises sanguíneas, de urina e estudos imagiológicos (Polzin, 2011).

Tabela 4. Marcadores de lesão renal.

BIOQUIMICOS	URINARIOS	IMAGIOLÓGICOS
Elevação da creatinina	Densidade urinaria baixa	Dimensões
Elevação do BUN	Proteinúria	Densidade
Hiperfosfatemia	Cilindrúria	Forma
Hipercalemia ou hipocalemia	Hematúria	Número
Acidose metabólica	Alteração de pH	Localização
Hipoalbuminemia	Glicosúria	Mineralização

Para obter um correto diagnóstico este deve ser baseado na demonstração de uma função renal excretora persistentemente diminuída (Barber, 2004) combinado com uma história clínica compatível com achados do exame físico e clínico-patológico (Ware, 2006). Assim é bastante importante para triagem da DRC a recolha de uma boa história clínica, anamnese e um exame clínico completo (DiBartola, 2010), medição da PAS e o mínimo de exames laboratoriais consiste na medição de creatinina sérica, DU, proteinúria ou (micro) albuminúria. Os parâmetros físicos e laboratoriais devem ser comparados com valores obtidos em avaliações clínicas anteriores com vista a detetar mudanças clinicamente relevantes (Paepe & Daminet, 2013).

### 1.5.1 Exame Clínico

Gatos com DRC são apresentados a consulta em várias fases da doença. Alguns são diagnosticados acidentalmente durante o exame objetivo, outros demonstram leves sinais clínicos, enquanto alguns sofrem de doença crónica terminal com sinais clínicos mais graves. A duração da doença antes da admissão é altamente variável (Paepe & Daminet, 2013). Desta forma, é fundamental realizar uma minuciosa avaliação clínica que inclua anamnese/ história clínica e exame físico do animal (Houston & Radostits, 2000). Dados como a idade, género, espécie, raça, alimentação, vacinações, ambiente e outros aspetos de manejo devem ser registados (Radostits, 2000). É importante perceber qual a quantidade de água ingerida pelo animal diariamente e a frequência e volume de urina, e se o animal apresenta polaquiúria, disúria ou hematúria. A informação sobre o seu início (agudo ou gradual), evolução, resposta a tratamentos anteriores deve também ficar esclarecida (Ford & Mazzaferro, 2006). Os Médicos Veterinários devem ter maior indício de suspeita de DRC em gatos s0eniores ou geriátricos. Contudo, embora a DRC seja mais comum em gatos mais

velhos e com a sobre- representação de algumas raças nalguns estudos, esta é uma doença que pode afetar gatos de todas as idades, raças e gênero sexual (Paepe & Daminet, 2013).

Muitos dos sinais sugestivos de DRC podem estar presentes ao longo dum período de semanas a meses, tornando-se cada vez mais evidentes à medida que a doença progride (Tabela 5).

Tabela 5: Sintomas e sinais clínicos da DRC.

História clínica /Anamnese	Exame Físico
-Raça, gênero sexual, idade	-Desidratação.
-PU/ PD	-Mucosas pálidas.
-Perda de peso	-Mau estado de pelagem
-Diminuição do apetite	-Doença periodontal, gengivite
-Alterações da pelagem	-Ulceração da mucosa oral, estomatite, halitose
-Vômitos	-Palpação renal anormal
-Letargia	-PAS elevada
-Fraqueza/ intolerância ao exercício	-Má condição corporal
-Alterações de comportamento	-Edema
-Cegueira súbita	-Evidências de osteodistrofia
-Fármacos nefrotóxicos	

### 1.5.2 Creatinina Sérica

A concentração de creatinina plasmática é atualmente considerada como o melhor marcador indireto da TFG, sendo utilizado pela IRIS para estadiar a DRC em gatos (Paepe & Daminet, 2013). É produzida através da degradação da creatina e do fosfato de creatina nos músculos esqueléticos, é distribuída na água corporal, filtrada nos glomérulos, não é reabsorvida e a sua concentração plasmática esta inversamente relacionada com a TFG (Finch, 2014). Ainda assim é um indicador insensível para definir o grau e detetar a presença de disfunção renal de forma confiável (Elliott & Brown, 2004), isto porque: (1) para além de ser um marcador da TFG é também um marcador de massa muscular (Finch, 2014) e as concentrações plasmáticas podem depender de indivíduo para indivíduo, tendendo a diminuir com a idade (Elliott & Brown, 2004, Finch, 2013), (2) apenas ocorre aumento da concentração sérica de creatinina quando 75% de tecido renal já se encontra destruído (Elliott & Brown, 2004, Finch, 2013), (3) as concentrações de creatinina podem variar dependendo da amostra recolhida (plasma vs soro) e o método de análise (reação de Jaffé vs enzimática) (Finch, 2013). O ensaio de Jaffé pode sobrestimar baixas concentrações e subestimar altas concentrações de creatinina sérica em gatos. O ensaio enzimático sobrestima apenas ligeiramente a creatinina em gatos e parece ser o método mais utilizado. Embora o ensaio de Jaffé (modificado) esteja gradualmente a ser substituído por ensaios enzimáticos, muitos laboratórios de diagnóstico ainda usam este ensaio para medir concentrações de creatinina sérica. Os intervalos de referência (IR) de creatinina sérica

podem ser bastante diferentes entre laboratórios, o que pode levar a erros de classificação de amostras como normal ou anormal. Dado que os ensaios e os IR diferem muitas vezes entre os laboratórios, os clínicos são incentivados a utilizar de forma consistente um único laboratório para determinar a creatinina sérica (Paepe & Daminet, 2013).

Apesar destas desvantagens, as medições seriadas da creatinina sérica num animal com massa muscular estável e realizadas pelo mesmo laboratório, fornecem informações relevantes sobre as alterações da função renal ao longo do tempo. Além disso, permite realizar o estadiamento da doença renal quando à evolução, que é útil para elaborar a terapêutica mais adequada (Elliott & Brown, 2004). Para que este parâmetro reflita melhor a TFG, a medição da concentração plasmática de creatinina deveria ter em conta a massa muscular, idade e outros fatores não renais que possam influenciar os resultados (Elliott, 2009a).

### **1.5.3 Ureia sérica**

A ureia é a principal forma em que o azoto é eliminado do organismo. Este composto é sintetizado no fígado, através do ciclo da ornitina a partir da amónia que deriva do catabolismo dos aminoácidos (aa), e estes surgem do catabolismo exógeno (digestão de proteínas alimentares) e de proteínas endógenas. A ureia é filtrada nos rins e excretada na urina, sendo a sua concentração plasmática inversamente proporcional à TFG, e sofre uma reabsorção passiva nos túbulos renais, aumentando a sua reabsorção quando ocorre uma diminuição do fluxo da urina tubular em situações de hipovolemia ou diminuição da perfusão renal. Uma vez que a concentração de ureia no sangue não é um bom indicador da TFG, pode haver um aumento da concentração de ureia plasmática sem que haja uma diminuição da TFG. Assim este aumento pode ocorrer com o catabolismo das proteínas, em situações de fome, ou digestão devido a hemorragia GI ou dietas ricas em proteína (Lefebvre, 2011). Por outro lado, a ureia pode apresentar-se diminuída quando os animais estão sujeitos a dietas com baixa proteína, em animais com insuficiência hepática severa, em shunts porto-sistémicos, ou em casos de tratamentos com esteróides anabolizantes. Devido a todas estas razões, existem causas não renais para o aumento e diminuição da ureia, limitando a sua utilização como um indicador da TFG (Couto & Nelson, 1998; DiBartola, 2010; Lefebvre, 2011).

### **1.5.4 Avaliação da Taxa de Filtração Glomerular**

Os testes sanguíneos e urinários utilizados na rotina da prática clínica, ou seja concentração sérica de creatinina, BUN, DU e RPCU, não permitem a deteção precoce de disfunção renal nos pequenos animais. Mais de dois terços da massa renal funcional deve

ser perdida antes dos rins perderem a sua capacidade para concentrar urina e mais de três quartos deve ser perdida antes de um animal se tornar azotêmico (Paepe et al., 2014). A TFG é considerado o melhor indicador geral da função renal e da depuração plasmática e a administração por via intravenosa de um marcador é comumente utilizada para estimar a TFG em gatos (Paepe & Daminet, 2013).

A TFG pode ser medida com base na depuração renal ou plasmática de um marcador de filtração endógeno ou que seja administrado exogenamente. Este marcador independentemente da sua origem deve (1) não estar ligado a proteínas e ser livremente filtrado no glomérulo, (2) não sofrer qualquer metabolismo dentro do corpo, (3) ter a sua eliminação apenas através da via renal ou não ter uma excreção renal negligenciável, (4) não ser tóxico, (5) não afetar a TFG após a sua utilização (Finch, 2014).

A depuração renal é definida como a taxa a que um marcador de filtração é completamente removido pelos rins de um hipotético volume de plasma para fornecer a quantidade de marcador que aparece na urina, por unidade de tempo. A inulina, polímero da frutose, é considerado o marcador de filtração padrão para este método de apuramento. A medição da depuração renal requer a infusão de um marcador a uma taxa constante para atingir a concentração de estado estacionário, assim como a temporização precisa e de recolha de urina completa. Isto requer cateterização urinária e esvaziamento da bexiga. Por conseguinte, estes métodos não são práticos para uso clínico e permanecem em grande parte uma ferramenta de pesquisa (Lefebvre, 2011; Finch, 2014). Métodos de depuração plasmática são mais comumente usados uma vez que envolvem a administração de uma dose em *bolus* do marcador de filtração e recolha de amostras de sangue (Finch, 2014).

✓ Marcadores marcados radioativamente: A depuração plasmática destes marcadores, tais como  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  e o  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ , oferecem a vantagem de permitir a avaliação de cada rim individualmente através da cintigrafia renal bem como a determinação de TFG. A desvantagem dos marcadores marcados radioativamente é a exigência de serviços de medicina nuclear. Vários estudos em gatos têm usado marcadores marcados radioativamente para determinar TFG (Lefebvre, 2011; Finch, 2014).

✓ Creatinina exógena: Creatinina exogenamente administrada tem sido utilizada em gatos como um marcador de filtração. Devido ao maior volume de distribuição em comparação com outros marcadores de filtração, este é um teste de longa duração para se executar. O aumento do tempo de amostragem necessária pode, adicionalmente, resultar numa componente extrapolada muito maior da área sob a concentração de plasma versus curva de tempo do que para outros marcadores, especialmente em pacientes com função renal reduzida, e isto pode conduzir a imprecisões na medição da taxa de filtração glomerular (Lefebvre, 2011; Finch, 2014).

✓ Iohexol: agentes de contraste radiográfico, tal como o iohexol, satisfazem os requisitos de um marcador de filtração. Apesar das preocupações sobre nefropatias induzidas por contraste em pacientes humanos, não foram relatados efeitos adversos em estudos utilizando iohexol em gatos (Lefebvre, 2011; Finch, 2014).

✓ Inulina: TFG tem sido determinada utilizando a depuração plasmática de inulina em gatos. Embora a depuração renal da inulina seja considerada a técnica de medição padrão da TFG, a depuração plasmática da inulina não é recomendado. Num estudo em cães, aproximadamente, 40% de inulin administrado não foram eliminados. Este foi considerado como o resultado da depuração das vias biliares extra-renal. Depuração extra-renal de inulin não foi estudada em gatos (Lefebvre, 2011; Finch, 2014).

Contudo, a avaliação de TFG por métodos depuração plasmática é trabalhoso e demorado, principalmente porque é requerido múltiplas amostras de sangue para uma estimativa precisa de TFG. O necessário recurso a múltiplas amostras de sangue pode ser fatigante ou até mesmo dolorosa, o que limita o uso prático, especialmente em gatos (Paepe et al., 2014).

### **1.5.5 Urinálise**

#### **1.5.5.1 Exame Macroscópico**

A aparência da urina fornece informações subjetivas acerca da composição da amostra. O exame macroscópico deve englobar a avaliação da cor, turbidez e odor da amostra de urina (Chew et al., 2011). A aparência normal de uma amostra pode variar entre uma cor amarelo pálido (quase incolor) até uma cor amarelo escuro e ser transparente. Urinas altamente concentradas são mais escuras que urinas diluídas embora a cor não seja um indicador confiável para avaliar a habilidade que os rins têm para concentrar. Quando presente um elevado número de células ou bactérias, a amostra pode apresentar-se turva e a presença de sangue, hemoglobina livre, mioglobina e bilirrubina pode provocar descoloração. O odor da urina pode fornecer algumas pistas sobre possíveis patologias, contudo é um indicador não específico e não confiável (Fry, 2011).

#### **1.5.5.2 Densidade Urinaria**

A DU é avaliada a partir da gravidade específica da urina, isto é, a relação entre o peso de um determinado volume de urina para o mesmo volume de água, medida através de refratometria (Lefebvre, 2011). A DU reflete a capacidade dos túbulos renais para concentrar ou diluir urina de acordo com as necessidades de água do corpo (Tabela 6) (Finch, 2014). Este é considerado um marcador insensível da função renal e normalmente encontra-se diminuído na DRC, contudo em gatos pode variar, não prevê a progressão da

doença não devendo ser considerado como um marcador da TFG (Finch, 2014). Não obstante, a análise da densidade urinária constitui um elemento importante, tal como é a azotemia ou a proteinúria, e deve ser determinada sempre que é investigada a função renal (Lees, 2004).

Tabela 6. Interpretação fisiológica e clínica da DU.

Valor de DU	< 1.008	1.008- 1.012	1.013- 1034	> 1.034
<b>Terminologia</b>	<b>Hipostenúria</b>	<b>Isostenúria</b>	<b>Hiperstenúria</b>	
<b>Interpretação Fisiológica</b>	Túbulos renais podem diluir a urina através de um ativo trabalho metabólico.	Não há diluição, não há concentração da urina pelos túbulos renais.	Urina minimamente concentrada pelos túbulos.	Urina normalmente concentrada pelos túbulos.
<b>Interpretação Clínica</b>	Causas incluem: hiperadrenocorticismos, piometra, diabetes insipidus, etc. Disfunção renal possível em animais desidratados e/ ou azotêmicos.	Possível disfunção renal, e deve ser suspeita em animais desidratados e/ ou azotêmicos. Isostenúria pode ser observada em sobre-hidratação ou depois de exagerada ingestão de água.	Ver isostenúria	DRC pode existir em alguns animais que mantêm a capacidade de concentrar urina, sendo mais frequentemente observado em gatos.

#### 1.5.5.3 Exame Microscópico de Sedimento

O exame microscópico do sedimento urinário é parte fundamental da urianálise, e muita informação pode ser adquirida a partir deste. É um teste semi-quantitativo que permite estimar a quantidade de sedimento presente na urina e quando interpretado é importante ter em consideração a DU (Barber, 2004) e qual o método utilizado para colheita da amostra (Dibartola, 2005). A técnica de eleição para colheita é a cistocentese, uma vez que evita a contaminação da amostra durante a colheita (Reine e Langston, 2005).

A urina normal dos gatos pode conter algumas células sanguíneas (eritrócitos e leucócitos), gotículas lipídicas, espermatozóides e, ocasionalmente, podem estar presentes alguns cilindros ou cristais (Barber, 2004).

Deve ser realizado o mais rapidamente possível, idealmente até duas horas após a colheita, a fim de minimizar alterações da amostra (Barber, 2004).

É útil para identificar inflamações do trato urinário e infeções bacterianas. Um sedimento normal não descarta a possibilidade haver de doença renal (Barber, 2004).

#### 1.5.5.4 Exame Bioquímico

O exame bioquímico da urina é avaliado rotineiramente através de tiras reativas. Este é um método barato e fácil de usar na prática clínica diária. A mudança de cor da tira de reagente correlaciona-se com a concentração da substância a analisar (Fry, 2011).

Contudo, os resultados podem ser facilmente mal interpretados, dando origem a falsos-positivos ou falsos-negativos. Também o fato de ser um método desenvolvido para uso em Medicina Humana, faz com que nem todos os parâmetros sejam fidedignos na reação com urina dos gatos. Assim os parâmetros DU, leucócitos, nitritos e uribilinogénio não apresentam grande valor de diagnóstico (Barber, 2004).

### **1.5.6 Proteinúria**

Em gatos não é comum o registo de proteinúria grave, contudo em pacientes com DRC é comum ocorrer proteinúria em baixos níveis. Sendo considerado como um importante fator de prognóstico e alvo terapêutico é bastante importante a quantificação e monitorização da mesma. Como referido anteriormente a origem da proteinúria pode ser pré-renal, renal ou pós-renal e as causas pré e pós renais devem ser descartadas, sendo que quando esta ocorre de forma persistente é um indicador de DRC.

Existem diversas formas de quantificar a presença de proteína na urina (Paepe & Daminet, 2013): 1) Teste de tira de urina: fornecem uma avaliação rápida, semi-quantitativa da proteína, são fáceis de usar e apresentam maior sensibilidade para a albumina do que para as outras proteínas. Podem ser usadas para identificar pacientes com proteinúria suficientemente grave ao ponto de resultar em hipoalbuminemia sistémica mas são testes insensíveis, que não conseguem diferenciar entre amostras de urina diluídas e concentradas e por isso não podem ser usados de forma fiável para identificar casos de pacientes com proteinúria menos grave. De um modo geral, se a DU da amostra for baixa, qualquer resultado positivo é mais significativo, comparativamente com amostras de DU altas (Syme, 2009). 2) Teste de precipitação com ácido sulfossalicílico: este é um método semi-quantitativo para estimar a proteinúria. O seu uso é normalmente restrito a universidades e laboratórios comerciais veterinários não sendo realizado na prática clínica. Este teste baseia-se na mistura de volumes iguais de urina e de uma solução a 3- 5% de ASS, que tem o propósito de avaliar a turbidez da reação, tipicamente escalada entre 0 e 4<sup>+</sup>. Estudos limitados acerca deste teste sugerem que apesar da sua especificidade, este não é sensível, daí não ser útil na prática clínica (Syme, 2009). 3) RPCU: é o método padrão para avaliação da proteinúria e baseia-se na recolha de toda a urina excretada pelo paciente ao longo de um período de 24h e permite quantificar com precisão a quantidade de proteína contida na amostra, contudo este método não é prático de realizar diariamente na clínica.

Como alternativa, tem sido demonstrado que a medição de UPC a partir da recolha local da amostra de urina encontra-se estritamente relacionada com resultados de colheitas de 24h (Syme, 2009). Para se avaliar a persistência da proteinúria a mensuração de RPCU deve ser realizada pelo menos três vezes não se encontrando estabelecido qual o período

de tempo entre as avaliações, podendo este variar entre autores. A medição do RPCU está disponível em quase todos os laboratórios de diagnóstico veterinário (Syme, 2009). 5) Albuminúria: descreve a detecção de quantidades anormais de albumina na urina em quantidade suficientes para serem detetadas em tiras de urina convencionais (>30mg/dL). Níveis relativamente baixos de albumina presentes em amostras de urina (comparativamente com o sangue) podem ser quantificáveis através de várias formas de imuno-ensaios. Na última década, têm sido desenvolvidos métodos imunológicos de quantificação de albumina em pacientes veterinários, contudo são mais usados no contexto de investigação do que diariamente na prática clínica (Syme, 2009).

### **1.5.7 Exame Ecográfico**

Uma vez diagnosticada a DRC, os estudos de imagiologia podem revelar uma causa subjacente, particularmente em gatos com renomegalia unilateral/ bilateral ou assimetria óbvia no tamanho dos rins. Causas que podem ser detetadas são a doença renal poliquística, nefrocalcinose, doença urinária obstrutiva e neoplasia renal; adicionalmente sinais de peritonite infecciosa felina (PIF) ou pielonefrite podem ser identificados (Debruyne et al., 2012).

A ecografia renal permite descrever a arquitetura renal interna e quando utilizado doppler permite obter informação relativa à perfusão renal. Esta técnica de diagnóstico não apresenta efeitos adversos uma vez que não é invasiva (DiBartola, 2005). Contudo, os achados observados podem ser pouco específicos e uma vez que esta técnica não depende da função renal, também não permite a sua avaliação e tem por isso as suas limitações (Larson, 2009). Para além disso, o sucesso da interpretação deste exame está também dependente da experiência do médico ecografista e da qualidade do ecógrafo (Seyrek-Intas & Kramer, 2008).

Está indicado sempre que são observadas alterações (1) no exame físico (por exemplo: tamanho ou forma anormal dos rins), (2) na analítica sanguínea ou na urianálise (por exemplo: azotemia, proteinúria, baixa densidade urinária) ou (3) nas radiografias (por exemplo: alterações no tamanho, forma ou não visualização de um rim) (Ware, 2006; Grauer, 2009). É também utilizado para realização de biópsia ecoguiada (Seyrek-Intas & Kramer, 2008).

Permite avaliar o tamanho, forma e posição dos rins e diferenciar as estruturas internas. O córtex é avaliado em comparação com a imagem do fígado e do baço, e respetivamente, é hipoecóico e isoecóico em relação a estes órgãos (Seyrek-Intas & Kramer, 2008) e a medula é hipoecóica em relação ao córtex (Ware, 2006). Em gatos com estadios avançados/ finais de várias doenças renais, tem sido descrito um aumento da

ecogenecidade global dos rins e uma perda de diferenciação cortico-medular. Nestas fases os rins são caracteristicamente pequenos, irregulares com fraca diferenciação da arquitetura renal interna (Nyland et al., 2002).

### 1.5.8 Hiperfosfatemia e Hiperparatiroidismo Renal Secundário

A hiperfosfatemia é um achado laboratorial frequentemente presente em gatos com DRC, sendo esta a causa mais comum de hiperfosfatemia nesta espécie. Geralmente a concentração de fósforo sérico é paralela à concentração de ureia e as alterações no metabolismo do fósforo começam a surgir no início da doença renal (Polzin, 2011). Assim a elevada concentração de fósforo na altura do diagnóstico do animal tem sido associado com a progressão da doença renal, tempo de sobrevivência inferior e hiperparatiroidismo renal secundário (Polzin, 2011; Paepe & Daminet, 2013). Como já descrito anteriormente o hiperparatiroidismo renal secundário é uma complicação comum em gatos com DRC e a frequência e gravidade com que ocorre aumenta com estadios mais avançados da DRC. A medição da PTH fornece informação importante e precisa acerca do estado das glândulas paratiróides, contudo é um procedimento caro, que não se encontra amplamente disponível e a correta manipulação da amostra é difícil. Assim, o fósforo e, de preferência, o cálcio ionizado devem ser avaliados em gatos com DRC, ainda que sejam relativamente insensíveis para detetar o hiperparatiroidismo renal secundário (Paepe & Daminet, 2013).

### 1.5.9 Medição PAS

A hipertensão sistémica pode ser definida como um aumento persistente na pressão arterial sanguínea (Jepson, 2011), em animais tranquilos sujeitos a medições repetidas de pressão arterial, em que os valores de pressão arterial sistólica são superiores a 150 mmHg e/ou pressão arterial diastólica superior a 110 mmHg (Tabela 8), (Henik et al., 2005).

Tabela 7: Valores de referência de PAS e PAD com base no grau de risco de futuro LOA.

Grau de Risco	Risco de LOA	PAD (mmHg)	PAS (mmHg)
I	Mínimo	<95	<150
II	Baixo	95- 99	150- 159
III	Moderado	100- 119	160- 179
IV	Severo	≥120	≥ 180

\* Base no risco de futuro LOA. PAD= Pressão Arterial Diastólica. PAS= Pressão Arterial Sistólica.

A hipertensão arterial sistémica pode ocorrer em qualquer estadio da DRC, pelo que a PAS deve ser avaliada em todos os pacientes, de forma a proceder-se também ao seu sub-estadiamento (Jepson, 2011).

Segundo a IRIS (2007) o diagnóstico da hipertensão é feito com base na medição da pressão arterial sanguínea (PAS) durante pelo menos 3 visitas consecutivas ao centro médico de atendimento. Na classificação IRIS, os pacientes são sub-classificados através da medição da PAS de acordo com o risco de falha orgânica e complicações. A persistência de uma PAS elevada, deve ser monitorizada cada dois meses se o risco for moderado – 160 a 170mmHg, ou a cada 1 ou 2 semanas se a PAS for superior ou igual a 180 mmHg (IRIS, 2007).

#### **1.5.10 Biópsia Renal**

A biópsia seguida histologia renal em gatos com DRC muitas vezes pode não revelar a etiologia subjacente à doença. Contudo, algumas das causas primárias, tais como linfoma renal, amiloidose e PIF geralmente podem ser identificadas em biópsias renais, independentemente da fase da doença. A biópsia renal deve ser considerada quando o conhecimento das alterações morfológicas na estrutura renal possa influenciar substancialmente as atitudes terapêuticas; por exemplo, em gatos com linfoma renal, glomerulonefrite ou amiloidose. No entanto, a biópsia renal não altera o plano terapêutico em gatos que sofram de nefrite túbulo-intersticial crônica generalizada, glomérulo-esclerose, necrose tubular, doença renal poliquística, em gatos com significativa azotemia ou DRC terminal, independentemente da causa subjacente (Paepe & Daminet, 2013). Outras contra-indicações incluem pacientes que apresentem: coagulopatias, anemia severa, hipertensão sistêmica grave, hidronefrose ou outras lesões cavitárias (Polzin, 2009).

Para a realização da biópsia renal existem várias técnicas disponíveis (1) cirurgicamente ou (2) por via percutânea. Na última técnica o acesso percutâneo pode ser efetuado através da técnica de palpação ou cega, por laparoscopia, ou pela técnica ecoguiada (Vaden, 2005). A técnica de eleição para gatos é a técnica percutânea ecoguiada que permite não só avaliar a arquitetura renal e a localizar a lesão, como posteriormente facilita no posicionamento da agulha de biópsia, e na observação de evidências de hemorragia após o procedimento (Vaden, 2005).

Independentemente do método escolhido, apenas se deve recolher tecido cortical, evitando assim a penetração excessiva no rim e que os grandes vasos e nervos sejam danificados, podendo causar hemorragia, isquemia ou infarto da zona que é irrigada pelos mesmos. Para além disso, é no córtex que se encontra a maioria do tecido de interesse para a realização da biópsia (Lees et al., 2011).

## 1.6 ESTADIAMENTO DA DRC

A IRIS é um organismo internacional que foi criado para fazer avançar a compreensão científica e clínica das doenças renais em cães e gatos. A sua missão é ajudar os médicos veterinários num melhor diagnóstico, compreensão e tratamento das afeções renais nos animais de companhia. Neste sentido a organização estabeleceu um conjunto de orientações, internacionalmente reconhecidas, sobre o diagnóstico e avaliação da DRC e em conjunto com estas foram também desenvolvidas orientações direcionadas para a gestão de casos de DRC, que incluem recomendações de tratamento da doença. Todas estas orientações são revistas e atualizadas pelo conselho científico da IRIS, sempre que surgem informações adicionais disponíveis acerca da doença. A presente dissertação rege-se pelas últimas diretrizes publicadas no site oficial da organização (IRIS 2015).

O sistema de estadiamento da DRC proposto pela IRIS segue um esquema usado em Medicina Humana para classificação de doentes renais. A IRIS propõe assim um sistema de quatro estadios para cães e gatos ao longo da progressão da doença. Através da aplicação generalizada deste sistema é esperada uma melhor compreensão global da evolução dos doentes renais crónicos com vista a melhoria no maneio e gestão do paciente renal nas diferentes fases da disfunção. Individualmente pretende-se que o recurso consistente e preciso a este sistema de classificação proporcione informações prognósticas úteis identificando também as potenciais consequências da DRC. A longo prazo fica o desafio da sugestão de meios de diagnóstico precoces capazes de reconhecer o mais cedo possível doenças renais já em curso, antes que sejam evidentes os sinais clínicos que acompanham a mesma, de forma a permitir a instituição de medidas que possam retardar a progressão da doença e impedir o desenvolvimento de complicações (Elliott & Watson, 2013).

É importante enfatizar que esta classificação só tem aplicabilidade prática em indivíduos com DRC estabilizada. Desta forma, ao investigar a azotemia o clínico deve definir se esta é pré-renal, renal intrínseca ou pós-renal. Posteriormente, se a causa for de facto renal intrínseca, este deve determinar se a doença renal é aguda, crónica ou crónica descompensada (Elliott, 2007; Elliott & Watson, 2013). É possível que, no caso de descompensação de DRC, esta possa estabilizar após 4 a 8 semanas de terapêutica, período após o qual o estadiamento pode ser realizado. É provável que alguns animais com DRC passem através das quatro fases à medida que a sua doença renal progride. Contudo, alguns animais permanecem estáveis dentro de um mesmo estadio e acabam por morrer devido a outras causas, antes da doença renal ter a oportunidade de progredir. Os animais afetados podem apresentar-se à consulta veterinária em qualquer fase da DRC,

dependendo do quão atentos e preocupados são os proprietários ou da regularidade com que são realizados exames médicos de rotina (Elliott, 2007; Elliott & Watson, 2013).

O processo de categorização da DRC em estadios, representado no algoritmo 1, é realizado com base no nível de função renal, determinada através da medição das concentrações de creatinina no soro ou no sangue. Ainda que apresente pouca especificidade e sensibilidade, atualmente este continua a ser o teste mais utilizado e com maior facilidade de uso na prática clínica (Polzin, 2010; Elliott & Watson, 2013). Características individuais do paciente (sexo, raça, idade, condição corporal e percentagem de massa muscular), episódios transitórios de origem pré-renais/ pós-renais e até mesmo variações entre laboratórios podem influenciar os níveis séricos de creatinina o que faz com que os intervalos de referência deste parâmetro sejam relativamente amplos (Polzin, 2010). Na tentativa de minimizar estas variações e para que o resultado seja o mais fidedigno, o animal deve estar em jejum e bem hidratado na altura em que é recolhida a amostra de sangue e para melhor interpretação dos valores esta medição deveria ser realizada pelo menos duas vezes com algumas semanas de intervalo (Polzin, 2010; Elliott & Watson, 2013). Foi com base na experiência clínica dos membros do conselho e nos dados procedentes de estudos longitudinais, que através de debate e consonância foram alcançadas concentrações de creatinina de referência utilizadas para definir os estadios I a IV do sistema IRIS, representados na Tabela 8 (Elliott & Watson, 2013).

Tabela 8. Sistema de classificação da DRC.

ESTADIO	CONCENTRAÇÃO CRETININA NO SANGUE (MG/DL)	COMENTÁRIOS
<b>Em Risco</b>	<1.6	História sugere que o animal tem um risco acrescido em desenvolver DRC no futuro devido a presença de determinados fatores, como exposição a fármacos nefrotóxicos, raça, alta prevalência de doenças infecciosas na área ou idade avançada.
<b>I</b>	<1.6	Não azotémico. Apresenta algumas outras anormalidades renais, tais como, capacidade inadequada de concentração urinária sem causa não renal identificável, palpação renal anormal ou achados imagiológicos na US renal, proteinúria de origem renal, resultados de biopsia renal anormais, aumento das concentrações de creatinina no sangue em amostras recolhidas em série.
<b>II</b>	1.6- 2.8	Azotemia renal ligeira (extremidade inferior dos intervalos de referência para muitos laboratórios). Os sinais clínicos geralmente leves ou ausentes.
<b>III</b>	2.9- 5	Azotemia renal moderada. Podem estar presentes muitos sinais clínicos extra- renais.
<b>IV</b>	>5	Aumento do risco de sinais clínicos sistémicos e crises urémicas.

Os dois primeiros estadios refletem o fato de ser necessário uma extensa lesão no tecido renal estar presente, antes que haja um aumento detetável na concentração da creatinina no sangue. Assim, para que um gato seja classificado no estadio I, é necessário que sejam detetadas outras irregularidades que levantem a suspeita de DRC, que podem ser: (1) capacidade inadequada de concentração urinária depois de excluídas as causas extra-renais, (2) presença de proteinúria renal, (3) tamanho ou forma dos rins anormal à palpação confirmado através de diagnóstico por imagem, (4) achados anormais em biopsia, ou (5) aumento das concentrações de creatinina nas amostras seriadas, mesmo que estas permaneçam dentro do intervalo de referência do laboratório (Elliott & Watson, 2013). Gatos no estadio I e II devem ser avaliados com o objetivo de identificar e prestar tratamento específico para a causa primária que desencadeou a doença renal pois, nesta fase, quando ocorre progressão neste grupo de pacientes, normalmente é uma consequência da sua DRC primária (Polzin, 2009).

Os gatos com azotemia renal moderada são classificados no estadio III e nesta fase os sinais clínicos são atribuídos à perda da função renal; no entanto, com o tratamento adequado, normalmente não evidenciam sinais clínicos de uremia. A doença neste estadio podem evoluir devido a mecanismos inerentes à evolução espontânea, bem como a DRC subjacente. Desta forma, além de identificar e tratar, se possível, a DRC primária, uma terapia concebida para modificar fatores que promovem a progressão da doença renal pode ser benéfico para estes pacientes (Polzin, 2009).

No estadio IV os gatos são caracterizados por apresentarem uma azotemia renal grave associada a presença de sinais clínicos que ocorrem como consequência da perda da função renal. Iniciativas de diagnóstico e terapêuticos nesta fase incluem os adequados para a fase 3 pacientes, bem como a terapia concebida para prevenir ou melhorar os sinais de uremia (Polzin, 2009).

### **1.7 SUBESTADIAMENTO**

Seguindo o estadiamento com base na concentração de creatinina no sangue, a IRIS recomenda também que os animais sejam sub-estadiados sempre que possível com base na quantidade de proteína excretada na urina e na pressão arterial sistêmica. A avaliação destes dois fatores é recomendado porque cada um pode ocorrer em conjunto ou em separado podendo estar presente em qualquer fase da DRC. Além disso, ambos são fatores de risco independentes para lesão renal progressiva em medicina humana que garante protocolos de tratamento específicos; sendo o mesmo suscetível de ser verdadeiro para pacientes veterinários (Elliott & Watson, 2013).

### 1.7.1 Proteinúria

Para proceder a um correto sub-estadiamento com base na presença de proteinúria, inicialmente devem ser descartadas possíveis causas pré e pós-renais, confirmando por exclusão, a origem renal da mesma. A classificação dos sub-estádios é atribuída com base na medição do rácio UPC através de duas amostras de urina recolhidas durante um período de pelo menos 2 semanas (Elliott & Watson, 2013), apresentado na Tabela 9. O rácio UPC deve ser medido em todos os casos, desde que não haja evidências de ITU ou hemorragia e que a medição das proteínas plasmáticas descarte disproteinemias (Elliott & Watson, 2013).

Tabela 9: Sub-Estadiamento da DRC baseado nos valores do rácio UPC em gatos.

Valores do rácio UPC	Sub- estadio
<0.2	Não Proteinúricos ( <b>NP</b> )
0.2- 0.4	Proteinúricos no limite ( <b>PL</b> )
>0.4	Proteinúricos ( <b>P</b> )

Para os gatos classificados como proteinúricos ou proteinúricos no limite, o significado depende da fase concomitante da DRC. Assim o sub-estadio da proteinúria é mais significativo no estadio III do que no estadio I da DRC, isto porque a carga de proteína filtrada apresentada aos túbulos reduz com o declínio do funcionamento dos nefrónios. Consequentemente, um determinado nível de proteinúria alcança maior significado com os declínios da TFG. Assim, com o avançar da doença renal a proteinúria poderá diminuir, podendo ser menos frequente nos estádios III e IV. Desta forma, a resposta a qualquer tratamento usado para reduzir a hipertensão glomerular, a pressão de filtração e proteinúria devem ser monitorizados em intervalos usando o rácio UPC como recurso (Elliott & Watson, 2013).

### 1.7.2 Pressão Arterial Sistémica

A doença renal pode afetar a regulação da pressão arterial levando a uma inadequada elevação da mesma. Esta condição pode ser prejudicial não só para os rins assim como também para outros órgãos-alvo levando a sinais extra- renais e morbilidade. Assim como para a proteinúria, a IRIS recomenda que a pressão arterial deve ser medida em todos os pacientes com DRC. O sub-estadiamento da pressão arterial é baseado na medição da mesma e na avaliação da existência ou possível ameaça de lesões nos órgãos-alvo, Tabela 10. A documentação da persistência do risco deve ser baseada em múltiplas medições de preferência feitas durante as visitas repetidas do paciente à clínica em dias separados, mas aceitável se durante a mesma visita com pelo menos 2 horas entre as determinações. No caso de lesões nos órgãos-alvo já estarem presentes, a demonstração

da persistência não é necessário e o tratamento deve começar imediatamente. Por outro lado, se não existir nenhuma evidência de lesões nos órgãos-alvo, e recomendado o seguimento do caso com base no risco percebido do possível desenvolvimento de tais mudanças.

Tabela 10: Sub-Estadiamento da DRC baseado nos valores de PAS em gatos.

Pressão arterial sistólica (mmHg)	Sub-estadio	Risco de futura lesão nos OA
<150	<b>Normotenso</b>	Mínimo
150- 159	<b>Hipertensivo no limite</b>	Baixo
160- 179	<b>Hipertensivo</b>	Moderado
≥180	<b>Hipertensivo severo</b>	Alto

### 1.8 TRATAMENTO

Após uma correta avaliação clínica e o estadiamento do animal, permitindo classificar adequadamente a gravidade da DRC, segundo a classificação proposta pela IRIS, a gestão do paciente inclui um tratamento específico, um tratamento de proteção renal e um tratamento sintomático (Cordellas, 2009b). O tratamento ideal irá corrigir ou reverter a causa subjacente de DRC, identificar os fatores associados com o progressivo desenrolar da doença e minimizar os sinais de disfunção renal (Korman & white, 2013). Contudo, na maioria dos casos não é possível encontrar a causa inicial, especialmente com o aumento da gravidade da doença nos estádios II, III, IV (Cordetellas, 2009b).

A natureza irreversível e progressiva da doença pode parecer desencorajadora mas o objetivo e importância do tratamento tende a focar-se em minimizar os efeitos adversos da função renal reduzida, em vez de abordar a causa subjacente (Korman & white, 2013) desta forma a maioria dos animais só recebem tratamento de proteção e sintomático renal (Cordetellas, 2009b).

O tratamento de proteção renal é dirigido para controlar fatores como proteinúria, hipertensão arterial sistêmica e glomerular, metabolismo mineral anormal e fibrose, que são fatores tidos como importantes na contribuição da progressão da DRC. O tratamento sintomático destina-se a tratar complicações associadas com a progressão da doença e o desenvolvimento da síndrome urêmica (anorexia, vômitos, perda de peso, acidose metabólica, desidratação, anemia) (Cordetellas, 2009b). Desta forma com o tratamento pretende-se retardar a progressão da doença, melhorar a qualidade de vida e aumentar o tempo de sobrevivência dos animais afetados (Cordetellas, 2009b).

A terapêutica instituída deve ser pensada e adaptada a cada animal individualmente e depende em grande parte (1) da gravidade da doença no momento do diagnóstico, (2) da conformidade dos proprietários com a terapia que envolve a administração de medicação *ad aeternum* (Cordetellas, 2009b) sendo de destacar a

importância da facilidade na administração de medicamentos para auxiliar o cumprimento por parte do proprietário (Korman & white, 2013), (3) a avaliação frequente por parte do médico veterinário para avaliar a eficácia do tratamento e progressão da doença (Cordetellas, 2009b).

A IRIS disponibiliza um protocolo de tratamento recomendado para gestão do paciente com DRC, apresentado na Tabela 11.

Tabela 11. Protocolo de tratamento recomendado pela IRIS, para gestão do paciente com DRC.

<b>ESTADIO I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Remover qualquer fármaco potencialmente nefrotóxico;</li> <li>• Identificar e tratar qualquer alteração pré/ pós- renal existente;</li> <li>• Excluir quaisquer condições tratáveis como pielonefrite e urolitíase renal com recurso a exames de diagnóstico como radiografia e/ ou ultrassonografia;</li> <li>• Corrigir desidratação com fluidos IV ou SC e disponibilizar água fresca <i>ad libitum</i>;</li> <li>• Monitorizar e controlar proteinúria quando RPCU &gt; 0,2;</li> <li>• Monitorizar e corrigir pressão arterial para valores abaixo dos 160mmHg quando existe evidência de lesões nos órgãos alvo ou pressão arterial persistente &gt; 160mmHg.</li> </ul>
<b>ESTADIO II</b>	<p>Todos os itens acima listados para o estadio I e os seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Controlo da proteinúria quando RPCU &gt; 0,4 em gatos azotémicos;</li> <li>• Controlo da hiperfosfatemia (manter níveis entre 2,4 e 4,5 mg/dl) com redução do teor de fósforo na dieta e, se necessário quelantes intestinais de fósforo;</li> <li>• Controlo da acidose metabólica (bicarbonato/CO<sub>2</sub> total &lt;16mmol/l) para manter valores de bicarbonato sanguíneo/CO<sub>2</sub> total entre 18 e 24 mmol/l;</li> <li>• Controlo da hipocalcemia, se presente, com gluconato de potássio (1 – 2 mmol/kg/dia).</li> </ul>
<b>ESTADIO III</b>	<p>Todos os itens acima listados para os estadios I e II e os seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Controlo da hiperfosfatemia (manter valores &lt;5,0mg/dl);</li> <li>• Controlo da anemia se Htc &lt;20%;</li> <li>• Controlo de sinais relacionados com a síndrome urémica (vómitos/anorexia/náuseas);</li> <li>• Líquidos por via parenteral.</li> </ul>
<b>ESTADIO IV</b>	<p>Todos os itens acima listados para os estadios I, II e III e os seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Controlo da hiperfosfatemia (manter níveis &lt;6,0 mg/dl);</li> <li>• Ponderar colocação de tubo de alimentação para impedir desnutrição;</li> <li>• Considerar diálise e/ou transplante renal.</li> </ul>

### 1.9 PROGNOSTICO

O prognóstico serve essencialmente como base para a tomada de decisões quanto ao tratamento e procedimentos a serem instituídos, assim como as condições associadas com o desfecho da doença.

Pode ser classificado consoante os diferentes graus de recuperação do doente: (1) prognóstico favorável a excelente indicando os diferentes graus de recuperação provável, (2) prognóstico grave a mau quando o grau de recuperação é mau ou improvável ou (3) prognóstico reservado quando a possibilidade de recuperação é imprevisível. Consoante a probabilidade de sobrevivência pode ser classificado como: (1) prognóstico a curto prazo, que indica a probabilidade de sobrevivência imediata e (2) prognóstico a longo prazo que indica a probabilidade de sobrevivência nos seguintes meses/ anos (Polzin, 2010).

Para determinação do prognóstico de um doente com DRC é importante considerar uma série de fatores, que estão relacionados com o indivíduo e com a doença em si, como: (1) Tipo de doença renal primária, (2) gravidade e duração dos sinais clínicos e complicações da síndrome urémico, (3) probabilidade de melhoras na função renal, relacionadas com a possibilidade de reversibilidade das afeções pré-renais, pós-renais e renais adquiridas, (4) gravidade do comprometimento da função renal, (5) velocidade da progressão da doença com e sem tratamento e (6) idade do doente. Contudo, existem outros fatores que influenciam de forma importante o prognóstico do doente, entre eles incluem-se os serviços médico- veterinários proporcionados, o grau de dedicação e acompanhamento do proprietário e a disponibilidade económica do mesmo (Polzin, 2010).

### **1.10 MONITORIZAÇÃO**

De forma a obter um maior grau de sucesso, os tratamentos devem ser delineados e adaptados a cada doente individualmente para atender as necessidades específicas de cada um. Os objetivos do tratamento devem ser registados e as medições devem ser comparadas entre avaliações para ser possível adaptar o tratamento de acordo com a resposta do indivíduo a este. Apesar de tudo a DRC apresenta um desenvolvimento progressivo ao longo do tempo, sendo apenas possível retardar o desenvolvimento das lesões. Assim para otimizar a gestão da doença é essencial um acompanhamento frequente do animal e é indicado que em cada consulta seja feita pelo menos: a avaliação da história médica do doente e a reavaliação da medicação, exame físico, avaliação do peso corporal e avaliação nutricional, realização de hematócrito, perfil bioquímico e urianálise e mensuração da pressão arterial. Dependendo dos resultados da urianálise, pode ainda ser incluído uma cultura de urina e a mensuração do rácio proteína/creatinina urinário. A avaliação de todos estes parâmetros são importantes a fim de identificar possíveis complicações tratáveis que possam surgir (Chew & DiBartola, 2007; Polzin, 2011).

A frequência com que o animal deve ser avaliado pode variar e este intervalo depende: (i) gravidade da disfunção renal, (ii) complicações presentes, (iii) tratamento instituído e resposta ao mesmo (Polzin, 2011).

Inicialmente até que a resposta ao tratamento seja estabelecida são sugeridas avaliações a cada 2- 4 semanas. Depois em doentes que se encontrem classificados pelo sistema IRIS nos estádios I e II da DRC é aconselhado uma monitorização menos frequente, normalmente a cada 4- 6 meses, enquanto doentes classificados pelo sistema IRIS nos estádios III e IV da DRC é recomendada uma monitorização a cada 4- 6 meses (Polzin, 2011).

Contudo existem ainda outros fatores que determinam o intervalo entre avaliações dos doentes. Animais que apresentem proteinúria e/ ou hipertensão arterial sistémica necessitam de monitorizações mais frequentes assim como os animais que receberam tratamento com eritropoietina (EPO) ou calcitriol exigem avaliações frequentes para o resto das suas vidas (Polzin, 2011).

## 2. OBJETIVOS

- Caracterizar a amostra de gatos diagnosticados com DRC nos períodos de Março de 2014 a Outubro de 2014 no Hospital Veterinário Arco do Cego (HVAC), quanto aos antecedentes individuais, estímulo iatrogénico, história pregressa, exame físico, análises sanguíneas, análise de urina, exames imagiológicos e condição atual de sobrevivência;
- Proceder ao estadiamento e sub-estadiamento da série de gatos, segundo os parâmetros IRIS, e determinar a distribuição das frequências de ocorrência da doença nos diferentes estadios;
- Determinar se os parâmetros de análises sanguíneas e densidade urinária têm relação com os níveis de estadiamento da DRC e concentração de creatinina.

## 3. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado durante o estágio curricular no HVAC, em Lisboa, e foram apenas incluídos gatos com diagnóstico de Doença Renal Crónica que se apresentaram à consulta no período de Março de 2014 a Outubro de 2014. Devido à impossibilidade de acompanhar pessoalmente todos os casos, os respetivos dados foram recolhidos através da pesquisa nas fichas clínicas de todos os animais que se apresentaram no HVAC, neste período, que estão reunidas num sistema de gestão de base de dados que utiliza o software MarVet. Neste sistema encontra-se toda a informação relativa aos pacientes que são seguidos no HVAC e inclui histórias pregressas/ anamneses, fichas de consulta, exames físicos gerais, resultados de exames complementares de diagnóstico realizados interna e externamente às instalações do HVAC, tratamentos instituídos e monitorização/ acompanhamento dos pacientes. Através de uma completa análise das fichas clínicas e dos resultados dos exames complementares de diagnóstico pretendeu-se recolher todas as informações consideradas relevantes e essenciais para a realização do estudo, de modo a selecionar os animais. Desta forma, foram selecionados os animais com base na sua história clínica pregressa, exame físico, análises bioquímicas e urianálise. Os animais incluídos apresentavam uma azotémia persistente demonstrada pela elevação da concentração plasmática de creatinina acima do limite máximo de referência ( $> 1.6$  mg/ dl), e/ou uma DU inferior a 1035, em que causas extra renais tenham sido excluídas.

Todos os exames complementares realizados pelos pacientes foram processados no HVAC, com exceção da concentração plasmática de T4, em que os valores de referência são apresentados na Tabela 12, urocultura e rácio UPC, tendo sido processados no laboratório de referência VETinLAB, com o qual o HVAC tem protocolo. Para realização das análises sanguíneas foi feita colheita de sangue por venipunção na veia jugular, cefálica ou femoral para tubos estéreis com heparina lítio no caso de análises bioquímicas ou para

tubos capilares de micro-hematócrito para determinação do hematócrito. Após acondicionamento nos referidos recipientes, as análises bioquímicas foram processadas internamente no HVAC num curto espaço de tempo após a colheita, tendo como base o equipamento FUGIFILM DRI- CHEM 3500i. Sendo que para o aparelho em questão os valores de referência utilizados para os parâmetros bioquímicos são apresentados na Tabela 13.

Tabela 12. Valor de referência para o parâmetro T<sub>4</sub> do laboratório com protocolo com o HVA.

Laboratório	Valor de Referência
VetInLab	0,8- 4,7 nmol/ L

Tabela 13. Valores de referência utilizados para os parâmetros bioquímicos.

Análise Bioquímica	Valores de Referência
<b>Creatinina</b>	0,8- 1,8 mg/ dL
<b>Ureia</b>	17,6- 32,8mg/ dL
<b>Fósforo</b>	2,6- 6,0 mg/dL
<b>Ca</b>	8.8- 11.9 mg/ dL
<b>K</b>	3,4- 4,6 mEq/ L

O hematócrito (Htc) foi igualmente determinado no HAVC, com recurso à centrífugadora PRO- VET PCVS e que tem por base os valores de referência referidos na seguinte Tabela 14.

Tabela 14. Valor de referência utilizado para parâmetro de hematócrito.

Hematócrito	Valor de Referência
<b>HTC</b>	24,0- 45,0 %

A urianálise, urocultura e rácio UPC foram realizados através de amostras recolhidas pelo método de cistocentese ecoguiada. A análise de urina dos pacientes foi realizada pouco tempo depois após colheita e consistiu no exame físico, determinação da DU através de refratometria por um refratómetro clínico (Tabela 15), no exame químico através do teste rápido de tira reagente URIT 10V de urina e no exame microscópico de sedimento quando presente.

Tabela 15. Valores de referência de DU em gatos (Thrall, Mary Anna, 2007).

Normal (adequada)	Hipostenúrica	Hiperstenúrica	Isostenúrica
>1.035	<1.008	1.018- 1034	1.008- 1.017

Quanto à urocultura e à determinação do rácio UPC, as amostras de urina foram refrigeradas a uma temperatura de 3-4°C, sendo posteriormente enviadas para o laboratório VETinLAB. A urocultura foi realizada sempre que se verificou presença de proteinúria no teste de tira reativa ou se presente sedimento com suspeita de infeção bacteriana do trato urinário. Se presente infeção bacteriana, a infeção era tratada com recurso a antibioterapia e

a mensuração do rácio UPC (Tabela 16) era determinada apenas quando a urocultura tinha resultado negativo para crescimento de bactérias.

Tabela 16. Valor de referência do RCPU do laboratório com protocolo com o HVAC.

Laboratório	Valor de Referência
VetInLAb	<0,2

A PA foi determinada com recurso a um medidor oscilométrico digital, o VET HDO monitor. A fim de evitar falsos positivos devido ao chamado efeito da "bata branca" os gatos tinham um período de aclimatização com o consultório onde iria ser realizada a medição, num ambiente calmo onde só estavam presentes o tutor, o Médico Veterinário e o gato. Para realização da medição os animais foram posicionados em decúbito esternal ou lateral e neste caso a PA foi determinada num dos membros anteriores ou caso o animal tivesse um temperamento menos cooperante a PA era determinada a nível da base da cauda.

Todos os valores de referência adotados no presente estudo, para o estadiamento e sub-estadiamento dos pacientes, são baseados nos valores de referência fornecidos pela IRIS e que foram apresentados anteriormente, no capítulo introdutório.

#### 4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

O programa utilizado para a apresentação de resultados e análise estatística foi o software estatístico SigmaPlot 12.5. A estatística estatística descritiva consistiu na construção de tabelas de frequência para as variáveis categóricas (género, raça, estado fértil, modo de vida e estado vacinal) e cálculo da média e desvio padrão para as variáveis contínuas. Para a avaliação dos valores de creatinina e a sua relação com as variáveis categóricas em estudo recorreu-se à estatística inferencial, através de testes de análise da variância (ANOVA). Utilizou-se também o teste ANOVA para inferir sobre a relação entre o estadiamento da DRC e as análises químicas (urianálise, análises sanguíneas e sub-estadiamento UPC). Quando os pressupostos da ANOVA (normalidade e homocedasticidade) foram violados não seguiram um padrão de normalidade e a homocedasticidade, aplicou-se o teste não-paramétrico correspondente (Kruskal-Wallis). Na comparação múltipla de médias utilizou-se o teste de Tukey ou Dunn's, após ANOVA ou Kruskal-Wallis, respectivamente. Para avaliação da relação entre os valores de creatinina e as variáveis contínuas referentes à urianálise e análises sanguíneas, considerou-se mais adequada a utilização do coeficiente de correlação de Spearman. Toda a estatística inferencial teve por base um nível de significância de 5% (diferenças estatisticamente significativas quando  $p < 0.05$ ).

## 5. APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS

### 5.1 Caracterização dos antecedentes individuais dos gatos em estudo

Os parâmetros demográficos analisados foram os seguintes: género, idade (em anos), raça, estado reprodutivo e modo de vida (Anexo II, Tabela A2.1).

A amostra populacional observada (n=33) foi constituída principalmente por machos (64%, 21/33). A grande maioria dos animais tinha raça indeterminada, eram castrados e com modo de vida *indoor* (85%, 28/33) (Gráfico 1). Os animais tinham idades compreendidas entre os 2 e os 20 anos, com uma média de  $12,6 \pm 3,9$  anos (média±desvio padrão) (Gráfico 2).

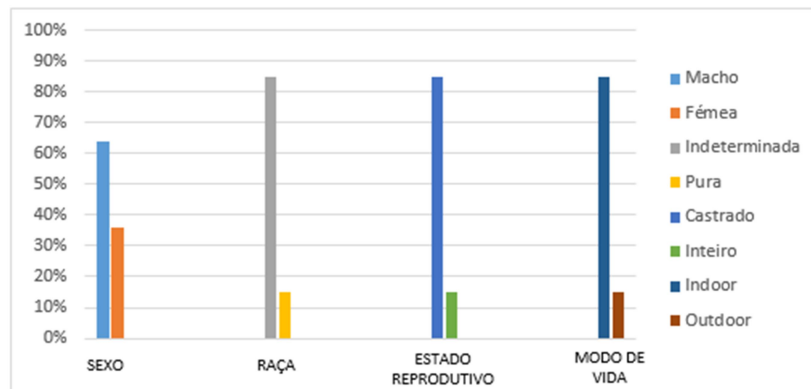


Gráfico 1. Distribuição dos antecedentes individuais: género, raça, estado reprodutivo e modo de vida da amostra populacional alvo de estudo.

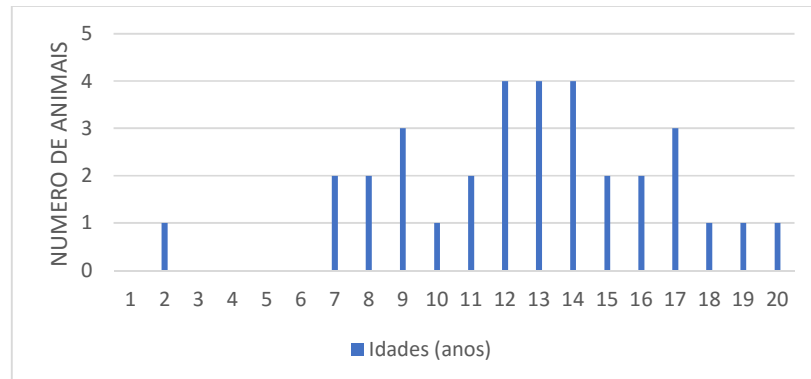


Gráfico 2. Distribuição de idades dos gatos em estudo (em anos).

### 5.2 Caracterização do estímulo iatrotópico, história progressa e exame clínico

A maioria dos gatos (79%, 26/33) apresentaram-se à consulta com sinais de doença, tendo os restantes animais (21%, 7/33) sido diagnosticados com DRC através de consulta de check up geral (Gráfico 3).

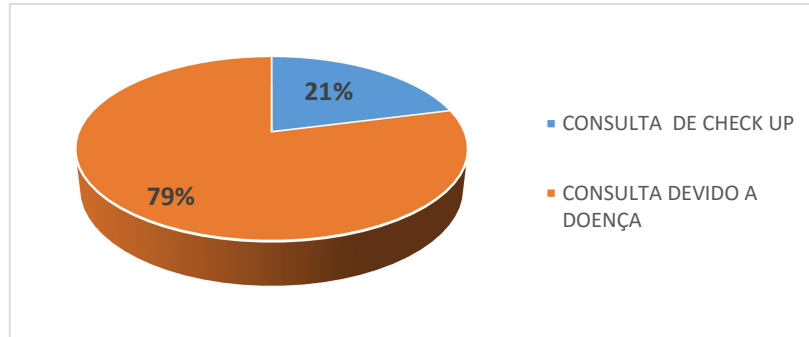


Gráfico 3. Distribuição dos gatos por motivo de consulta.

Relativamente à história de doença, os sintomas frequentemente referidos pelos proprietários foram que aproximadamente metade dos animais apresentava anorexia parcial (39%, 13/33); cerca de um quarto apresentava vômitos (27%, 9/33), letargia e perda de peso (24%, 8/33) e polidipsia (21%, 7/33). Com menor frequência foram referidos poliúria (12%, 4/33) e anorexia total (9%, 3/33) (Gráfico 4).

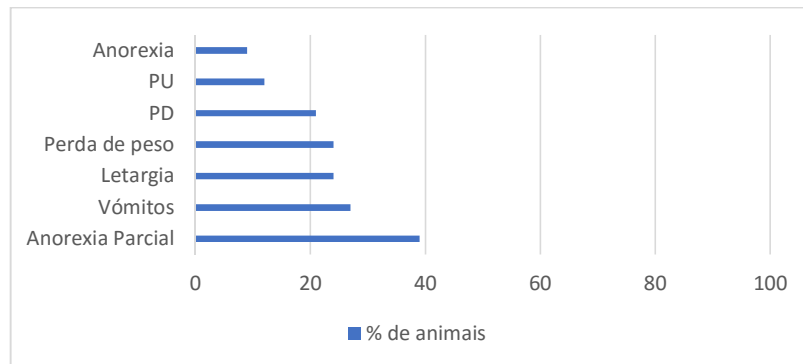


Gráfico 4. Sintomas referidos pelos proprietários.

Ao exame objetivo cerca de metade dos animais apresentavam desidratação (48%, 16/33) e má condição corporal (42%, 14/33), quase um quinto dos gatos mostrava sinais de doença periodontal (21%, 7/33) e prostração (18%, 6/33). Com menor frequência foi observado perda de peso (15%, 5/33) e tiroide palpável (9%, 3/33) e em apenas uma minoria encontrou-se estomatite e seborreia (6%, 2/33) (Gráfico 5).

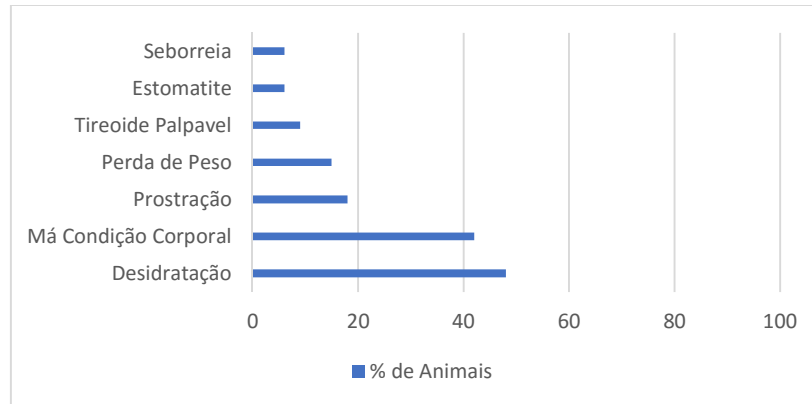


Gráfico 5: Sinais clínicos observados no exame objetivo.

### 5.3 Resultados da analítica sanguínea

Os resultados da analítica sanguínea estão presentes no Anexo II Tabela A2.2. A grande maioria dos gatos (88%, 29/33) apresentavam azotemia demonstrada pela elevação da concentração sérica de creatinina e BUN, apenas 1 animal (3%, 1/33) apresentava o valor de BUN aumentado e o valor de creatinina normal, sendo que os restantes mostravam ter valores de creatinina e BUN normais (9%, 3/33) (Gráfico 6).

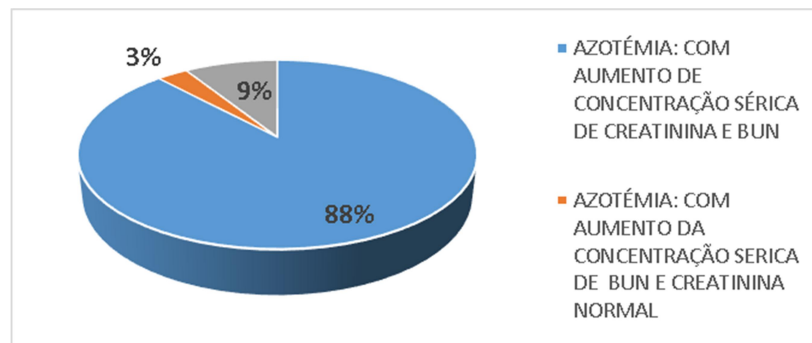


Gráfico 6. Distribuição da série quanto à mensuração sérica de creatinina e BUN.

Dos 30 animais em que foi realizada a análise, os valores de hematócrito (Htc) variaram entre 10% e 43%. Destes um terço (33%, 10/30) apresentavam anemia com valores de Htc entre 10% e 23% (Gráfico 7).

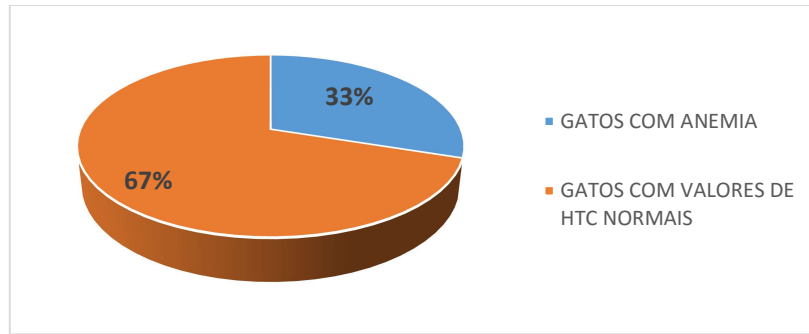


Gráfico 7. Distribuição da série quanto à alteração dos valores de hematócrito.

Dos 27 gatos em que foi realizada a análise de proteínas totais apenas uma minoria (9%, 2/27) apresentava hiperproteïnemia (Gráfico 8).

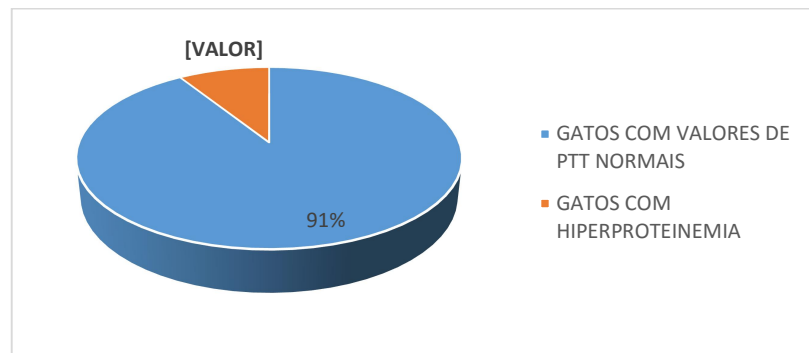


Gráfico 8. Distribuição da série quanto à alteração dos valores de proteínas totais.

A concentração sérica de fósforo foi determinada em 32 animais da série e destes quase um terço apresentava hiperfosfatemia (38%, 12/32) (Gráfico 9).

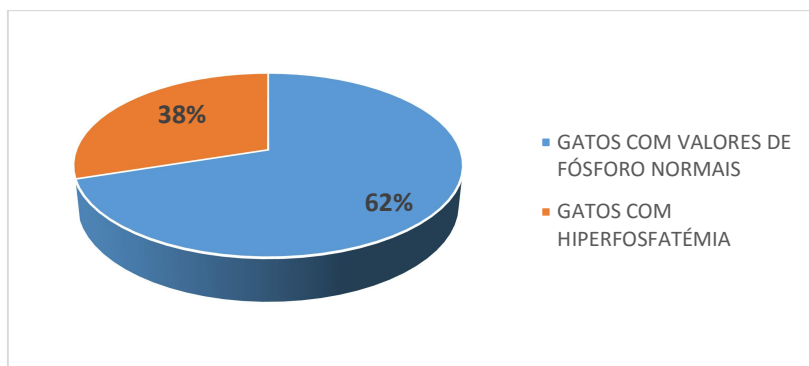


Gráfico 9. Distribuição da série quanto à mensuração de fósforo sérico.

Foi determinada a concentração sérica de cálcio em 9 gatos (Anexo II, Tabela A2.3) e destes quase um quarto (22%, 2/9) tinha valores aumentados demonstrando a presença de hipercalcemia (Gráfico 10).

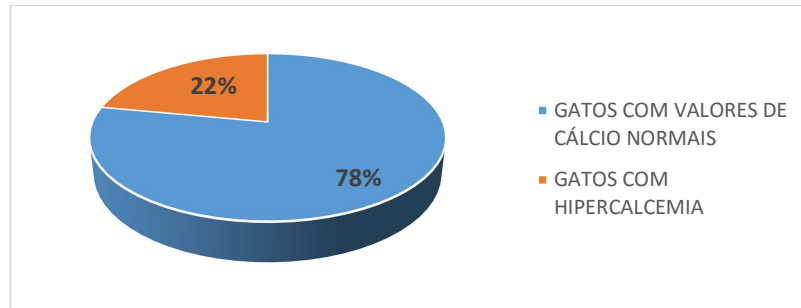


Gráfico 10. Distribuição da série quanto à mensuração de cálcio sérico.

Procedeu-se à mensuração de T4 em 11 animais (Anexo II, Tabela A2.4) e destes cerca de um terço (36%, 4/11) apresentaram valores aumentados compatíveis com hipertireoidismo (Gráfico 11).

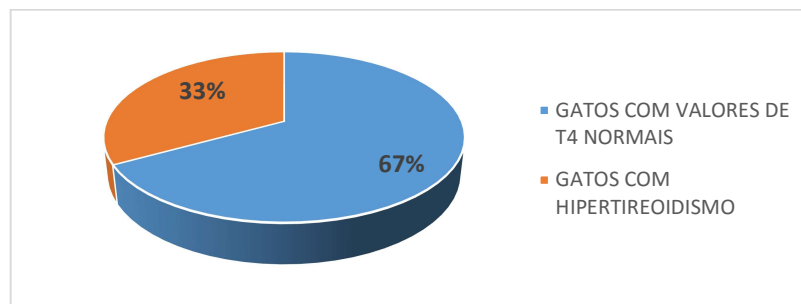


Gráfico 11. Distribuição da série quanto à mensuração de T4 sérica.

Foi realizada a medição do potássio sérico (Anexo II, Tabela A2.5) e quase um quarto dos animais apresentava valores de hipercalémia (22%, 5/18) (Gráfico 12).

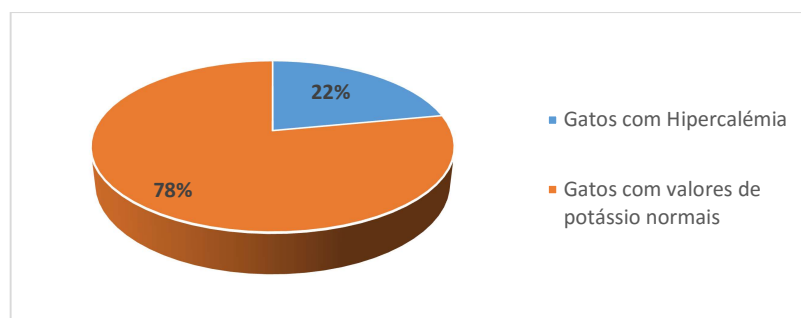


Gráfico 12: distribuição da série quanto à mensuração do potássio sérico.

#### 5.4 Exame Imagiológico de US Renal

Nos 16 animais em que foi realizado o estudo ecográfico renal (Anexo II, Tabela A2.6) as alterações observadas foram: perto de dois terços (69%, 11/16) mostravam ter contornos irregulares dos rins e hiperecogenicidade do córtex renal; metade dos gatos tinha espessamento do córtex renal (50%, 8/16); um terço apresentava atrofia unilateral renal

assim como outro terço dos gatos apresentavam atrofia bilateral renal (31%, 5/16) e um quarto dos animais tinham rins normodimensionados (25%, 4/16). Numa pequena minoria, houve animais com dilatação pielocalicial (18%, 3/16), diferenciação cortico-medular diminuídas e mineralização dos divertículos (13%, 2/16) e apenas um animal tinha quisto renal (6%, 1/16) (Gráfico13).

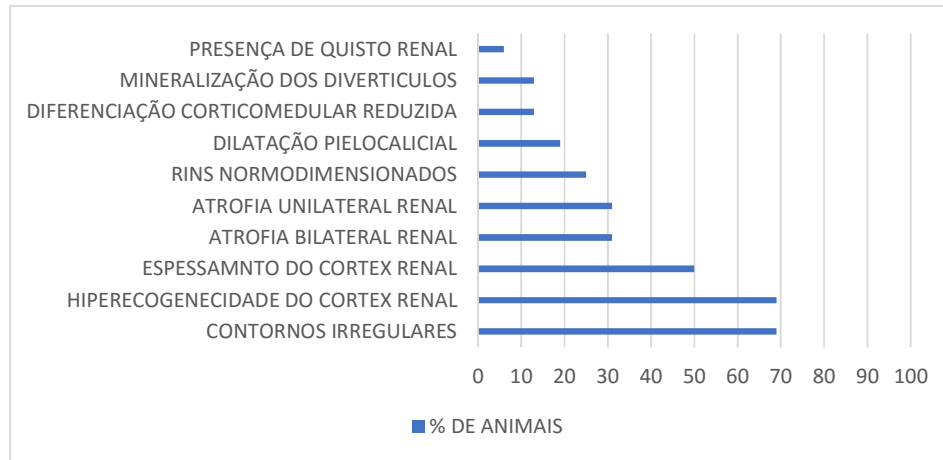


Gráfico 13. Distribuição das alterações ecográficas.

## 5.5 PERFIL URINÁRIO

O perfil urinário foi determinado, através do exame macroscópico, exame químico e determinação de DU, em todos os gatos da amostra populacional (Anexo II, Tabela A2.7).

No exame macroscópico a maioria dos animais tinha uma urina límpida (91%, 30/33) e apenas uma minoria mostrou ter uma urina ligeiramente turva (Gráfico 14). Quanto ao parâmetro da cor todos os gatos apresentaram urina amarelo-palha.

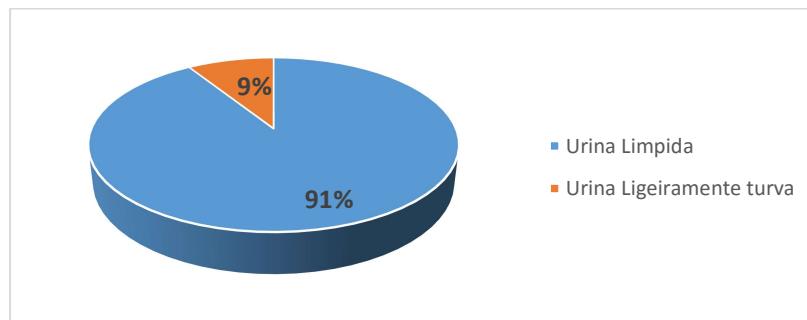


Gráfico 14: Distribuição dos resultados do exame macroscópico quanto ao parâmetro da turbidez.

A DU variou entre valores de 1.004 e 1.028 sendo que a média foi de 1.017. Cerca de metade dos animais apresentaram uma urina isostenúrica (52%, 17/33) e quase outra metade (45%, 15/33) tinham uma urina hiperstenúrica (45%, 15/33), sendo que apenas uma minoria dos gatos tinham uma urina hipostenúrica (3%, 1/33) (Gráfico 15).

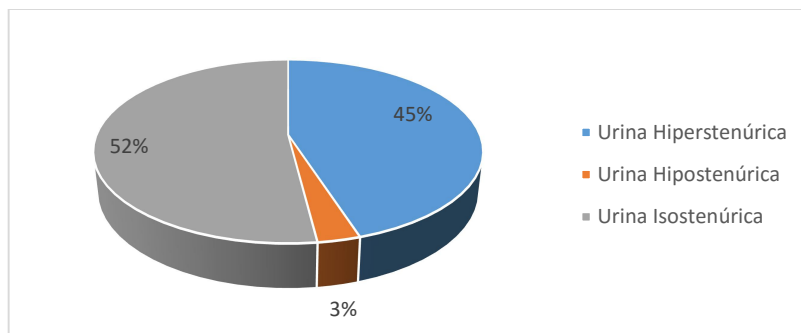


Gráfico 15. Distribuição da DU.

Ao exame químico todas as amostras mostraram ausência de nitritos, corpos cetônicos, bilirrubina e glicose. Relativamente à proteína cerca de metade não possuía proteína na urina (49%, 16/33), quase um terço tinha presença de proteína na concentração de 30mg/dL (30%, 10/33) e aproximadamente um quarto apresentava uma concentração de 100mg/dL (21%, 7/33). Um terço dos animais (33%, 11/33) não tinha presença de sangue na amostra de urina e dois terços (67%, 22/33) tinha presença de sangue na concentração de 5- 10 células/  $\mu$ L (Gráfico 16). Os valores de pH variaram entre 5 e 7,5.

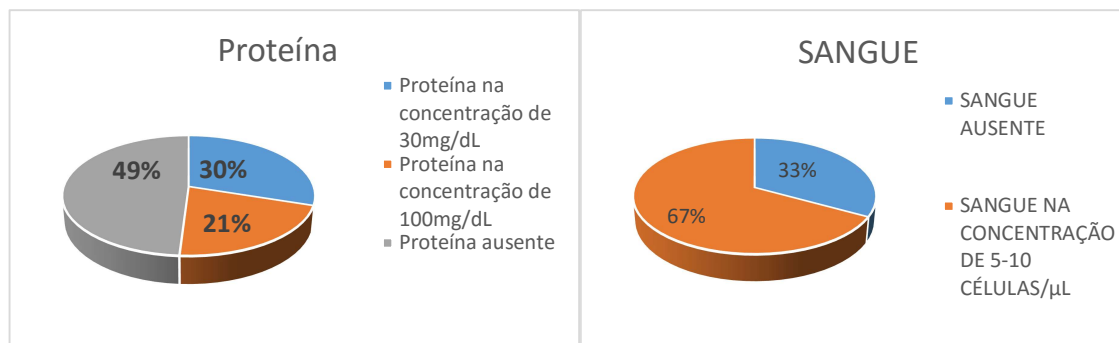


Gráfico 16. Distribuição dos resultados do exame químico das amostras de urina: Proteína e sangue.

Quase um terço dos animais (30%, 10/33) mostraram ter sedimento reativo (Anexo II, Tabela A2.8) Em todas as amostras foram visualizadas raras células epiteliais descamativas. Na grande maioria das amostras estavam presentes raros leucócitos (90%, 9/10) e raros eritrócitos (80%, 8/10), quase um terço mostravam sinais de lipúria (30%, 3/10) e um quinto tinha presença de cristais amorfos (20% 2/10), assim como noutro um quinto dos animais foram visualizadas raras partículas com movimentos brownianos (20%, 2/10) (Gráfico 17). Todas a amostras de urina com sedimento reativo foram submetidas a cultura tendo sido o resultado de todas negativo para crescimento bacteriano.

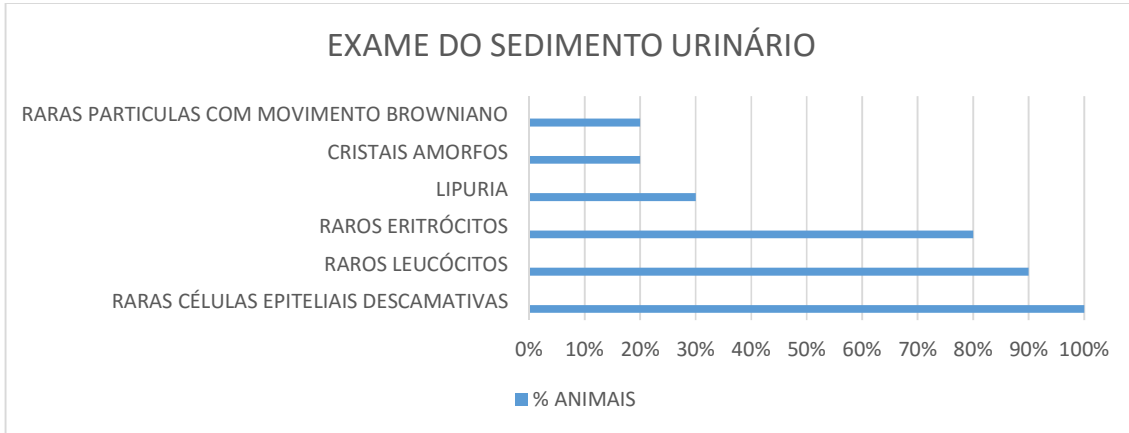


Gráfico 17: Distribuição dos resultados do exame do sedimento urinário.

### 5.6 ESTADIAMENTO DA DRC

Para todos os felinos diagnosticados com DRC procedeu-se ao estadiamento da doença com base nos valores de creatinina sérica (Anexo II, Tabela A2.9).

Quase metade dos gatos (49%, 16/33) encontravam-se no estadio II com valores de creatinina sérica 1,6 – 2,8 mg/dl; cerca de um quarto dos animais tinha um estadiamento III com valores de creatinina sérica entre 2,9 – 5,0mg/dl; de forma minoritária foram diagnosticados gatos no estadio I com valores de creatinina sérica <1,6 mg/dl e no estadio IV com valores de creatinina sérica > 5mg/dl (respetivamente cada estadio com 12%, 4/33) (Gráfico 18).

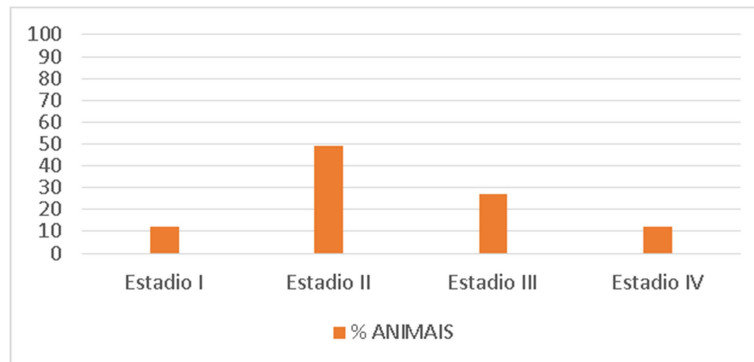


Gráfico 18. Distribuição da serie de acordo com o estadio da DRC.

### **5.7 Relação entre o estadiamento da DRC e os antecedentes individuais dos gatos, estímulo iatrorrópico, história progressa, exame clínico e condição atual de sobrevivência**

Verifica-se a predominância de machos que apresentaram os 4 estádios de DRC; quanto às fêmeas, não foram observadas fêmeas no estádio IV. A maior parte das observações registaram-se em animais de raça indeterminada 85%, pelo que não será possível fazer inferências sobre a raça. Em relação ao estado fértil, predominam as observações em animais castrados e no estádio II de DRC; não foram observados animais inteiros nos estádios I e IV. O número de animais observados com modo de vida *outdoor* é reduzido e não estão representados nos estádios I e III de DRC. Quanto ao estímulo iatrorrópico, verificou-se que a sintomatologia é praticamente ausente no estádio I, sendo a anorexia parcial o sintoma mais representativo assim como apresenta maior representatividade do estádio II; no estádio III o sintoma observado com mais frequência foram os vômitos e no estádio IV com igual frequência foram observados anorexia e hiporexia. Também o exame físico revelou pouca sintomatologia no estádio I de DRC, tendo sido a desidratação e a má condição corporal os sintomas mais frequentes. Verificou-se mortalidade em todos os estádios dos valores de creatinina, apesar da principal causa de morte ser a eutanásia. No final deste não foram observados animais vivos no estádio IV (Tabela 28).

Tabela 17: Relação entre o estadiamento da DRC e os parâmetros demográficos dos gatos.

			Estádios da Doença Renal Crônica				Sub-total
			I	II	III	IV	
<b>Gênero</b>	Macho	%	6%	30%	15%	12%	64%
	Fêmea	%	6%	18%	12%		36%
<b>Raça</b>	Indeterminada	%	9%	39%	24%	12%	85%
	Raça Pura	%	3%	9%	3%		15%
<b>Estado Reprodutivo</b>	Castrado	%	12%	42%	18%	12%	85%
	Inteiro	%		6%	9%		15%
<b>Modo de vida</b>	<i>Indoor</i>	%	12%	39%	27%	6%	85%
	<i>Outdoor</i>	%		9%		6%	15%
<b>Estado Vacinal</b>	Vacinação regular	%	9%	21%	9%	3%	42%
	Vacinação irregular	%	3%	9%	12%		24%
	Não vacinado	%		18%	6%	9%	33%
<b>Motivo da consulta</b>	Check-up	%	9%	9%	3%		21%
	Com sintomas de doença	%	3%	39%	24%	12%	79%
<b>Estímulo iatrotópico</b>	Anorexia	%			6%	6%	12%
	Anorexia Parcial	%	3%	21%	6%	6%	36%
	Letargia	%		18%	3%	3%	24%
	Poliúria	%		6%	3%	3%	12%
	Polidipsia	%		12%	6%	3%	21%
	Vômitos	%		12%	12%	3%	27%
	Perda de Peso	%		12%	9%	3%	24%
<b>Exame físico</b>	Doença periodontal	%	3%	15%		3%	21%
	Estomatite	%		3%	3%		6%
	Prostração	%	3%	6%	9%		18%
	Má condição corpórea	%	3%	18%	18%	3%	42%
	Sopro cardíaco	%		9%	3%	3%	15%
	Desidratação	%	3%	21%	15%	9%	48%
	Tireoide Palpável	%		9%			9%
	Obesidade	%		3%	3%		6%
	Perda de Peso	%		9%	3%	3%	15%
	Má condição da pelagem	%		3%	3%		6%

### 5.8 Sub-estadiamento de acordo com UPC

Numa primeira fase, o rácio UPC foi determinado em 26 gatos tendo sido classificados como: não proteínuricos (NP) quando apresentavam valores  $<0,2$ , proteínuricos no limite (PL) com valores entre 0,2- 0,4 e proteínuricos (P) com valores  $>0,4$  (Tabela 16, Anexo 1). Metade dos animais (50%, 13/26) foram classificados como não proteínuricos, um terço como proteínuricos (35%, 9/26) e os restantes encontravam-se proteínuricos no limite (15%, 4/26) (Gráfico 19).

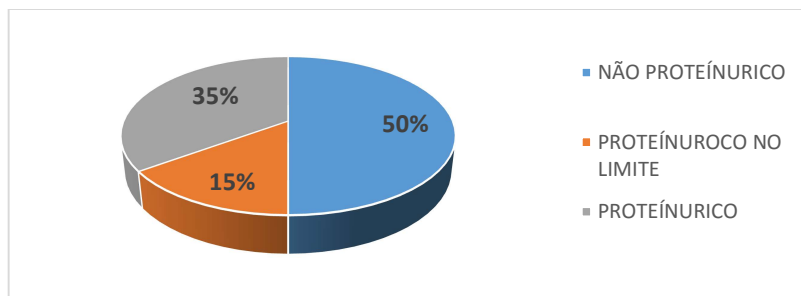


Gráfico 19. Distribuição do estadiamento UPC.

Relativamente ao subestadiamento, os dados sugerem não haver diferenças entre os estadios dos valores de DRC em qualquer uma das medições ( $p > 0.05$ ). Pode observar-se uma grande variabilidade nos valores de UPC na 1ª medição, que diminui nas medições seguintes em consequência da redução do número de observações. De facto, foram avaliados 79% ( $n=26$ ), 18% ( $n=6$ ) e apenas 9% ( $n=3$ ) dos animais na 1ª, 2ª e 3ª medições, respetivamente (Gráfico 20). As médias e os desvios padrão encontram-se na Tabela 18.

Tabela 18: Média e Desvio Padrão das diferentes medições de rácio UPC pelos diferentes níveis de estadiamento da DRC.

UPC	Estadios da DRC								Teste Kruskal-wallis Valor de p
	I		II		III		IV		
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	
1ª Medição (n=26)	0,31	0,20	0,64	0,76	0,51	0,48	1,25	1,34	0,639
2ª Medição (n=6)	0,40	0,00	0,16	0,06	0,14	0,03	1,90	0,00	0,356
3ª Medição (n=3)	0,41	0,00	0,50	0,00	0,75	0,00	--	--	--

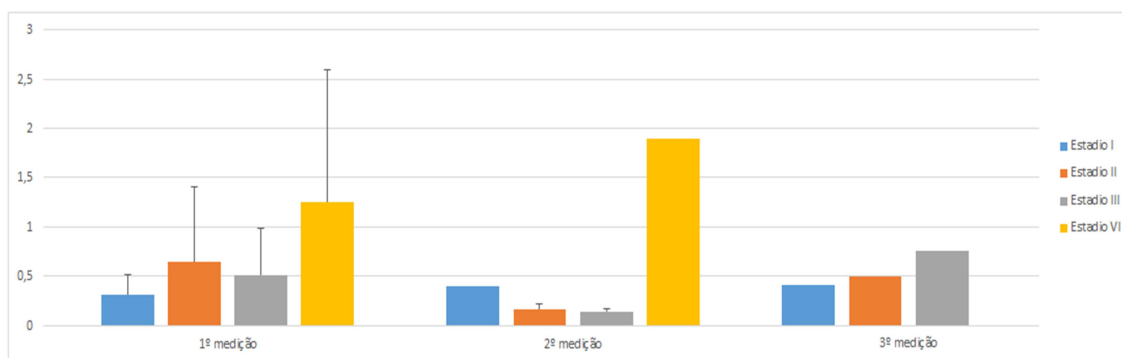


Gráfico 20: Distribuição das diferentes medições do rácio UPC pelos diferentes estadios da DRC.

### 5.9 Sub-estadiamento de acordo com PAS

Nenhum dos 26 gatos, sujeitos a medição da PAS, padecia de complicações/lesões nos órgãos alvo. Na primeira medição os valores de PA variaram entre 127mmHg e 173 mmHg. Metade dos animais (50%, 13/26) apresentava risco mínimo sendo classificados

como PA0sc; cerca um quinto (19%, 5/26) encontravam-se com risco baixo sendo classificados de PA1sc e cerca de um terço (31%, 8/26) tinham um risco moderado com classificação de PA2sc, não havendo nenhum registo de risco elevado (Gráfico 21).

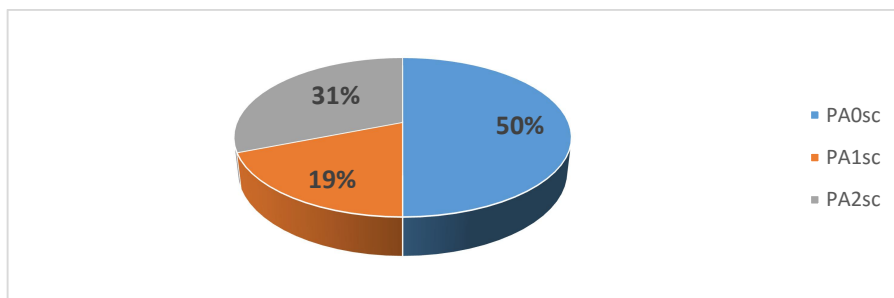


Gráfico 21: Distribuição dos gatos pelos níveis de sub-estadiamento de PA.

A pressão arterial foi inicialmente medida na maioria dos animais (79%, 26/33), os restantes cerca de um quarto (21%, 7/33) foram classificados como tendo 'Risco Não Determinado' (RND). Na 2ª medição foram avaliados um terço dos gatos (33%, 11/33), sem representatividade de animais no 4º estadio da DRC. Na 3ª e última medição, foram apenas avaliados 2 gatos (6%), encontrando-se ambos no estadio I de DRC. À semelhança dos valores de subestadiamento UPC, também se observa uma grande variabilidade nos valores de PA e os testes estatísticos (Kruskal-Wallis) indicam não haver diferenças nestes valores nos diferentes estadios de DRC, na 1ª e 2ª medições. Na 3ª medição não foi possível realizar os testes estatísticos devido ao número reduzido de animais (n=2) (Gráfico 22). Na Tabela 30 apresentam-se os valores médios da pressão arterial e respetivo desvio padrão para os diferentes estadios de DRC.

Tabela 19. Média e Desvio Padrão das diferentes medições PA pelos diferentes níveis de estadiamento da DRC.

PA	Estadios da Doença Renal Crónica								Teste Kruskal-wallis
	I		II		III		IV		
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Valor de p
1ª Medição	154,75	14,61	150,08	15,73	148,25	9,75	158,00	14,14	0,762
2ª Medição	139,33	2,08	159,25	8,30	164,00	22,61	--	--	0,136
3ª Medição	151,50	16,26	--	--	--	--	--	--	--

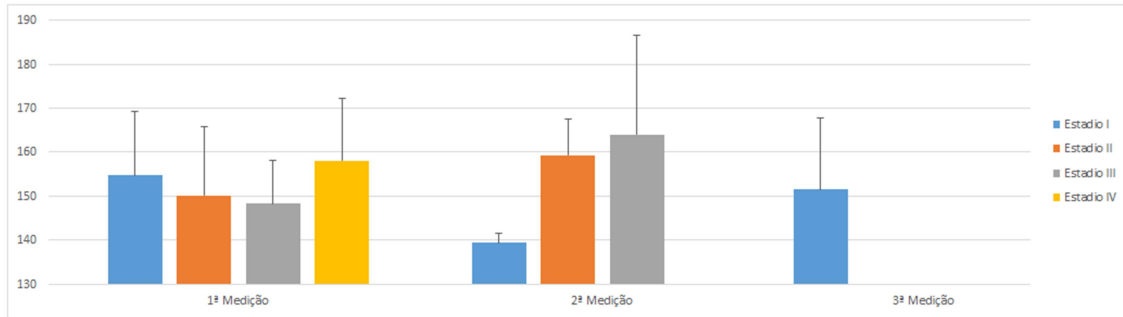


Gráfico 22. Distribuição das diferentes medições da pressão arterial pelos diferentes estádios da DRC.

### 5.10 Avaliação entre a relação do estadiamento da DRC e idade, urianálise e análises sanguíneas

Na Tabela 20 encontram-se assinados a vermelho as diferenças estatisticamente significativas entre os diferentes estádios de DRC. Na coluna de comparação múltipla de médias, diferentes letras indicam diferenças estatisticamente significativas entre estádios.

Tabela 20: Relação entre o estadiamento da DRC com idade, DU e análises sanguíneas.

Variáveis	Estádios da DRC	n	Média	Desvio Padrão	Teste estatístico Valores de p	Comparação múltipla de médias
Idade	I	4	11,3	2,9	0,882	
	II	16	12,4	4,3		
	III	9	13,0	4,1		
	IV	4	11,8	2,4		
Densidade Urinária	I	4	1,025	0,004	0,008	a
	II	16	1,018	0,007		
	III	9	1,014	0,004		
	IV	4	1,013	0,004		
BUN	I	4	26,98	6,95	<0,001	c
	II	16	58,95	23,70		
	III	9	81,10	11,74		
	IV	4	115,03	34,49		
Fósforo	I	4	4,33	2,47	0,005	b
	II	15	4,72	1,60		
	III	9	5,79	1,92		
	IV	4	13,33	1,95		
Hematócrito	I	3	31,00	10,44	0,003	a
	II	15	29,73	4,67		
	III	8	21,88	8,81		
	IV	4	16,25	5,06		
Proteínas totais	I	3	7,20	0,53	0,380	
	II	14	7,38	0,52		
	III	7	7,24	0,47		
	IV	3	7,80	0,17		
T4	I	2	3,05	2,62	<0,001	b
	II	7	3,22	1,17		
	III	2	11,45	0,64		
	IV	0	--	--		
Cálcio	I	1	10,80	0,00	0,895	
	II	4	11,08	2,09		
	III	2	11,37	0,89		
	IV	2	11,70	1,70		

Observaram-se diferenças significativas entre o estadiamento da DRC e a densidade urinária, BUN, fósforo, hematócrito e os níveis de T4 sérica. Não se observou qualquer significância estatística da idade e do cálcio no estadiamento da DRC. Assim, ocorreu um decréscimo significativo da densidade urinária com a progressão do estadiamento, bem como dos valores de hematócritos. Pelo contrário, observou-se um aumento pronunciado dos valores de BUN e T4, sendo o aumento dos valores de fósforo também estatisticamente significativo.

O Gráfico 23 representa os parâmetros que apresentaram diferenças significativas entre os estádios da DRC. Letras diferentes indicam diferenças significativas entre estádios da DRC, ou seja, observam-se sempre diferenças significativas nos valores das diferentes variáveis entre os estádios I e IV.

Os valores da DU decrescem com o estadiamento da DRC, como se pode observar no gráfico, sendo a DU no estádio I significativamente superior à DU nos estádios III e IV. Não há diferenças significativas nos valores da DU entre estádios I e II da DRC. Os estádios I e II têm a mesma letra **b** – sem diferenças significativas; estádios II, III e IV têm a mesma letra **a**, portanto sem diferenças significativas.

O BUN aumenta com o estadiamento da DRC. Os valores no estádio I não aumentam significativamente para o estádio II, mas a partir do estádio III os valores de BUN são significativamente maiores que no estádio I. Também, BUN é significativamente maior no estádio IV em comparação com o 2º estádio.

Os valores de fósforo são significativamente superiores no estádio IV quando comparados com os estádios I e II.

O hematócrito diminui significativamente com o estadiamento da DRC, sendo os valores dos estádios I e II significativamente superiores do que no estádio IV.

Os valores de T4 são significativamente superiores no estádio III quando comparados com os estádios I e II.

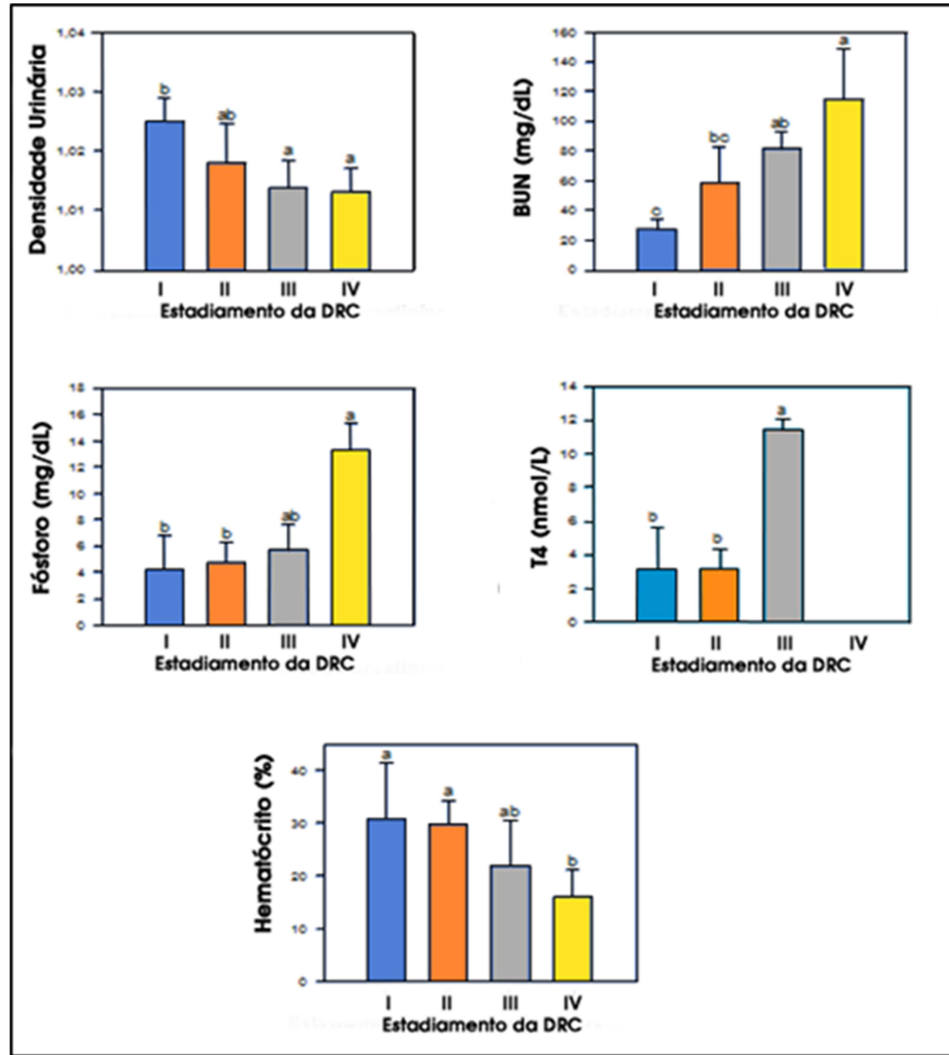


Gráfico 23. Representação dos parâmetros que apresentaram diferenças significativas entre os estádios da DRC.

### 5.11 Relação entre os valores de creatinina e DU, BUN, Htc e Fósforo

Os resultados obtidos através do cálculo do coeficiente de correlação de Spearman foram semelhantes aos obtidos quando considerado o estadiamento da DRC, ou seja, observaram-se correlações estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre os valores de creatinina e as variáveis DU, BUN, Fósforo e Hematócrito (Gráfico 24).

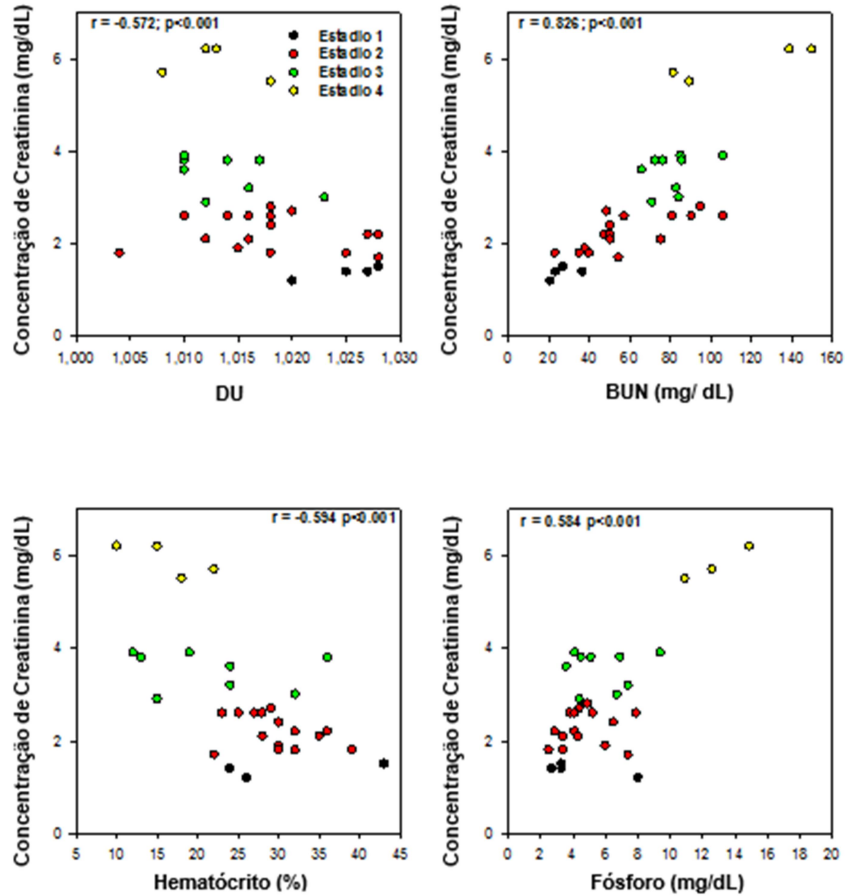


Gráfico 24: Correlações entre os valores de creatinina e as variáveis DU, BUN, Fósforo e Hematócrito.

Coefficientes de correlação ( $r$ ) positivos indicam que as duas variáveis variam no mesmo sentido, ou seja, no caso dos BUN e do fósforo o aumento dos valores destes parâmetros corresponde a um aumento dos valores de creatinina. Pelo contrário, um coeficiente de correlação negativo indica que variam em sentidos opostos, ou seja, no caso da densidade urinária e do hematócrito com a diminuição dos valores destes parâmetros verifica-se um aumento dos valores de creatinina. A correlação mais forte ( $r=0,82$ ,  $p<0,001$ ) foi observada entre o BUN e a concentração de creatinina, encontrando-se as restantes no mesmo grau de associação entre variáveis.

#### 4.12 Taxa de sobrevivência mortalidade: estado atual, tempo de sobrevivência e causa de morte

As frequências absolutas e as percentagens referentes ao estado atual e à forma como morreram os animais estão apresentadas na Tabela 21. Verificou-se mortalidade em todos os estadios da DRC, sendo a principal causa de óbito a eutanásia (89%).

Tabela 21. Relação entre os estádios da DRC com o estado atual dos animais e forma como morreu.

			Estádios da Doença Renal Crônica				Sub-total
			I	II	III	IV	
Estado atual	Vivo	%	3%	36%	6%		45%
	Morto	%	9%	12%	21%	12%	55%
Como morreu	Eutanásia	%	6%	22%	39%	22%	89%
	Morte Natural	%	11%				11%

No final do presente estudo não se observam animais vivos no estádio IV. O estádio com maior taxa de sobrevivência é o estádio II (75% sobrevivência), seguido do estádio I (25% sobrevivência), estádio III (23% sobrevivência) e, por último o estádio IV com 0% de sobrevivência. As mortes de causa natural ocorreram apenas no estádio I, em 2 animais.

O tempo de sobrevivência diminuiu com a progressão do estadiamento da DRC (Tabela 22) mas não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ( $p=0.306$ ).

Tabela 22. Média e desvio padrão do tempo de sobrevivência dos felinos em estudo nos níveis de estadiamento da DRC.

Estádios	Tempo de sobrevivência		
	n	Média	Desvio Padrão
I	3	359	364
II	4	142	107
III	7	154	86
IV	3	53	35

O Gráfico 25 demonstra, além do tempo médio de sobrevivência dos diferentes estádios da DRC, o tempo de sobrevivência dos animais que morreram por morte natural e por eutanásia no estádio I.

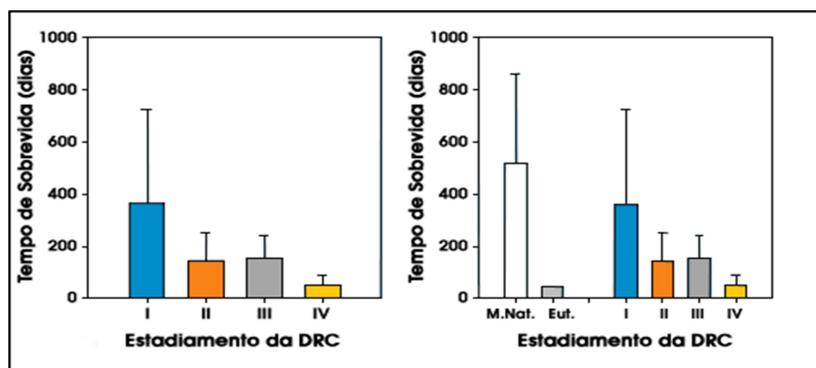


Gráfico 25. Representação do tempo médio de sobrevivência nos diferentes estádios da DRC.

## 6. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O presente estudo teve como objetivos gerais a caracterização de uma amostra de gatos seguidos no Hospital Veterinário Arco do Cego que tiveram diagnóstico de DRC quanto às suas características demográficas, sinais clínicos observados no exame físico, resultados obtidos através de exames complementares de diagnóstico e à sua condição atual de sobrevivência. Atendendo aos critérios da IRIS, os gatos da amostra observada foram categorizados em estádios e sub-estádios da DRC, objetivando-se a frequência de ocorrência da doença nestes animais. Foi ainda estudado a relação entre os diferentes estádios da DRC e a concentração de creatinina com a idade dos animais da amostra, os valores de DU, BUN, fósforo, Htc, proteínas totais e cálcio, tendo sido possível observar em qual destes parâmetros foi estabelecido um efeito significativo do estadiamento e da concentração de creatinina.

No presente estudo a idade mínima dos animais da amostra foi de 2 anos e a idade máxima registada foi de 20 anos, sendo que a média das mesmas foi de 12,6 anos e a esmagadora maioria dos gatos (97%) tinha 7 ou mais anos de idade, observando-se uma associação estatística entre o diagnóstico de DRC e a idade, sugerindo que apesar de poder ocorrer em qualquer idade, a doença renal é mais associada a animais geriátricos. Assim os resultados obtidos corroboram com as opiniões de Reynolds e Lefebvre (2013), que descrevem que a idade é considerada um fator de risco para o desenvolvimento da DRC em gatos, sendo a doença mais frequentemente diagnosticada em animais seniores e geriátricos e os dados que apresentaram, mostravam que 75% dos animais tinha 7 ou mais anos de idade. Também no projeto epidemiológico realizado pela IRIS em associação com a Novartis (2004), conclui que 88% dos gatos da amostra apresentavam idade superior a 6 anos e a média das mesmas era de 13 anos.

Quanto ao género, o presente estudo mostra que cerca de dois terços dos animais (64%) são machos. Para DiBartola e colaboradores (1987), Elliott e Brown (2004) assim como no projeto epidemiológico realizado pela IRIS em associação com a Novartis (2004), o género não é considerado como um fator de risco para o desenvolvimento da DRC, por não haver diferenças significativas entre géneros nos respetivos estudos. Contudo mais recentemente outros autores corroboram com a opinião que o género não é um fator de risco para o desenvolvimento da doença, embora referiram que os gatos machos desenvolvem DRC mais precocemente (White *at al.*, 2016; Reynolds & Lefebvre, 2013).

Relativamente ao estado reprodutivo a grande maioria (85%) tinha sido previamente submetida a OVH ou orquiectomia. Estes dados vão de encontro ao que foi descrito no projeto epidemiológico da IRIS em associação com a Novartis (2004), em que a percentagem de gatos esterilizados nesse estudo foi superior a 65%. Num estudo recente

de Greene e colaboradores (2014) descrevem uma predisposição para o desenvolvimento de DRC em machos orquiectomizados.

Segundo alguns autores as raças de gato Siamês, Abissínio, Persa, British de Pelo Curto, Ragdoll e Maion Coon apresentam um maior fator de risco, devido a predisposição genética, para o desenvolvimento da DRC (IRIS & Novartis, 2004; DiBartola, 2005a; Paepe *et al.*, 2012; Gendron *et al.*, 2013; Reynolds & Lefebvre, 2013). No presente estudo a prevalência dos animais de raça indeterminada dominou a amostra com 85%. A grande maioria dos animais tinha um modo de vida *indoor* (85%) que pode ser justificada pelo fato do estudo ter sido realizado na área urbana de Lisboa.

Quando analisada a relação entre o estadiamento e as características demográficas dos gatos verificou-se a predominância de animais do sexo masculino, representados nos 4 estádios de DRC; quanto às fêmeas, estas foram mais notórias no estádio IV. Em relação ao estado fértil, predominam as observações de animais castrados e no estádio II de DRC; não foram observados animais inteiros nos estádios I e IV. O número de animais observados com modo de vida *outdoor* é reduzido e não estão representados nos estádios I e III de DRC. Como acima referido, segundo o projeto epidemiológico IRIS (2004), Meyer (2004) e Reynolds & Lefebvre (2013) o género, estado fértil e modo de vida não são considerados como fatores de risco para o desenvolvimento e progressão da DRC. A maior parte das observações registaram-se em animais de raça indeterminada, pelo que não será possível fazer inferências sobre a raça.

Relativamente ao estado vacinal observou-se que 42% (14/33) dos gatos seguia o protocolo anual de vacinação do HVAC e que estavam presentes em todos os estádios da DRC. Num estudo realizado por Lepin *et al.* (2006) foi demonstrado que a administração subcutânea da vacina tripla contra Herpesvírus felino (FHV-1), calicivírus e o vírus da panleucopenia felina, cresce em culturas de células de rim felino e induz a produção de anticorpos contra o tecido renal felino no soro. Não havendo ainda estudos que estabeleçam uma relação entre a progressão da DRC e o estado de vacinação dos gatos, coloca-se a questão de qual o impacto de vacinações repetidas no desenvolvimento da DRC em gatos.

Quanto ao estímulo iatrotópico, a maioria dos gatos (79%) apresentaram-se à consulta com sinais de doença renal, estando a maioria representada no estádio II e III, apenas num quinto dos gatos a doença foi diagnosticada através de consulta de check up geriátrico anual, não havendo nenhum animal no estádio IV. Os sinais clínicos da DRC podem ser inespecíficos e manifestar-se tardiamente no processo da doença, quando uma grande lesão no tecido renal já ocorreu. Assim, muitos gatos permanecem assintomáticos ou com sinais inespecíficos até que atinjam estádios avançados da doença (Reynolds & Lefebvre, 2013). Ainda que a doença ocorra em qualquer idade, a alta prevalência de DRC

em gatos idosos e geriátricos assim como o seu impacto devastador sobre os animais e os seus tutores, justifica a recomendação anual/ semianual para a realização de exames de saúde e exames sanguíneos para todos os animais a partir da sua idade média (7 anos de idade). Segundo Pittari *et al.* (2009), gatos saudáveis e com idade avançada devem ser examinados a cada seis meses essencialmente porque: (1) muitas condições de doença iniciam o seu desenvolvimento em gatos de meia-idade/ sêniores; (2) alterações de saúde podem ocorrer e desenvolver-se rapidamente; (3) os gatos podem parecer bem, apesar de doença subjacente, compensando, até que já não consigam fazê-lo e em seguida apresentando-se como gravemente doentes; (4) os proprietários podem não reconhecer a existência ou a importância de mudanças subtis nos seus animais. Assim, o aconselhamento médico com recurso a consultas regulares que avaliem o estado de saúde dos animais e oriente os tutores, especialmente a partir de idade média/ avançada, permite uma deteção dos estádios iniciais de DRC e uma melhor monitorização da evolução da mesma, melhorando a qualidade de vida e podendo prolongar a sobrevivência do animal afetado, sendo menos dispendioso e mais bem-sucedida que a gestão de um animal em crise (Pittari *et al.*, 2009). Os gatos presentes no estadio I foram diagnosticados com maior frequência em consulta de check up pois nas fases iniciais da doença renal, apresentam apenas sinais clínicos subtis ou inespecíficos que podem mascarar a doença, levando o proprietário a associar essas alterações à idade, não dando a devida importância à situação (Ross *et al.*, 2006). Por outro lado, podem estar assintomáticos e os sinais clínicos apenas se manifestarem mais tarde no processo da doença, em estádios mais avançados, após uma significativa lesão renal (Reynolds & Lefebvre, 2013). Não foram diagnosticados animais no estadio IV em consulta de check-up, provavelmente devido à gravidade da sintomatologia e das lesões orgânicas neste último estadio da doença renal (Polzin, 2010, Reynolds & Lefebvre, 2013).

Relativamente aos dados da história pregressa da doença e aos resultados do exame objetivo, é necessário ter em conta que a informação nas fichas clínicas dos animais poderia não estar completa. Ainda que os dados obtidos da história pregressa dos animais e do exame objetivo sejam similares aos concluídos em estudos realizados precedentemente, os valores apresentados variam na sua prevalência e esta diferença pode ser justificada devido ao tamanho da amostra do presente estudo ser bastante inferior comparativamente com os outros estudos, a seguir apresentados. No presente estudo, os achados mais frequentemente referidos pelos tutores na história pregressa, aquando da apresentação dos animais á consulta foram: 39% anorexia parcial, 27% vómitos, 24% perda de peso e letargia, 21% PD, 12% PU, 9% anorexia total. Segundo Elliott e Barber (1998), num estudo que incluía 80 gatos com DRC, concluíram que 70% apresentava PD e 31% PU, 33% tinham

diminuição do apetite e 22% vômitos. No que respeita o exame objetivo, conclui-se que cerca de metade dos animais apresentavam desidratação (48%) e má condição corporal (42%) e quase um quinto dos gatos mostrava sinais de doença periodontal e prostração. Com menor frequência, foi observado perda de peso (15%), alterações na auscultação cardíaca e tireoide palpável (9%) e apenas uma minoria apresentava estomatite (6%) e mau estado da pelagem (6%). O estudo epidemiológico da IRIS e Novartis (2004), relativamente à prevalência de sinais clínicos referidos pelos tutores, concluiu que: 40,3% dos gatos mostrava ter PU/PD; 40,1% perda de peso; 22,8% perda de apetite; 22,4% vômitos e 12% letargia. Os sinais clínicos mais frequentemente observados durante o exame físico destes pacientes foram: problemas dentários (34.5%), palpação renal anormal (18.4%), perda de peso (17%), alterações da pelagem (16.6%) e desidratação (10.9%). Mais recentemente Reynolds e Lefebvre (2013) apresentaram que a prevalência de sinais clínicos detetados pelos tutores de gatos com DRC varia de muito elevada (<75%) para sinais como letargia, anorexia e PD; alta (40-75%) para depressão, vômitos, fraqueza e PU; moderada (10- 39%) para disfagia, desconforto oral e lesões na cavidade bucal, halitose e constipação; baixa (<10%) para hematúria, disúria, diarreia e sinais neurológicos. Concluíram ainda que, a prevalência de achados clínicos no exame objectivo é alta (40-75%) para desidratação, caquexia e perda de peso; moderada (10-39%) doença periodontal, gengivite e ulceração oral, má condição de pelagem, alterações na auscultação cardíaca, à palpação abdominal rins de grandes dimensões ou pequenos e irregulares, tireoide palpável, hipotermia, taquipneia, membranas mucosas pálidas; baixa (<10%) hipertermia e lesões de retina. No estímulo iatrotópico, verificou-se que a sintomatologia é praticamente ausente no estadio I, sendo a anorexia parcial o sintoma mais representativo mas frequência de apenas 3% (1/33) o que não permite tirar conclusões. Segundo Polzin (2010) e Reynolds e Lefebvre (2013), gatos no estadio I não apresentam sinais clínicos de disfunção renal exceto poliúria e polidipsia. Ainda segundo Reynolds e Lefebvre (2013), a frequência dos sinais clínicos é semelhante em estadios II e III mas o estadio IV está normalmente associado com o aumento de frequência e gravidade dos sinais clínicos. Assim, nos estadios II e III, a maioria dos sinais clínicos são não específicos (tais como poliúria/polidipsia (PU/PD), diminuição do apetite que pode ser confundido com apetite caprichoso, letargia, perda de peso e mau estado da pelagem) (Ware, 2006; Meyer, 2004; Polzin, 2010). Na população de gatos deste estudo, no estadio II da DRC, o sinal clínico com maior representatividade foi a anorexia parcial, seguindo-se a letargia, polidipsia, vômitos, perda de peso e, por fim, a poliúria. O estadio IV está, normalmente associado a um aumento na frequência e gravidade dos sinais clínicos (Reynolds & Lefebvre, 2013), pois nesta fase ocorre uma falha renal crónica, e estes surgem como consequência da perda de função renal (Polzin, 2010). No presente estudo os

sinais clínicos mais representativos no estadio IV foram anorexia e anorexia parcial, sendo estes considerados inespecíficos para a fase final da DRC.

Entre os sinais clínicos que parecem ser mais facilmente identificados pelos tutores dos gatos com DRC, predominam a PU/ PD, perda de peso progressiva e um declínio no apetite que por vezes pode ser confundido com seletividade de apetite. Destes sinais, os mais propensos a uma pronta consideração da DRC são PU e PD (Polzin, 2010). Os tutores tendem a detetar a PD duas vezes mais do que detetam a PU (Ford & Mazzaferro, 2006; Polzin, 2010). A PD pode ser reconhecida devido aos recipientes com água terem de ser preenchidos com maior frequência ou porque os animais podem buscar mais água a partir de fontes novas ou incomuns. A PU em gatos é frequentemente reconhecida quando a caixa da areia parece mais húmida, mais pesada ou apresenta mais aglomerado. A PU/ PD está relacionada com perda de capacidade, por parte do rim de concentrar a urina. Na DRC ocorre um aumento compensatório na taxa de filtração glomerular nos nefrónios remanescentes e um aumento proporcional no volume de fluido é apresentado aos túbulos renais distais. O aumento da taxa de fluxo tubular provoca uma redução na ureia e sódio a ser reabsorvido e o resultado é uma diurese osmótica, que pode ser exagerada por uma redução do gradiente de concentração da medula renal (Polzin, 2010). Polidipsia é uma resposta compensatória à poliúria. Se a ingestão de líquidos não consegue manter o ritmo das perdas urinárias ocorre desidratação por causa da incapacidade do rim conservar a água através da concentração de urina (Polzin, 2010). Os sinais gastro- intestinais (GI) são considerados como sendo os mais proeminentes indicadores de uremia e representam uma das principais razões para que os tutores levem os seus animais à consulta. A diminuição do apetite e a perda de peso são achados não específicos que muitas vezes precedem outros sinais GI de uremia (Reynolds e Lefebvre, 2013). Muitas vezes a diminuição do apetite pode ser confundido por parte dos tutores como seletividade para determinados alimentos e pode variar, aumentando ou diminuindo, ao longo do dia. Esta diminuição de apetite em animais com DRC tem origem multifatorial. Estudos realizados em modelos de roedores sugerem a presença de um fator anorético presente no plasma de pacientes urémicos e que pode estar na causa da supressão do apetite dos mesmos (Anderstam *et al.* 1996). Também concentrações elevadas de leptina no soro de animais urémicos têm sido implicadas como fator que contribui para a anorexia (Wolf *et al.*, 2002). Náuseas e sensação de alteração do paladar, devido a um aumento dos níveis de ureia, amónia e outras toxinas retidas na saliva de animais urémicos podem também contribuir para anorexia (Polzin, 2010). Os fatores que provocam a perda de peso e a má condição corporal compreendem a anorexia, náuseas, vómitos e a redução consequente na ingestão de nutrientes, alterações hormonais e metabólicas e fatores catabólicos relacionados com a uremia, em particular a acidose

(Polzin, 2010). O vômito é um sinal frequente mas inconstante de uremia e a sua gravidade correlaciona-se variavelmente com a magnitude da azotemia (Polzin, 2010). Elliott e Barber (1998) descrevem a ocorrência de vômitos em cerca de um quarto a um terço dos gatos urêmicos. Este pode prejudicar a polidipsia compensatória aumentando o risco de desidratação, exacerbando a azotemia pré-renal e os sinais clínicos de uremia (Polzin, 2010). As causas para a ocorrência de vômitos passam por: (1) estimulação do quimiorreceptor da zona trigger (CTZ) pelas toxinas urêmicas; (2) hiperacidez gástrica e (3) irritação do trato gastrointestinal (Grauer, 2009).

O estudo da doença periodontal em gatos urêmicos tem cada vez mais interesse como fator predisponente da DRC, contudo, uma causa e efeito definitivo ainda não foi epidemiologicamente demonstrado. Elliott e Barber (1998) realizaram um estudo no qual concluíram que 30,8% dos gatos urêmicos da série tinham doença periodontal subjacente. Glickman *et al.* (2011) encontraram uma associação entre DRC e a gravidade da doença periodontal em cães, concluindo que a gravidade da doença periodontal aumenta com a gravidade da DRC e, ainda que independente do diagnóstico clínico de DRC, a gravidade da doença periodontal está também associada com valores de creatinina sérica > 1,4mg/dl e BUN > 36mg/dl. Em gatos, ainda não há evidências sobre uma possível relação entre a DRC e a doença periodontal. A DRC moderada a grave pode resultar em estomatite urêmica caracterizada por ulcerações orais, descoloração acastanhada da superfície dorsal da língua, necrose e descamação da porção anterior da língua, podendo também cursar com a presença de xerostomia. A degradação da ureia em amônia pela urease das bactérias presentes na boca dos gatos podem contribuir para maioria destes sinais que, juntamente com uma má higiene oral e doenças dentárias, podem agravar o início e o grau de estomatite urêmica (Polzin, 2010).

A presença de azotemia foi um dos pontos-chave no diagnóstico da DRC, no presente estudo. Quer a creatinina quer a ureia sérica, ambas são parâmetros indicadores da função renal frequentemente utilizados na prática clínica. Os dados obtidos no presente estudo foram que a grande maioria dos gatos (88%) apresentava azotemia demonstrada pela elevação da concentração sérica de creatinina e BUN; um animal no estudo demonstrou o valor de BUN aumentado e o valor de creatinina normal. Apesar do recurso a ambos os parâmetros, a mensuração da creatinina sérica é mais confiável do que a ureia sérica como marcador indireto para avaliação da TFG, pois a primeira é menos influenciada por fatores não renais e sofre uma filtração glomerular sem reabsorção tubular, enquanto que na última, cerca de 50% do que é filtrado nos glomérulos é reabsorvido nos túbulos renais. À medida que a TFG diminui a concentração plasmática de creatinina aumenta, contudo esta é uma ferramenta insensível e imprecisa para definir e detectar a presença de

disfunção renal de forma fidedigna (Elliott & Brown, 2004). Isto acontece porque a taxa de produção diária de creatinina depende da massa muscular do animal, o que pode ter uma importância clínica em gatos geriátricos dado que naturalmente existe perda de massa muscular que ocorre com o avanço da idade, devido à progressão da DRC ou porque há um aumento da concentração sérica de creatinina quando 75% do tecido renal já foi destruído. Ainda assim, com estas condicionantes, a medição da creatinina sérica fornece-nos informações importantes acerca da função renal ao longo do tempo, para além de que permite realizar o estadiamento da doença que é útil para elaborar um plano terapêutico mais adequado e emitir prognósticos. Foram observadas correlações estatisticamente significativas entre os valores de BUN com os valores de creatinina e com o estadiamento da DRC. Observou-se um aumento pronunciado dos valores de BUN, com a progressão dos estádios da DRC não tendo sido registado um aumento significativo entre os estádios I e II, sendo notório este aumento no estádio III comparativamente com o estádio I e no estádio IV comparativamente com o estádio I e II. Foi observado que o aumento dos valores de BUN corresponde a um aumento dos valores de creatinina o que significa que existe um coeficiente de correlação positivo. Segundo Polzin (2010), a relação entre este parâmetro com a creatinina sérica é bastante estreita. Assim, quando ocorrem grandes alterações na TFG no início do desenvolvimento da DRC podem provocar pequenos aumentos do BUN e da creatinina sérica que podem ser difíceis de apreciar clinicamente, enquanto nos estádios mais avançados da DRC pequenas alterações na TFG podem provocar grandes alterações nas concentrações de BUN e creatinina (Polzin, 2010).

Segundo a IRIS (2016), o estadiamento da DRC deve ser realizado após estabilização do paciente e com base na determinação do valor médio das concentrações plasmáticas de creatinina. Para a realização de um correto estadiamento, os gatos devem estar em jejum e corretamente hidratados e a determinação é feita com base nos valores de creatinina plasmática, avaliada pelo menos duas vezes no mesmo paciente estável. No presente estudo não foi possível garantir que todos os gatos se encontravam em jejum e este fator deve ser considerado na comparação e interpretação dos resultados. Esta forma de classificação da doença tem como principal objetivo padronizar a abordagem ao paciente, melhorando a comunicação entre médicos veterinários e para com os tutores dos animais, facilitando o diagnóstico, monitorização e prognóstico. Este sistema propõe ainda linhas terapêuticas de acordo com o estádio da doença, ainda que o tratamento dos gatos com DRC seja planeado individualmente (IRIS, 2016). No presente estudo observou-se que 12% (4/33) dos gatos encontravam-se no estádio I (creatinina plasmática <1,6 mg/dl), quase cerca de metade dos gatos, 49% (16/33), foram classificados no estádio II (creatinina plasmática 1,6- 2,8 mg/dl. No estádio III foram categorizados 27% (9/33) dos animais

(creatinina plasmática 2,9- 5mg/ dl) enquanto que 12% (4/33) foram diagnosticados no estadio IV da doença (creatinina plasmática > 5mg/ dl). Os Gatos representados no estadio I não tendo alterações nas concentrações séricas de creatinina (Gato 13, 14, 29 e 31 representados na Tabela A2.2 no Anexo II) foram incluídos pois apresentavam outras alterações renais como inadequada concentração urinária, com exclusão de causas não renais envolvidas, o gato 29 apresentava ainda um valor de RPCU que o caracterizava como proteinúrico no limite (tendo sido excluídas causas extra-renais de proteinúria) e ambos os gatos 14 e 13 mostravam alterações morfológicas à US renal. O projeto epidemiológico da IRIS classificou 789 gatos relativamente ao estadio da DRC em que se encontravam, com recurso aos algoritmos de classificação da doença renal (IRIS & Novartis, 2004). Comparativamente com o presente estudo, os resultados obtidos diferem quanto à distribuição dos gatos pelos quatro estadios. Assim, no projeto epidemiológico da IRIS, 33,3% dos gatos encontravam-se no estadio I, 37,2% no estadio II, 15,4% no estadio III e 14,1% no estadio IV e a maioria, 70,5% dos gatos estavam classificados no estadio I e II da DRC (IRIS & Novartis, 2004). Também no presente estudo, a maioria dos gatos, 61%, foram diagnosticados no estadio I e II. As principais diferenças na distribuição dos animais, entre estes dois estudos, encontra-se no estadio I, II e III sendo que, no presente estudo, os gatos diagnosticados no estadio I foram cerca de um terço inferiores aos diagnosticados no mesmo estadio no projeto epidemiológico da IRIS. Esta diferença percentual pode dever-se ao facto que apenas recentemente, em Portugal, se começou a dar importância às consultas de check-up que permitem um diagnóstico precoce da doença e devido ao facto que a presente amostra de gatos seja bastante inferior à observada pelo Projeto IRIS & Novartis (2004). Embora o diagnóstico dos gatos no estadio II seja o predominante em ambos os estudos, o presente estudo engloba praticamente metade dos animais (49%), enquanto no projeto epidemiológico da IRIS são caracterizados 37,2% dos gatos. A predominância de gatos no estadio II pode dever-se ao facto que é nesta fase de progressão da doença renal que os tutores poderão começar a notar alguma sintomatologia e daí ficarem mais alerta e levarem os animais à consulta. Os valores apresentados pelo projeto epidemiológico da IRIS são inferiores pois o número de animais diagnosticados no estadio I é bastante superior ao observado no presente estudo, podendo concluir-se que o diagnóstico precoce da DRC foi mais eficiente no projeto epidemiológico IRIS & Novartis (2014). Relativamente ao estadio III os valores obtidos no presente estudo foram relativamente superiores aos atingidos pelo estudo do projeto epidemiológico da IRIS e Novartis (27% e 15,4% respetivamente), neste estadio os animais começam a apresentar sinais clínicos específicos relacionados com a perda de função renal.

Uma complicação comum nos gatos com DRC é o Hiperparatireoidismo renal secundário (RHPTH), que é mais comum e mais grave em graus mais elevados de disfunção renal (Reynolds & Lefebvre, 2013). Assim é importante avaliar as concentrações de fosforo e cálcio (de preferência ionizado) em animais com DRC, embora sejam testes relativamente insensíveis para detetar e diagnosticar RHPTH (Paepe & Dominet, 2013). Segundo Roudebush et al., (2009) a hiperfosfatemia é descrita em cerca de 60% dos gatos com DRC e tem sido correlacionada com a progressão da doença. No presente estudo apenas o gato 33 não foi submetido à mensuração do fósforo por motivos económicos dos tutores. Dos gatos que fizeram a mensuração de fósforo 38% apresentava valores compatíveis com hiperfosfatemia o que corrobora com os resultados concluídos num estudo recente de Giovaninni et al. (2013), em que 35% dos animais apresentavam hiperfosfatemia, numa amostra de 40 gatos. A medição da PTH fornece mais informações acerca da glândula paratireoide, contudo os ensaios de PTH são caros, o manuseamento correto da amostra é difícil e não se encontram largamente disponíveis (Paepe & Dominet, 2013). No presente estudo foi ainda possível observar que os valores de fósforo tem um significado estatístico pois quando relacionados com os estadios da doença renal são significativamente superiores no estadio IV quando comparados com os estadios I e II. Ainda no mesmo estudo, Giovaninni et al., (2013) descreve que todos os gatos com estadio IV da doença renal tinham hiperfosfatemia e o mesmo foi observado no presente estudo. A DRC é a causa mais comum de hiperfosfatemia em cães e gatos adultos (Kidder & Chew, 2009). As alterações do metabolismo do fósforo começam a surgir no início da doença renal, manifestando-se através da hiperfosfatemia e do hiperparatireoidismo renal secundário, particularmente comuns em gatos, com estadio III e IV, assim como a gravidade do hiperparatireoidismo renal secundario (RHPTH) aumenta com o grau de azotemia (Reynolds & Lefebvre, 2013). Estas alterações surgem nas fases iniciais da doença renal, dado ao aumento dos níveis de PTH, existindo uma regulação endócrina na concentração do fósforo através de um mecanismo compensatório de diminuição da absorção de fósforo nos túbulos renais e um aumento consequente na excreção de fósforo na urina. Com a progressão da doença, quando a filtração glomerular se encontra abaixo dos 20%, este mecanismo compensatório deixa de existir, levando consequentemente ao desenvolvimento da hiperfosfatemia (Kidder & Chew, 2009).

O presente estudo apenas inclui a mensuração do cálcio total em 9 dos gatos incluídos na série. Destes, 22% (2/9) apresentavam hipercalcemia. A hipercalcemia ocorre esporadicamente em gatos com DRC, podendo a elevação do cálcio total ocorrer em 38% destes animais (Schenck & Chew, 2012). A descoberta de hipercalcemia e azotemia renal primária coloca um problema de diagnóstico pois a hipercalcemia pode ser uma causa ou o

efeito da DRC. A prevalência de hipercalemia aumenta com a gravidade da azotemia mas efeitos deletérios apenas estão presentes se houver aumento da concentração sérica de cálcio ionizado (Schenck e Chew, 2012).

A hipercalemia é incomum em gatos com DRC, tendo uma prevalência de 12- 22% (Paepä & Daminet, 2013), ocorrendo principalmente nas fases terminais da doença renal em que a excreção de potássio é reduzida. O presente estudo corrobora com os valores apresentados por Paepä & Daminet (2013), concluindo que dos 9 animais em que foi feita a mensuração de potássio, 22% (4/9) tinham hipercalemia.

Na avaliação da presença de anemia usou-se o Htc como teste de diagnóstico diferencial. O não recurso ao hemograma completo é uma limitação do presente estudo mas a sua não realização prendeu-se com aspetos económicos dos tutores dos animais. Os valores de hematócrito variaram entre 10%- 43%. Anemia foi registada num terço dos gatos em que foi realizada a análise e os valores variaram num mínimo de 10% e num máximo de 23%. Em conformidade com os intervalos propostos por Couto (2009), 30% (3/10) dos gatos apresentava uma anemia ligeira (Htc entre 20%- 24%), 40% (4/10) demonstravam uma anemia modelada (Htc 15%- 19%) e 30% (3/10) dos animais tinham uma anemia grave (Htc  $\leq$ 14%). Segundo Chalhoub et al. (2011), estima-se que 30-65% dos gatos com DRC desenvolvam anemia o que se encontra em consonância com os resultados obtidos no presente estudo. A anemia secundária a DRC tem sido caracterizada tanto no homem como nos animais de companhia. A eritropoiese é controlada principalmente pela produção do fator de crescimento hematopoiético eritropoietina (EPO) em resposta a anemia. EPO é produzida predominantemente nas células intersticiais peritubulares do córtex interno e da medula externa do rim e o principal estímulo para a sua síntese é a hipóxia renal, sendo a sua taxa de produção inversamente proporcional à capacidade de transporte de O<sub>2</sub> pelo sangue. O principal local de ação desta hormona é a medula óssea, onde se liga ao seu recetor expresso na superfície de células progenitoras eritróides levando à eritropoiese. Com a característica progressiva da DRC ocorre perda de células renais capazes de produzir EPO o que induz o desenvolvimento da anemia. Este pode ainda ser agravado se houver perdas de sangue e por haver uma redução do tempo de vida dos glóbulos vermelhos induzido pela síndrome urémica. A gravidade e a evolução da anemia secundária à DRC em gatos relaciona-se com o estadio da doença em que o animal se encontra, agravando à medida que a doença progride (Chalhoub et al 2011). O mesmo foi observado no presente estudo em que Htc diminuiu com a progressão do estadiamento, sendo os seus valores nos estadios I e II (31 e 29, respetivamente) significativamente superiores que ao valores de hematócrito no estadio IV (16,25). Em 9% dos gatos (3/27) os valores de proteínas totais (Pt) encontravam-se ligeiramente aumentados associados a ligeira desidratação, mesmo após

re-hidratação. Os Gatos 20, 27 e 28 apresentavam valores aumentados de Pt, sendo que o gato 27 apresentava uma % de Htc compatível com anemia e os Gatos 20 e 28 apresentavam uma % de Htc normal (Anexo II, Tabela A2.2) Em animais com algum grau de desidratação e importante a correção da mesma para posterior reavaliação do hematócrito e das proteínas totais, pois a anemia pode estar mascarada (DiBartola, 2009). Na correlação entre o Htc e a creatinina verificou-se uma diminuição dos valores do primeiro parâmetro com o aumento dos valores do segundo. A anemia é diagnosticada entre 30-65% dos gatos com DRC e normalmente a severidade desta é tipicamente proporcional com a perda de função renal, tendo esta maior expressão nos estadios finais da doença renal (Chalhoub et al, 2011), sendo que Htc diminui à medida que se avança nos estadios da DRC e com o aumento do grau de azotemia (Chalhoub et al, 2011; Reynolds & Lefebvre, 2013). A anemia induzida pela DRC resulta principalmente da produção inadequada de eritropoietina (Reynolds & Lefebvre, 2013).

O hipertireoidismo é a doença endócrina mais comum dos gatos e pode ser observada concomitantemente com a DRC (Reynolds & Lefebvre, 2013). Ambas as doenças são comuns na população geriátrica e as suas frequências aumentam com a idade dos gatos (Vaske et al., 2015). Segundo Hoek e Daminet, 2009, com base em vários estudos, a prevalência de DRC pre-existente em gatos com hipertireoidismo varia de 14- 40%. O hipertireoidismo pode agravar a DRC co-existente ou até mesmo mascara-la, podendo a DRC surgir em 15,3- 39% dos gatos após o tratamento do hipertireoidismo, como tal a todos os tutores dos gatos da amostra foi sugerido que realizassem a mensuração de T<sub>4</sub>, à exceção do gato 30 que não mostrava indicação por ser um animal relativamente jovem. Contudo por motivos económicos apenas 11 gatos que realizaram doseamento e destes apenas 4 (36%) revelaram valores acima dos de referência. Observou-se um aumento pronunciado dos valores de T<sub>4</sub>, com a progressão dos estadios da DRC sendo os valores de T<sub>4</sub> significativamente superiores no estadio III quando comparados com os estadios I e II.

O estudo ecográfico apesar de não fornecer informações sobre o funcionamento renal mas é uma ferramenta de grande utilidade no diagnóstico de alterações morfológicas do rim (Lisciandro, 2014). O exame ecográfico dos rins proporciona uma excelente visualização do tamanho, forma e arquitetura interna destes órgãos (Larson, 2009). Contudo, não existem achados específicos e conclusivos no estudo ecográfico que ajudem a distinguir as várias etiologias que podem levar ao desenvolvimento da DRC em gatos (Nyland et al., 2002). A história pode orientar o diagnóstico, mas normalmente é necessário recorrer a biopsia renal e análise histopatológica para confirmação (DiBartola, 2010). A imagem dos rins de pacientes com DRC são tipicamente de tamanho pequeno, irregulares (em fases terminais), com ecogenidade do córtex e da medula normal ou aumentada e

com fraca diferenciação cortico-medular da arquitetura renal interna. Em estadios avançados, podem ainda ser observados por vezes, pequenas áreas de mineralização, representados como focos hiperecoicos com ou sem sombra acústica distal. Estes focos de mineralização podem ser depósitos de fósforo ou cálcio, proporcionados devido à longa exposição a elevadas concentrações de PTH associados com a diminuição da função renal (Debruyn et al., 2012). No HVAC o estudo ecográfico renal faz parte do protocolo de diagnóstico da DRC, pelo que a todos os tutores é sugerido que os seus animais façam o exame de US renal. Por motivos económicos dos tutores, apenas 16 animais realizaram o estudo ecográfico renal, pelo que perto de dois terços (69%, 11/16) mostravam ter contornos irregulares dos rins e hiperecogenicidade do córtex renal, segundo (Dennis et al., 2010) numa fase inicial da DRC poderá não provocar alterações acentuadas nos contornos, embora numa fase mais avançada possa resultar em contornos irregulares (Dennis et al., 2010; Sparkes et al., 2016); metade dos gatos tinha espessamento do córtex renal (50%, 8/16); um terço apresentava atrofia unilateral renal assim como outro terço dos gatos apresentavam atrofia bilateral renal (31%, 5/16) e um quarto dos animais tinham rins normodimensionados (25%, 4/16) Segundo Bartges *et al.* (2012) e Sparkes et al., (2016) associam a presença de rins com tamanho inferior a normal com a presença de DRC, contudo é aceitável que não apresentem qualquer alteração no tamanho (Dennis et al., 2010; Langston, 2010) o que vai de acordo com a variação do tamanho dos rins observados no presente estudo que variam entre tamanho inferior ao normal e o tamanho normal. Numa pequena minoria, houve animais com dilatação pielocalicial (18%, 3/16), diferenciação cortico-medular diminuídas e mineralização dos divertículos (13%, 2/16) e apenas um animal tinha quisto renal (6%, 1/16).

No que diz respeito à determinação do perfil urinário este foi realizado em todos os gatos da série. No exame macroscópico da urina, concluiu-se que a cor variou entre amarelo e amarelo claro correspondendo à cor esperada de urinas pouco concentradas (DiBartola, 2010). Na grande maioria, as amostras tinham uma urina límpida e apenas uma minoria (9%) mostrou ter uma urina ligeiramente turva. O aspeto turvo levanta a suspeita da existência de conteúdo celular, muco, detritos ou cristais, sendo considerado normal na ausência de outras alterações macro ou microscópicas (Reine e Langston, 2005; DiBartola, 2010). Todos os gatos da amostra populacional tinham incapacidade na concentração da urina com valores de DU que variaram entre 1004 e 1028 caracterizando-se estas como urinas pouco diluídas. Verificou-se que 52% dos gatos tinham uma urina isostenúrica, 45% tinha urina hiperstenúrica e 3% hipostenúrica. Esta última, caracteriza-se por uma urina com DU entre os valores de 1001 a 1007 e, para que ocorra, implica uma diurese relativa, que poderá ser aceitável em casos de sobre-hidratação. Doenças como diabetes insípido,

hiperadrenocorticismo, hipertiroidismo, piometra, hipercalcemia, hipocalemia, doença hepática ou polidipsia psicogénica podem evidenciar este sinal clínico. No presente estudo apenas um animal apresentou urina hipostenúrica, não se enquadrando com a restante apresentação clínica da DRC no que respeita à amostra populacional analisada, o que levanta algumas hipóteses para interpretação deste valor. Poderá ter ocorrido um erro na realização/ interpretação/ registo da análise ou o animal poderia padecer de qualquer uma das condições associadas a uma urina hipostenúrica, referidas anteriormente, que não estivesse diagnosticada na altura da recolha da urina. Todos os restantes gatos da série apresentaram valores de densidade urinária classificados entre urinas isostenúricas (1.007-1.015) e urinas hiperstenúricas (>1.016). Segundo Paepe e Daminet, 2013 geralmente, gatos com DRC nos estágios II a IV apresentam valores de DU inferiores a 1.035 o que é corroborado pelos valores obtidos no presente estudo. Para fins clínicos, é importante ter em conta que o grau de desidratação dos animais pode influenciar os valores de DU, pois a osmolaridade do plasma é superior ao normal devido à perda de água e à retenção anormal de solutos (Polzin, 2010). No presente estudo, como referido anteriormente, todos os animais que se apresentavam desidratados foram rehidratados previamente à realização da mensuração da DU. Foi notório um decréscimo significativo da DU com a progressão do estadiamento. A média de DU no estadio I (1.025) foi significativamente superior à média de DU nos estadios III e IV (1.014 e 1.013, respetivamente), não tendo sido observadas diferenças significativas entre os estadios I e II.). Na correlação entre a DU e a creatinina verificou-se uma diminuição dos valores do primeiro parâmetro com o aumento dos valores do segundo. Como referido anteriormente, segundo Paepe e Daminet (2013) gatos com estadiamento IRIS II a IV da DRC apresentam valores de DU inferiores a 1035. Contudo, até ao momento não foram concluídos estudos que demonstrassem uma correlação tão bem definida entre a DU e os diferentes estadios da DRC, como a observada no presente estudo.

Os valores de pH das amostras de urina variaram entre 5 e 7.5, encontrando-se dentro dos valores de referência para a espécie em estudo (DiBartola, 2010).

No exame bioquímico observou-se que 30% (10/33) dos gatos possuíam proteinúria na concentração de 30mg/ dL e 21% (7/33) apresentavam valores de 100mg/ dL. O teste rápido de bioquímica urinária, realizado através da tira de urina, é economicamente acessível, fácil de usar e interpretar (Grauer, 2006) contudo são testes subjetivos, com baixa sensibilidade e especificidade em gatos (Syme, 2009). O teste é baseado na reação entre os grupos livres de albumina que, ao se ligarem ao indicador incorporado no papel de filtro da tira, são responsáveis pela mudança de cor da mesma. Assim, a tira é mais sensível para a albumina uma vez que esta possui maior disponibilidade entre grupos amina livres comparativamente com as globulinas ou as proteínas de Bence- Jones. Na presença de

sedimento ativo (piúria, hematúria e/ ou bacteriúria), urina alcalina ou contaminada por compostos de amónio quaternário, ou caso a urina permaneça demasiado tempo em contato com o papel de filtro, podem surgir resultados falso-positivos (Grauer, 2006). Lyon et al. (2010) comparou a eficácia da deteção de albumina através da utilização dos testes da tira de urina, ácido sulfosalicílico, RPCU e ELISA espécie- específico, e concluíram que os dois primeiros métodos devem ser interpretados com cuidado, principalmente em gatos. Foi concluído ainda no mesmo estudo a especificidade para o teste de tira de urina de 11% o que indica a existência de um grande número de resultados falso- negativos (Lyon et al. 2010). Sempre que o teste rápido de tira de urina sugere a existência de proteinúria esta deve ser confirmada e quantificada com recurso a um outro teste mais conclusivo. Lyon et al., (2010) concluiu ainda que no caso dos gatos, esta confirmação de resultados deve ser realizada com recurso ao teste ELISA espécie- específico uma vez que o RPCU originou um elevado número de resultados falsos negativos. No presente estudo, por motivos económicos dos proprietários e por disponibilidade do laboratório, o teste utilizado para confirmação da proteinúria renal foi o RPCU. A quantificação da proteinúria renal é importante em gatos com DRC pois contribui para avaliar a gravidade da lesão renal, a resposta à terapêutica e a progressão da doença. Antes da determinação do RPCU é aconselhável a realização de urianálise completa. Em casos de evidência de inflamação, hemorragia ou infeção bacteriana a quantificação de proteinúria deve ser repetida após terapêutica bem-sucedida (Grauer, 2006). Ainda no exame bioquímico 67% dos animais (22/33) apresentavam hematúria no teste de tira de urina na concentração de 5-10 células/ $\mu\text{L}$ . A presença de sangue vestigial nas amostras de urina pode ter a ver com o procedimento de recolha de urina através da técnica de cistocentese (DiBartola, 2010).

Neste estudo, a análise microscópica do sedimento urinário foi realizada em 30% (10/33) dos gatos da série, pois os restantes animais não apresentavam sedimento na amostra. Em todas as amostras existiam raras células epiteliais de descamação, em 90% (9/10) foram visualizados raros leucócitos, em 80% (8/10) foram observados raros eritrócitos, 30% (3/10) foram visíveis gotículas de gordura, 20% (2/10) possuíam cristais amorfos e noutros 20% (2/10) apresentavam raras partículas com movimentos brownianos. O estudo microscópico do sedimento urinário destes animais não apresentou alterações sugestíveis compatíveis com inflamação ou hemorragia que levassem à suspeita que a origem da proteinúria fosse não renal. Também no projeto epidemiológico realizado pela IRIS & Novartis (2004) concluiu que 84,1% dos animais apresentavam sedimento urinário normal ou apenas com depósitos de hialina (IRIS & Novartis, 2004). A urocultura foi realizada em 2 casos, pois durante a evolução clínica destes, surgiu a suspeita de possível ITU, mas ambas as análises revelaram-se negativas. A realização do RPCU foi então

determinada nos animais da amostra que apresentaram proteinúria no teste rápido de bioquímica urinária, resultados estes que serão discutidos posteriormente.

Após o estadiamento dos pacientes com base na concentração plasmática de creatinina, a IRIS recomenda que seja realizado o sub-estadiamento de acordo com outros dois fatores: a quantidade de proteína excretada através da urina e a pressão arterial sistêmica (Elliott & Watson, 2010) dado serem considerados de fatores de risco independentes da lesão renal em Medicina Humana e exigirem tratamento específico. Segundo Elliott & Watson (2010) também nos pacientes veterinários parece ocorrer o mesmo. Cada um destes fatores pode surgir separadamente ou em conjunto em qualquer estadio da DRC (Elliott & Watson, 2010) e a avaliação destes é importante pois a proteinúria e a hipertensão podem influenciar o prognóstico do animal (Polzin et al., 2010). Todos os gatos após diagnóstico e estadiamento da doença renal foram sugeridos para proceder ao sub-estadiamento. Do total da amostra apenas 7 gatos não foram sub-estadiados, devido a que os tutores destes gatos não quiseram processar com o estudo por motivos econômicos.

Seguindo a proposta de estadiamento da IRIS, no que concerne ao grau de proteinúria, 50% (13/26) dos animais estudados apresentavam rácio UPC <0.2, e foram classificados como não proteinúricos (NP). Estes resultados são semelhantes aos observados anteriormente pelos autores Castro *et al.*, 2009, Syme et al. 2006 e King et al. 2007 que encontraram 43.3%, 49% e 66.6%, respetivamente, dos gatos com DRC não proteinúricos com valores de rácio UPC <0.2. Com valores de rácio UPC entre 0.2 e 0.4, os animais são classificados como proteinúricos no limite (PL) tendo sido observados 15% (4/26) dos gatos neste sub-estadio. Apesar da grande maioria dos gatos (65%) ter apresentado valores dentro do intervalo de referência para a espécie (<0.4), é importante salientar que num estudo publicado por King et al. 2007, foi demonstrado que valores baixos como 0.2 podem ter significado clínico e que quanto maior o valor de rácio UPC menor o tempo de sobrevivência do gato. Os restantes 35% (9/26) demonstraram valores de rácio UPC >0.4, o que os classifica como proteinúricos (P), caracterizando-os com uma perda de proteína urinária grave (Castro *et al.*, 2009). Mais uma vez, estes resultados vão de encontro aos 36,7% que apresentavam RCPU >0.4 no estudo de Castro et al. 2009. Contudo, 27% (7/26) dos gatos apresentavam RCPU >1, proporção superior à observada por Castro et al. 2009 que reporta 16,7% e relativamente superior às apresentadas por Syme et al. 2006 e King et al. 2007 que atribuem apenas 10% dos gatos com DRC apresentando RCPU >1. Segundo Grauer, 2007 este nível de proteinúria é mais frequentemente observada em cães e no Homem, sendo considerada grave e está associada a glomerulonefrite, enquanto nos gatos com DRC a lesão histopatológica mais frequente é a lesão tubulo-intersticial (Dibartola et al.

1987, Syme et al. 2006). Não obstante, valores de RCPU >1 podem ocorrer em gatos, usualmente naqueles em que a doença renal está próxima do estadio final (Lees et al. 2005, kuwahara et al. 2006, Castro et al. 2009). Os valores até aqui discutidos de RCPU são referentes apenas à primeira medição pois nas seguintes medições não foi possível, por motivos económicos ou de disponibilidade dos proprietários realizar a mensuração de todos os gatos da amostra populacional. Assim sendo, apenas 18% (6/33) e 9% (3/33) realizaram a 2º e a 3º medição, respetivamente. Para se avaliar a persistência da proteinúria a mensuração de RCPU deve ser realizada pelo menos três vezes não se estando estabelecido qual o período de tempo entre as avaliações, podendo este variar entre autores. Segundo Lees et al. (2005), devem ser realizados três ou mais testes, com um intervalo de duas ou mais semanas, já Grauer (2010), classifica a proteinúria como persistente quando positiva em três testes, intervalados entre sete a dez dias. Por não haver uma homogeneidade da amostra ao longo das três medições efetuadas, não foi possível confirmar a persistência da proteinúria que é considerada mais expressiva para avaliação do paciente que a proteinúria transitória (IRIS, 2016). Analisando a correlação do RCPU com o estadiamento da DRC em que os animais se encontravam, os dados sugerem não haver diferenças significativas em qualquer uma das medições. Pode observar-se uma maior variabilidade nos valores de RCPU na 1º medição que diminui nas medições seguintes em consequência da redução do número de observações. Segundo King et al. (2007), RCPU foi considerada um fator independente de risco para progressão da doença renal e para menor sobrevivência de gatos com DRC. Em humanos, o grau de proteinúria e de creatinina plasmática são considerados os melhores parâmetros testados para a determinação do risco de falha renal terminal, e a proteinúria é tida como o principal fator de progressão da DRC em pacientes diabéticos. Também em cães com DRC, a proteinúria é considerada um fator prognóstico importante (Castro et al., 2009). A proteinúria deve ser monitorizada regularmente por medição do rácio UPC, pois pode sofrer alterações devido ao curso natural da doença ou em resposta ao tratamento (Polzin, 2010).

A avaliação da pressão sanguínea é outro parâmetro utilizado para subestadiar os animais que padecem de DRC. Os pacientes são sub-estadiado pela pressão arterial sistólica de acordo com o grau de risco de danos ao órgão alvo, e se existe evidência de lesão de órgão-alvo ou complicações (IRIS, 2016). A IRIS (2016) recomenda a medição da pressão arterial em todos os pacientes com DRC. Assim, como recomendado no subestadiamento relativo à proteinúria, a persistência de hipertensão e dos seus riscos associados, devem basear-se em múltiplas determinações de preferência realizadas durante as visitas repetidas do paciente na clínica em dias separados, sendo também aceitável se durante a mesma visita com pelo menos 2 horas a separa as determinações (IRIS, 2016). É

aconselhado a reavaliação dos animais hipertensos, que apresentem risco moderado, em um ou dois meses ou em uma ou duas semanas para animais com hipertensão severa (IRIS, 2016). Na medição da pressão arterial neste estudo há que ter em conta que o método utilizado foi o Doppler, um método indireto, em que a sua correta execução é influenciada por fatores externos como o ambiente em que o animal se encontra, o seu temperamento e a experiência de quem executa a medição (Henik et al., 2005). Segundo os parâmetros fornecidos pela IRIS (2016), nenhum dos gatos analisados padecia de complicações/ lesões nos órgãos alvo. Na primeira medição realizada, os valores de PAS variaram entre 127mmHg e 173mmHg. Metade dos gatos (13/26) demonstrou ter uma PAS <150mmHg com um risco mínimo de desenvolverem lesões nos órgãos alvo, sendo classificados como normotensos. Cerca de um quinto, 19% (5/26) foram classificados como hipertensos no limite e os valores de PAS variaram entre 150-159mmHg demonstrando ter um baixo risco de desenvolvimento para lesões nos órgãos alvo. Não havendo nenhum registo de animais com valores de PAS que os classifiquem como hipertensos severos, os restantes 31% (8/26) apresentaram valores entre 160- 179mmHg compatíveis com hipertensão, que lhes atribuíam um risco moderado de desenvolver lesões em órgãos alvo. Os valores observados no presente estudo são semelhantes aos constatados pelo projeto epidemiológico da IRIS & Novartis (2004) em que 47,8% dos gatos da série foram classificados de hipertensos no limite ou hipertensos. Também Buoncompagni & Bowles (2013) referem que entre 20 a 60% dos gatos com DRC podem ser hipertensos. A pressão arterial foi inicialmente medida na maioria dos gatos, 79% (26/33), tendo sido os restantes cerca de um quarto da série, 21% (7/33) classificados como tendo risco não determinado. Na 2ª medição foram avaliados um terço dos gatos, 33% (11/33), sem representatividade de animais no 4º estadio da DRC. Na 3ª e última medição foram apenas avaliados 6% (2/33), encontrando-se ambos no estadio I da DRC. À semelhança dos valores de sub-estadiamento UPC, também se observa uma grande variabilidade nos valores de PA e estatisticamente não houve diferenças nos valores de PA observada nos diferentes estádios de DRC (particularmente, 1ª e 2ª medições). A hipertensão arterial sistémica pode ocorrer em qualquer estadio da doença renal crónica (Polzin, 2010). Idealmente, os animais devem ser monitorizados regularmente, e o tratamento deve ser adaptado de acordo com a sua resposta à terapêutica (IRIS, 2016). O estadio e sub-estadio atribuídos também devem ser reavaliados de acordo com as alterações verificadas.

Com base no que foi discutido anteriormente sobre o subestadiamento da proteinúria e da pressão arterial, podemos apontar algumas limitações na elaboração do desenho do presente estudo. Devia ter-se definido um intervalo de tempo específico entre as medições, quer de proteinúria quer de PA, em todos os animais, afim de se observar a

persistência de ambos os parâmetros ao longo do tempo. Caso as medições não seguissem os intervalos de tempo propostos entre si, os gatos da série deveriam proceder previamente a uma nova a medição de creatinina sérica a fim de assegurar que ainda se encontravam no mesmo estadio da DRC. A principal causa desta limitação prende-se com a disponibilidade de tempo e económica dos proprietários.

No fim da realização do presente estudo, a taxa de mortalidade dos gatos observados foi de 55% (18/33). A maioria, 89%, foram eutanasiados e apenas 11% morreram de forma natural estando todos no estadio I de DRC. O tempo médio de sobrevivência em cada estadio foi de: 359 dias no estadio I, 142 dias no estadio II, 154 dias no estadio III e 53 dias no estadio IV. Não foi possível esclarecer as causas da morte natural ou os motivos para realização de eutanásia em cada um dos animais, o que é apontado como uma limitação do presente estudo, uma vez que outras causas que não a DRC poderão estar incluídas. Isto poderá justificar os elevados desvios padrões correspondentes ao tempo médio de sobrevivência em cada estadio e a diferença média de dias de sobrevivência, quando comparados com o estudo retrospectivo apresentado por Polzin (2010) que avaliou o tempo médio de sobrevivência em 211 gatos com DRC com concentração de creatinina superior a 2,3mg/dL, concluiu-se um tempo médio de 771 dias. Gatos classificados com estadio II tiveram um tempo de sobrevivência médio de 1151 dias, chegando alguns gatos a sobreviver 8,5 anos. Para gatos no estadio III a expectativa de vida média foi de 679, com gatos a sobreviver até 5,75 anos. No estadio IV o tempo médio de sobrevivência foi de 35 dias.

Na análise dos resultados obtidos no presente estudo, é importante considerar algumas limitações que podem ter influenciado não só a obtenção como também a interpretação e conclusão dos mesmos. A ausência de um plano de abordagem padronizado para todos os gatos da amostra populacional assim como a falta do número de medições necessárias em cada grupo de estudo podem ser apontadas com as principais limitações deste estudo prospectivo. Os exames de diagnóstico apresentados no presente estudo correspondem aos que foram levados a cabo até ao momento em que os animais foram caracterizados quanto ao estadio da DRC segundo a IRIS. É possível que outros exames complementares de diagnóstico que avaliem os fatores de risco e de progressão da doença tenham sido realizados posteriormente ao estadiamento dos animais, mas estes não foram incluídos no presente estudo. É, igualmente, de salientar que o seguimento dos casos para avaliar a evolução da doença, a resposta à terapêutica administrada e as conseqüentes variações no estadiamento e sub-estadiamento da DRC nem sempre foi realizada com rigor científico. Explicações possíveis para estas limitações prendem-se com a cooperação dos proprietários, no que respeita a disponibilidade monetária e de tempo para o correto acompanhamento médico do animal e com a dinâmica hospitalar, em que nem sempre é

possível o adequado registo de todos os parâmetros. Outros fatores limitantes a ter em consideração incluem: curto período de estágio curricular, momento de realização do presente estudo, o que torna impossível o acompanhamento de todos cada caso.

## **CONCLUSÃO**

A DRC é uma doença complexa que se caracteriza por ser progressiva, podendo afetar até 20% da população felina (Polzin ,2010). Nas últimas décadas, tem apresentado uma tendência crescente na sua prevalência (Barber, 2004). Esta é uma das doenças diagnosticadas com maior frequência entre a população de gatos geriátricos (Polzin, 2010).

A prática clínica evidenciou alguns fatores limitativos no desenvolvimento do presente estudo, que acabou por influenciar os resultados do mesmo. Fatores estes que incluem: a não realização sistemática e protocolar de todos os exames complementares na população em estudo, o tempo não especificado de acompanhamento dos animais, a situação financeira e disponibilidade de tempo por parte dos tutores dos gatos, o que impediu a realização de um estudo mais detalhado e estatisticamente significativo. Ainda assim, através dos dados obtidos foi possível caracterizar a população em estudo, realizar o estadiamento e o subestadiamento com base nas recomendações fornecidas pela IRIS, correlacionar parâmetros como DU, hematócrito, BUN, fosforo e T<sub>4</sub> com os diversos estadios da DRC e com a concentração de creatinina sérica e o calcular tempo médio de sobrevivência em cada estadio.

Assim no presente estudo concluiu-se que a DRC é uma doença que ocorre independentemente do género, raça, estado vacinal, modo de vida, estado reprodutivo e idade dos gatos. Contudo a idade mostrou ser um fator de risco para o desenvolvimento da DRC pois a sua prevalência é mais incidente em animais com idade superior a 7 anos.

A maioria dos gatos apresentaram-se à consulta já com sinais de doença o que indica que existe ainda uma lacuna no diagnóstico precoce da DRC. O desafio passa por encontrar formas que permitam um diagnóstico o mais cedo possível da DRC, preferencialmente numa fase ainda antes da apresentação clínica da doença nos nossos animais de companhia. Os proprietários tem também um papel fulcral nesta fase, devendo estes estar consciencializados para a importância dos planos anuais profiláticos de verificação de saúde e consultas de check –up regulares, que começam a ter um significado mais acrescido em gatos de media idade a geriátricos. Foram ainda identificados os principais sinais clínicos que motivaram os tutores dos gatos a leva-los a consulta em que a anorexia parcial, vômitos, perda de peso, letargia e PD foram os que apresentaram maior representatividade e principalmente no estadio II.

Quanto ao estadiamento dos gatos da amostra populacional verificou-se uma predominância de gatos no estadio II da DRC, caracterizados por uma azotemia ligeira, vindo a frequência de gatos a decrescer com o aumento de nível do estadio. Estes dados estão em concordância com a bibliografia.

O subestadiamento com base na medição da proteinúria e da pressão arterial tem um papel fundamental e deve ser parte integrante no protocolo de abordagem e de diagnóstico de todos os gatos com DRC, pois ambos são considerados fatores independentes da progressão da lesão renal, que podem ocorrer em qualquer fase da doença não apresentando relação com o estadiamento.

Na relação entre os diferentes estádios da DRC e a idade dos animais, a DU, BUN, o fósforo, hematócrito, proteínas totais e cálcio possível observar-se um efeito significativo do estadiamento na DU, BUN, fosforo, hematócrito. Foi notório um decréscimo significativo da DU com a progressão do estadiamento, bem como dos valores de hematócrito. Pelo contrário, observou-se um aumento pronunciado dos valores de BUN e T4, com a progressão dos estádios da DRC, sendo o aumento dos valores de fósforo também estatisticamente significativo. Estes valores estão em conformidade com os resultados observados na relação da concentração de creatinina com a DU, BUN, fósforo e hematócrito. No caso do BUN e do fósforo o aumento dos valores destes parâmetros corresponde a um aumento dos valores de creatinina o que significa que existe uma correlação positiva e no caso da DU e do hematócrito, com a diminuição dos valores destes parâmetros, verifica-se um aumento dos valores de creatinina, o que significa que existe uma correlação negativa entre estes parâmetros.

Desta forma concluímos que o sistema de estadiamento e subestadiamento da IRIS propõe linhas base de auxílio aos Médicos Veterinários e outros profissionais da área da saúde animal para melhor comunicação, plano de diagnóstico, tratamento e prognóstico. Em suma, torna-se vital que, no dias de hoje, se consiga sensibilizar os proprietários para a DRC e, ao mesmo tempo, desenvolver métodos, ferramentas tecnológicas ou biomarcadores indicativos de DRC, permitindo uma deteção precoce da mesma, o que se fulcra no que diz respeito à manutenção da qualidade de vida e sobrevivência destes doentes.

## **Bibliografia**

Anderstam, B., Mamouh, A.H., Södersten, P., Bergström, J. (1996). Middle-sized molecule fractions isolated from uremic ultrafiltrate and normal urine inhibit ingestive behavior in the rat. *J Am Soc Nephrol* 7:2453 -2460.

Barber, P.J. (2004). The kidney. In E.A. Chandler, C.J. Gaskell & R.M. Gaskell (Eds.), *Feline medicine and therapeutics*. (3rd ed.). (pp. 281-303). Oxford: Blackwell Publishing.

Bartges, J. (2005). The problem with pee – chronic urinary tract disease. In *Proceeding of the NAVC North American Veterinary Conference Jan. 8-12, 2005, Orlando, Florida, 512-515*. Acedido a 14 de Abril de 2016. Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/206.pdf?LA=1>.

Bartges, J., Raditic, D., Kirk, C., Witzel, A.L., Hamper, B. & Murphy, M. (2012). Nutritional management of diseases. In S. Little, *The Cat: Clinical Medicine and Management* (1ª Ed., pp. 255-281). St. Louis: Elsevier Saunders.

Buoncompagni, S., Bowles, M.H. (2013). Treatment of systemic hypertension associated with kidney disease. *Compend Contin Educ Vet*. 2013 May;35(5):E1.

Brown, S.A. (1998). Management of feline chronic renal failure. *Waltham Focus*, 8(3), 27-31.

Castro, M.C.N., Marcello, G.C., Alencar, N. X., Ferreira, A.M.R. (2009). Avaliação da relação proteína-creatinina urinária em gatos com doença renal crônica. *Pesquisa Veterinária Brasileira*,29, 605-609.

Chalhoub, S., Langston, C.E., Farrelly, J. (2012). The Use of Darbepoetin to Stimulate Erythropoiesis in Anemia of Chronic Kidney Disease in Cats: 25 Cases. *J Vet Intern Med* 2012.

Chalhoub S., Langston, C., Eatroff A. (2011). Anemia of renal disease. What it is, what to do and what's new. *J Feline Med Surg* 2011; 13: 629–640.

Chew, D.J., DiBartola, S.P., Schenck, P.A. (2011) *Canine and Feline Nephrology and Urology*, 2nd edition Elsevier Saunders, St. Louis Missouri.

Chew, D.J. & DiBartola, S.P. (2007). Cats with chronic renal failure (CRF) – How different than CRF in dogs?. In *2007 Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association Congress*. Sydney, Australia. Acedido em Abr. 10, 2016, disponível em: [http://www.ivis.org/proceedings/Wsava/2007/pdf/82\\_20070519120207\\_abs.pdf](http://www.ivis.org/proceedings/Wsava/2007/pdf/82_20070519120207_abs.pdf).

Cortadellas, O. (2009). Importance of the control hyper-phosphataemia in the control of the progression of chronic renal disease. In *2009 Proceedings of the SEVC Southern European Veterinary Conference & Congresso Nacional AVEPA*. Oct. 2-4,

Barcelona, Spain. Acedido em Abr. 20, 2016, disponível em: [www.ivis.org/proceedings/sevc/2009/eng/cortadellas1.pdf](http://www.ivis.org/proceedings/sevc/2009/eng/cortadellas1.pdf).

Cortadellas, O. (2009b). Treatment for chronic renal disease. In 2009 Proceedings of the SEVC Southern European Veterinary Conference & Congresso Nacional AVEPA. Oct. 2-4, Barcelona, Spain. Acedido em Abr. 15, 2016, disponível em: [www.ivis.org/proceedings/sevc/2009/eng/cortadellas3.pdf](http://www.ivis.org/proceedings/sevc/2009/eng/cortadellas3.pdf).

Debruyne, K., Haers, H., Combes, A., Paepe, D., Peremans, K., Vanderperren, K. (2012). Ultrasonography of the feline kidney. Technique, anatomy and changes associated with disease. *J Feline Med Surg*; 14: 794–803.

Dennis, R., Kirberger, R.M., Barr, F. & Wrigley, R.H. (2010). Urogenital tract. *Handbook of Small Animal Radiology and Ultrasound* (2ª Ed., pp. 297-326). St. Louis: Elsevier Saunders.

DiBartola, S.P. (2010). Clinical Approach and Laboratory Evaluation of Renal Disease. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman, *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Volume 2 (7th ed.), (pp.1755-1787). Missouri: Elsevier.

DiBartola, S.P. (2009). Overview of chronic renal disease in cats. In: *Proceedings of the International SCIVAC Congress*, 140-141.

DiBartola, S.P. (2005). Renal disease: clinical approach and laboratory evaluation. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman, *Textbook of veterinary internal medicine – Volume 2*. (6th ed.). (pp. 1716-1730). St. Louis: Saunders.

DiBartola, S.P., Rutgers, H.C., Zack, P.M., Tarr, M.J. (1987). Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 190 (9), 1196-1202.

Elices-Mínguez, R. (2009). Chronic renal failure. *International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians*, (pp. 155-156).

Elliott, J. (2009). How can we recognise kidney disease at an early stage?. In *Proceedings of the 62nd International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians*, pp. 159 – 160. May 28-30, 2010 - Rimini, Italy. Acedido a 3 de Maio de 2016. Disponível em: [http://www.ivis.org/proceedings/scivac/2009/Elliott1\\_en.pdf](http://www.ivis.org/proceedings/scivac/2009/Elliott1_en.pdf).

Elliott, J. (2009a). How can we recognized kidney disease at an early stage? In 2009 *Proceedings of the International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians*. May 29-31, Rimini, Italy, 159-160. Acedido em Abr. 12, 2016, disponível em: [http://www.ivis.org/proceedings/scivac/2009/Elliott1\\_en.pdf](http://www.ivis.org/proceedings/scivac/2009/Elliott1_en.pdf)

Elliott, J. (2009b). Hyperphosphataemia and feline chronic kidney disease? In 2009 *Proceedings of the International Congress of the Italian Association of Companion Animal*

Veterinarians. May 29-31, Rimini, Italy, 163-164. Acedido em Maio. 7, 2016, disponível em: [www.ivis.org/proceedings/scivac/2009/Elliott2\\_en.pdf](http://www.ivis.org/proceedings/scivac/2009/Elliott2_en.pdf).

Elliott, J. (2007). Staging chronic kidney disease. In Elliot, J. & Grauer, G. F., *Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*. (2nd ed.). (pp. 159 – 166). Gloucester: BSAVA.

Elliot, J. & Barber, P.J. (1998). Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *Journal of Small Animal Practice*, 39(2), 78-85.

Elliott, J. & Brown, S. (2004). *Pocket guide to renal disease in the dog and cat*. Oxfordshire: Nova Professional Media Limited.

Elliott, J. & Watson, A.D.J. (2013). Overview of the IRIS staging system for CKD. IRIS, International Renal Interest Society. Acedido em set. 13, 2016, disponível em: <http://www.iris-kidney.com/education/staging-system.shtml>.

Finch, N. (2014). Measurement of glomerular filtration rate in cats- Methods and advantages over routine markers of renal function. *J Feline Med Surg*; 16, 736–748.

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. *J Vet Intern Med*;27:227-233.

Ford, R.B. & Mazzaferro, E.M. (2006). Patient evaluation and organ system examination. In Kirk & Bistner's *Handbook of veterinary – procedures and emergency treatment*. (8th ed.). (pp. 384-386). Missouri: Elsevier Saunders.

Francey, T. & Schweighauser, A. (2008). Clinical epidemiology of kidney diseases in the cat. *Veterinary Focus*, 18(2), 2-7.

Giovaninni, L. H., Kogika, M. M., Lustoza, M. D., Junior A. R., Wirthl V. A.B.F. & *et al.* (2013). Serum intact parathyroid hormone levels in cats with chronic kidney disease. Acedido a 20 de Março de 2017 em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-736X2013000200015](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X2013000200015).

Glickman, L.T. (2011). Association between chronic azotemic kidney disease and the severity of periodontal disease in dogs. *Prev Vet Med*;99:193–200.

Grauer, G.F. (2011). Proteinuria: Measurement and Interpretation. *Topics in Companion Animal Medicine*. Volume 26, Issue 3, August 2011, Pages 121–127.

Grauer, G.F. (2009). Urinary tract disorders. In R.W. Nelson & C.G. Couto, *Small Animal Internal Medicine*. (4th ed). (pp. 607-636; 653-659). St. Louis: Elsevier Mosby.

Grauer, G.F. & Atkins, C.E. (2007). Feline chronic kidney disease and systemic hypertension In 2007 *Proceedings of the Southern European Veterinary Conference*. Barcelona, Spain. Acedido em Maio 21, 2015, disponível em: [www.ivis.org/proceedings/sevc/2007/grauer1/chapter.asp](http://www.ivis.org/proceedings/sevc/2007/grauer1/chapter.asp)

Grauer, G. F. (2001). How is proteinuria detected?. Acedido em 18 de Maio de 2010, de IRIS (International Renal Interest Society), disponível em: <http://www.iris-kidney.com/education/en/education03.shtml>.

Gendron, K., Owczarek-Lipska, M., Lang, J. & Leeb, T. (2013). Maine Coon renal screening: ultrasonographical characterisation and preliminary genetic analysis for common genes in cats with renal cysts. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(12), 1079-1085.

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.

Henik, R.A., Dolson, M.K. & Wenholz, L.J. (2005). How to obtain a blood pressure measurement. *Clin Tech Small Anim Pract*, 20, 144-150.

Hoek I. V. (2009). Daminet S. Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems: A review. *Gen Comp Endocrinol* 2009;160:205–215.

Houston, D.M. & Radostits, O.M. (2000) O exame clínico. In O.M. Radostits, I.G. Mayhew & D.M. Houston (Eds.), *Exame clínico e diagnóstico em veterinária*. (pp. 71-97). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

International Renal Interest Society, IRIS (2016). IRIS Staging of CKD (modified 2015). Acedido em Abr. 5, 2016, disponível em: <http://www.iris-kidney.com/pdf/staging-ofckd.pdf>.

IRIS & Novartis (2004). IRIS epidemiological project. Descriptive analysis of population characteristics of dogs and cats with suspected chronic renal insufficiency. Acedido a 14 de Março de 2017, de IRIS (International Renal Interest Society), disponível em: <https://www.yumpu.com/en/document/view/3708888/novartis-iris-project-iris-international-renal-interest-society>.

Jepson RE. (2011) Feline systemic hypertension: classification and pathogenesis. *J Fel Med Surg*; 13: 25- 34.

Kidder, A., & Chew, D. (2009). Treatment options for Hyperphosphatemia in Feline CKD - What's out there? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 913-92.

King, J.N., Tasker, S. & Gunn-Moore, D.A. (2007) Prognostic factors in cats with chronic kidney disease. *J Vet Int Med*;21:906–916.

Korman, R. & White, J. (2013) Feline CKD: Current therapies – what is achievable? *J Feline Med and Surg*, 15 (S1), 29-44.

Kuwahara, Y., Ohba, Y., Kitoh, K. (2006) Association of laboratory data and death within one month in cats with chronic renal failure. *J Small Anim Pract*;47:446–450.

Langston, C. (2010). Acute uremia. In S.J. Ettinger & E.C.Feldman, *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (7ª Ed., pp. 1787-1814), St. Louis: Elsevier Saunders.

Lappin, M. R., Basaraba, R. J., & Jensen, W. A. (2006). Interstitial nephritis in cats inoculated with Crandell Rees feline kidney cell lysates. *J Feline Med Surg*, 8(5), 353-356.

Larson, M.M. (2009). In R. O'Brien & F. Barr (Eds.), *BSAVA Manual of canine and feline abdominal imaging*. (pp. 185-204). Gloucester: BSAVA.

Lees, G.E., Cianciolo, R.E. & Clubb, F.J. (2011) Renal biopsy and pathologic evaluation of glomerular disease. *Top Companion Anim Med*; 26:143–153.

Lees, G.E., Brown, S.A., Elliott, J., Grauer, G.F. & Vaden, S.L. (2005). Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal). *J Vet Intern Med*, 19, 377-385.

Lefebvre, H.P. (2011). Renal function testing. In J. Bartges & D.J. Polzin (Eds.), *Nephrology and Urology of Small Animals*. (pp.91-96). Iowa: Wiley-Blackwell.

Lisciandro, S. (2014). Focused or COAST3 - kidneys. In G.R. Lisciandro, *Focused Ultrasound Techniques for the Small Animal Practitioner* (1ª Ed., pp. 80-98). West Sussex: Wiley-Blackwell.

Lyon, S.D., Sanderson, M.W., Vaden, S.L., (2010). Comparison of urine dipstick, sulfosalicylic acid, urine protein-to-creatinine ratio, and species-specific ELISA methods for detection of albumin in urine samples of cats and dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2;236:874–879.

Meyer, H. P. (2004). The Diagnosis and Treatment of Chronic Renal Failure in the Dog & Cat. 29th World Congress of the World Small Animal Veterinary Association. World Small Animal Veterinary Association, Greece, October 6-9.

Nabity, M. B. (2010) Urinary Biomarkers of Chronic Kidney Disease in Veterinary Medicine: Where Do We Stand? In *Proceeding of the ACVP/ASVCP Concurrent Annual Meetings*. Oct. 30 – Nov.3, 2010 Baltimore, Maryland, USA. Acedido a 21 de Abril 2016. Disponível em <http://www.ivis.org/proceedings/acvp/2010/Nabity.pdf?LA=1>.

Nyland, T. G., Mattoon, J. S., Herrgesell, E.J. & Wisner, E. R. (2002). Urinary tract. In T.G. Nyland & J.S. Mattoon, *Small animal diagnostic ultrasound*. (2nd ed.). (pp. 158-191). Philadelphia: Saunders.

Paepe, D., Lefebvre, H. P., Concordet, D., Hoek, I., Croubels, S. & Damine, S. (2014). Simplified methods for estimating glomerular filtration rate in cats and for detection of cats with low or borderline glomerular filtration rate. *J Feline Med Surg* 1-12.

Paepe, D. & Daminet, S. (2013). Feline CKD: Diagnosis, staging and screening—What is recommended? *J Feline Med Surg*;15:S15–S27.

Paepe, D., Saunders, J. H., Bavegems, V., Paes, G., Peelman, L. J., Makay C. *et al.* (2012). Screening of ragdoll cats for kidney disease: a retrospective evaluation. *Journal of Small Animal Practice*, 53(10), 572-577.

Pittari, J., Rodan, I., Beekman, G., Gunn-Moore, D., Polzin, D. & Taboada, J. (2009). American Association of Feline Practitioners senior care guidelines. *J Feline Med Surg*; 11: 763–778.

Polzin, D.J. (2011). Chronic kidney disease. In J. Bartges & D.J. Polzin (Eds.), *Nephrology and Urology of Small Animals*. (pp.433-449). Iowa: Wiley-Blackwell.

Polzin, D.J. (2010). Chronic Kidney Disease. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman, *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Volume 2, 7th ed., (pp.1822-1872). Missouri: Elsevier.

Rand, J. (2006). The cat with polyuria and polydipsia. In *Problem-based feline medicine*. (pp. 235-236). Londres: Elsevier saunders.

Reine, N.J. & Langston, C.E. (2005). Urinalysis interpretation: how to squeeze out the maximum information from a small sample. *Clin Tech Small Anim Pract*, 20, 2-10.

Reynolds, B.S. & Lefebvre, H.P., (2013). Feline CKD: Pathophysiology and risk factors –What do we know? *Journal of Feline Medicine and Surgery* 15 (S1), 3–14.

Ross, S.J. (2011). Azotemia and uremia. In J. Bartges & D.J. Polzin (Eds.), *Nephrology and Urology of Small Animals*. (pp.393-398). Iowa: Wiley-Blackwell.

Ross, S.J., Polzin, D.J. & Osborne, C.A. (2006) Clinical progression of early chronic renal failure and implications management. In J.R. August, *Consultations in feline internal medicine*. (5th ed.). (pp. 389-397). Missouri: Elsevier.

Roudebush, P., Polzin, D. J., Ross, S. J., Towell, T. L., Adams, L.G. & Forrester, S. D. (2009). Therapies for feline chronic kidney disease, What's the evidence? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 11, p. 195-210.

Sparkes, H., Caney, S., Chalhoub, S., Elliot, J., Finch, N., Gajanayake, I. *et al* (2016). ISFM consensus guidelines on the diagnosis and management of feline chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18, 219-239.

Seyrek-Intas, D. & Kramer, M. (2008). Renal imaging in cats. *Veterinary Focus*, 18(2), 23-30.

Shenck, P.A. & Chew, D.J. (2010). Diet and chronic renal disease. In P. Schenck, *Homeprepared dog & cat diets*. (2nd ed.). (pp. 181-194). Iowa: Wiley-Blackwell.

Sparks, A. H. (2006). Chronic Renal Failure in the Cat. In Miroslav Svoboda (Ed.), *Proceedings of the 2006 World Congress 31st WSAVA, 12th FECAVA and 14thCSAVA*. Prague, Czech Republic, October 11 - 14, 2006, pp. 351 – 353.

Syme, H. (2011). Hypertension in Small Animal Kidney Disease. *Vet Clin Small Anim*, 41, 6389.

Syme, H. (2009). Proteinuria in cats. Prognostic marker or mediator?. *J Feline Med Surg*, 11, 211-218.

Syme, H. M., Markwell, P. J., Pfeiffer, D. & Elliott, J. (2006). Survival of Cats with Naturally Occurring Chronic Renal Failure Is Related to Severity of Proteinuria. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 20, pp. 528 – 535.

Vaden, S.L. (2005). Renal biopsy of dogs and cats. *Clin Tech Small Anim Pract*, 20, 11-22.

Vaske, H.H., Schermerhorn, T. & Grauer, G.F. (2015) Effects of feline hyperthyroidism on kidney function: a review. *J Feline Med Surg*; 18: 55–59.

Ware, W. A. (2006). Insuficiência Renal. In Nelson, R. W. & Couto, G. C. (Eds.), *Medicina Interna de Pequenos Animais (3ª edição)*. (pp. 583 - 591). USA: Mosby.

Ware, W. A. (2006a). Testes Diagnósticos para o Sistema Urinário. In Nelson, R. W. & Couto, G. C. (Eds.), *Medicina Interna de Pequenos Animais (3ª edição)*. (pp.563 – 573). USA: Mosby.

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): 459-65.

White, J.D., Norris, J.M., Baral, R.M. & Malik, R. (2006). Naturally-occurring chronic renal disease in Australian cats: a prospective study of 184 cases. *Australian Veterinary Journal*, 84 (6), 188-194.

Wolf G., Chen S., Han D.C. & Ziyadeh F.N. (2002). Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis*, 39, pp.1–11.

## Anexo I. Estatística Descritiva relativa à casuística acompanhada durante o estágio no HVAC.

Tabela A1.1: Frequência relativa dos animais observados em relação à espécie e ao sexo.

Animais	FR (%)	Gênero	FR (%)
<b>Cães</b>	41	Machos	26
		Fêmeas	15
<b>Gatos</b>	59	Machos	34
		Fêmeas	25

Tabela A1.2: Frequência relativa dos casos clínicos acompanhados nas diferentes áreas de intervenção.

Área	FR (%)	Cães (%)	Gatos (%)
<b>Medicina Preventiva</b>	22	13	9
<b>Medicina Interna e de especialidades</b>	52	21	31
<b>Cirurgia</b>	26	7	19

Tabela A1.3: Frequência relativa dos casos acompanhados na área de Medicina Preventiva.

Áreas	FR (%)	Cães (%)	Gatos (%)
<b>1ª Consulta</b>	22	14	8
<b>Vacinação</b>	59	31	28
<b>Identificação Eletrônica</b>	13	10	3
<b>Passaportes e Certificados</b>	6	4	2

Tabela A1.4: Frequência relativa dos casos clínicos de medicina interna e de especialidades.

Áreas	FR (%)	Cães (%)	Gatos (%)
<b>Oftalmologia</b>	7	3	4
<b>Dermatologia</b>	11	5	6
<b>Neurologia</b>	6	2	4
<b>Ortopedia</b>	7	3	4
<b>Oncologia</b>	4	2	2
<b>Urologia e Nefrologia</b>	9	2	7
<b>Pneumologia</b>	4	0	4
<b>Gastroenterologia</b>	12	7	5
<b>Estomatologia e Odontologia</b>	4	2	2
<b>Endocrinologia</b>	6	1	5
<b>Nutrição</b>	4	2	2
<b>Doenças Parasitárias</b>	6	4	2
<b>Doenças Infeciosas</b>	7	3	4
<b>Cardiologia e Sistema Vascular</b>	6	2	4
<b>Teriogenologia</b>	7	2	5

Tabela A1.5: Frequência relativa dos casos clínicos de cirurgia.

Área	Especialidade	FR (%)	Procedimento	Cães (%)	Gatos (%)
<b>Cirurgia Geral</b>	Estomatologia/ Dentistria	7	Destartarização	4	3
	Dermatologia	2	Exérese de nódulos/ massa	2	0
	Gastroenterologia	4	Laparotomia Exploratória	3	1
	Teriogenologia	81	OVH	7	40
			Cesariana	0	2
			Mastectomia	2	7
Outras	1	Esplenectomia	5	18	
<b>Cirurgia Ortopédica</b>	Artrologia	2	Artroplastia com ressecção da cabeça do Fémur	1	0
			Desmoplastia do ligamento cruzado cranial	1	0
	Osteologia	4	Amputação	0	1
			Osteossíntese	1	3

**Anexo II. Dados dos animais integrados na série em estudo.**

Tabela A2.1. Caracterização dos gatos da quanto ao sexo, idade, raça, estado reprodutivo, modo de vida.

Gato	Sexo	Idade (em anos)	Raça	Estado Reprodutivo	Modo de vida
1	M	15	RI	C	In
2	M	17	RI	C	In
3	M	9	RI	C	Out
4	F	13	RP	C	In
5	F	11	RI	C	In
6	M	14	RI	C	In
7	M	10	RI	C	In
8	M	15	RI	C	In
9	M	8	RI	C	In
10	F	14	RI	C	In
11	M	11	RP	C	In
12	M	20	RP	I	In
13	M	13	RI	C	In
14	M	12	RI	C	In
15	M	17	RI	C	In
16	F	16	RI	C	In
17	M	12	RI	C	Out
18	F	16	RI	C	Out
19	M	7	RP	I	In
20	F	17	RI	C	In
21	F	14	RI	I	In
22	M	12	RI	C	In
23	M	10	RI	C	Out
24	M	12	RP	I	In
25	F	18	RI	C	In
26	F	9	RI	C	In
27	M	14	RI	C	In
28	M	9	RI	C	In
29	F	13	RI	C	In
30	M	2	RI	C	Out
31	F	7	RI	C	In
32	F	13	RI	I	In
33	M	8	RI	C	In

Legenda: M- macho; F- fêmea; RI- raça indeterminada; RP- raça pura; C- castrado; I- Inteiro; In- indoor; Out- outdoor; VR- vacinação regular; VI- vacinação irregular; NV- não vacinado.

Tabela A2.2. Resultados das determinações de BUN, Creatinina, Fosforo, Proteínas totais (Pt) e Hematócrito da amostra em estudo.

Gato	BUN (mg/dL)	Creatinina (mg/L)	Fósforo (mg/dL)	Pt (mg/dL)	Hematócrito (%)
1	50,3	2,4	6,5	7	30
2	82,9	3,2	7,4	7	24
3	106,2	2,6	5,2	6,9	25
4	37,9	1,9	6	7,7	30
5	39,9	1,8	3,4	7,6	32
6	35,2	1,8	2,5	7	30
7	150	6,2	14,9	NA	15
8	81,5	5,7	12,6	7,8	22
9	85,2	3,9	4,1	6,5	19
10	94,8	2,8	4,9	NA	NA
11	54,5	1,7	7,4	7,5	22
12	47,4	2,2	2,9	7,8	32
13	36,7	1,4	2,7	NA	NA
14	23,3	1,4	3,3	7,8	24
15	65,9	3,6	3,6	7,2	24
16	48,7	2,7	4,4	NA	29
17	139	6,2	14,9	7,8	10
18	50,3	2,2	4,1	6,2	36
19	85,9	3,8	4,5	7,5	36
20	50,4	2,1	3,4	8	35
21	84,2	3	6,7	7,1	32
22	81,1	2,6	3,8	7,2	28
23	89,6	5,5	10,9	7,6	18
24	75,5	2,1	4,3	7,8	28
25	72,4	3,8	6,9	NA	NA
26	76,3	3,8	5,1	7,4	13
27	71,1	2,9	4,4	8	16
28	57,3	2,6	4,1	8	27
29	20,9	1,2	8	6,8	26
30	90,6	2,6	7,9	7,5	23
31	27	1,5	3,3	7	43
32	106	3,9	9,4	NA	12
33	23,1	1,8	NA	7	39

Legenda: NA- não analisado; Pt- Proteínas totais.

Tabela A2.3. Resultados da determinação de cálcio em 9 felinos da amostra.

Gato	8	11	12	13	16	17	19	21	30
<b>Cálcio (mg/dL)</b>	10,5	13,1	11,9	10,8	11,1	12,9	10,7	12	8,2

Tabela A2.4. Resultados da determinação de T4 em 11 felinos da amostra.

Gato	1	4	5	6	11	13	14	16	18	19	27
<b>T4 (nmol/L)</b>	3,75	4,8	3,1	2,9	2,3	4,9	1,2	1,4	4,3	11,9	11,0

Tabela A2.5. Resultados da determinação do potássio em 18 felinos da amostra.

Gato	K <sup>+</sup> (mEq/L)
2	3,6
4	4,1
7	6,1
8	5,0
9	5,4
10	3,7
11	3,0
17	5,0
18	4,0
19	3,0
20	4,1
21	4,5
25	4
26	3,7
27	3,1
28	4,3
29	4,5
30	4,9

Legenda: K<sup>+</sup> potássio.

Tabela A2.6. Relatórios da ecografia renal de 16 pacientes.

Felino	Relatórios ecográficos
6	Rins normodimensionados, contornos irregulares e espessamento do córtex com aumento da ecogenecidade.
7	Rins com contornos irregulares e aumento da ecogenecidade do córtex renal. Rim direito atrofiado.
8	Rins compatíveis com nefrite intersticial. Rim esquerdo com mineralização dos divertículos, numerosos e de grande tamanho. Rim direito diminuído 2,97 cm com alguma calcificação dos divertículos.
9	Rins atrofiados, de contornos irregulares, ausência de diferenciação cortico-medular.
10	Rim esquerdo diminuído 2,7cm com pequeno quisto e calcificação dos divertículos. Rim direito normal.
13	Córtex renal com espessamento marcado e aumento da ecogenecidade, contudo rins normodimensionados.
14	Rins irregulares com espessamento do córtex renal e aumento da ecogenecidade.
15	Rins com sinais de cronicidade, rim direito atrofiado.
19	Rins normodimensionados, contornos irregulares e espessamento do córtex com aumento da ecogenecidade. Rim esquerdo com dilatação pielocalicial moderada (4mm). Não se observando nefrolitíase. Alterações ecográficas compatíveis com nefropatia degenerativa (nefrite Intersticial). Dilatação pielocalicial secundária a diurese induzida ou pielonefrite.
20	Rins ligeiramente diminuídos de tamanho com córtex hiperecogénico.
24	Rins normodimensionados. Ligeiro aumento da ecogenidade do córtex renal.
25	Rins de contornos irregulares. Dilatação pielocalicial ligeira 3,5mm no rim esquerdo e 3,8mm no rim direito. Diminuição da relação corticomedular bilateral.
26	Apenas presença de um rim, o direito, devido a nefrectomia anterior. Rim direito atrofiado com contornos irregulares, hiperecogénico e espessamento do córtex renal.
27	Rins de contornos irregulares. Dilatação pielocalicial provavelmente por diurese induzida.
28	Rins atrofiados e de contornos irregulares. Córtex renal espessado e hiperecogénico.
33	Rins com contornos irregulares, espessamento do córtex renal e aumento da ecogenecidade. Presença de alguns enfartes a nível da zona cortical e presença de fibrose Sem sinais de Pielonefrite.

Tabela A2.7. Resultado do Exame Físico e do Exame Químico das amostras de urina dos felinos em estudo.

Gato	Exame Físico			Exame Químico**						
	Cor	Turb	DU*	Nit	Prot	pH	Sng	CC	Bilir	Gluc
1	Amarela	Límpida	1.018	-	-	5,5	+	-	-	-
2	Amarela	Límpida	1.016	-	++	5,5	+	-	-	-
3	Amarela	Ligeira/ turva	1.016	-	+	5	+	-	-	-
4	Amarela	Límpida	1.015	-	++	7	+	-	-	-
5	Amarela	Límpida	1.018	-	-	5,5	-	-	-	-
6	Amarela	Limpida	1.025	-	-	5,5	+	-	-	-
7	Amarela	Limpida	1.012	-	+	6,5	+	-	-	-
8	Amarela	Limpida	1.008	-	++	6	+	-	-	-
9	Amarela	Limpida	1.010	-	-	6,5	+	-	-	-
10	Amarela	Limpida	1.018	-	-	7	-	-	-	-
11	Amarela	Limpida	1.028	-	+	5,5	+	-	-	-
12	Amarela	Limpida	1.027	-	-	6	-	-	-	-
13	Amarela	Limpida	1.025	-	-	6,5	+	-	-	-
14	Amarela	Limpida	1.027	-	+	6	-	-	-	-
15	Amarela	Limpida	1.010	-	+	5	-	-	-	-
16	Amarela	Limpida	1.020	-	-	6	+	-	-	-
17	Amarela	Limpida	1.013	-	++	6	-	-	-	-
18	Amarela	Limpida	1.028	-	++	5,5	+	-	-	-
19	Amarela	Limpida	1.010	-	-	6	-	-	-	-
20	Amarela	Limpida	1.016	-	+	6,5	+	-	-	-
21	Amarela	Limpida	1.023	-	+	5,5	-	-	-	-
22	Amarela	Limpida	1.018	-	-	5	-	-	-	-
23	Amarela	Limpida	1.018	-	+	6	+	-	-	-
24	Amarela	Limpida	1.012	-	-	6	+	-	-	-
25	Amarela	Ligeira/ turva	1.014	-	-	5,5	-	-	-	-
26	Amarela	Limpida	1.017	-	-	6,5	+	-	-	-
27	Amarela	Ligeira/ turva	1.012	-	++	6	+	-	-	-
28	Amarela	Limpida	1.014	-	-	6,5	+	-	-	-
29	Amarela	Limpida	1.020	-	+	6,5	+	-	-	-
30	Amarela	Limpida	1.010	-	++	6	+	-	-	-
31	Amarela	Limpida	1.028	-	-	6,5	-	-	-	-
32	Amarela	Limpida	1.010	-	+	6	+	-	-	-
33	Amarela	Limpida	1.004	-	-	7,5	+	-	-	-

Legenda: Turb- turbidez; DU- densidade urinária; Nit- nitritos; Prot- proteína; Sng- sangue; CC- corpos cetónicos; Bilir- bilirubina; Gluc- glucose; Ligeira/- ligeiramente.

\*DU 1035 – 1060. \*\*Prot: + (30 mg/dL); ++ (100mg/dL). pH: 5- 8,5. Sng: + (5- 10 células/μL).

Tabela A2.8. Resultados do Exame de Sedimento das amostras que apresentavam sedimento reativo e resultados do exame de urocultura a que as amostras foram submetidas.

Felino	Exame de Sedimento	Cultura
<b>3</b>	Células epiteliais descamativas: raras; Leucócitos: raros; Eritrócitos: raros; Outros: presença de gotículas de gordura.	
<b>4</b>	Células epiteliais descamativas: raras; Leucócitos: raros; Eritrócitos: raros; Presença de raras partículas com movimento brownianos.	Negativa
<b>7</b>	Células epiteliais descamativas: raras; Leucócitos: raros; Eritrócitos: raros.	
<b>10</b>	Células epiteliais descamativas: raras; Leucócitos: raros; Eritrócitos: raros; Presença de raras partículas com movimento brownianos; Outros: Incontáveis cristais amorfos.	Negativa
<b>11</b>	Células epiteliais descamativas: raras; Leucócitos: raros; Eritrócitos: raros.	
<b>17</b>	Células epiteliais descamativas: raras; Leucócitos: alegadamente ausentes; Eritrócitos: alegadamente ausentes.	
<b>25</b>	Células epiteliais descamativas: raras; Leucócitos: raros; Eritrócitos: alegadamente ausentes; Outros: presença de gotículas de gordura.	
<b>27</b>	Células epiteliais descamativas: raras; Leucócitos: raros; Eritrócitos: raros; Outros: presença de gotículas de gordura.	
<b>30</b>	Células epiteliais descamativas: raras; Leucócitos: raros; Eritrócitos: raros; Outros: raros cristais amorfos.	
<b>33</b>	Células epiteliais descamativas: raras; Leucócitos: raros; Eritrócitos: raros.	

Tabela A2.9. Estadiamento da amostra de felinos em estudo com base nos valores de creatinina plasmática, propostos pela IRIS.

Felino	Estadio I (<1,6 mg/dL)	Estadio II (1,6-2,8 mg/dL)	Estadio III (2,9-5,0 mg/dL)	Estadio IV (> 5 mg/dL)
1		2.4		
2			3.2	
3		2.6		
4		1.9		
5		1.8		
6		1.8		
7				6.2
8				5.7
9			3.9	
10		2.8		
11		1.7		
12		2.2		
13	1.4			
14	1.4			
15			3.6	
16		2.7		
17				6.2
18		2.2		
19			3.8	
20		2.1		
21			3	
22		2.6		
23				5.5
24		2.1		
25			3.8	
26			3.8	
27			2.9	
28		2.6		
29	1.2			
30		2.6		
31	1.5			
32			3.9	
33		1.8		

Tabela A2.10. Resultados do Rácio UPC de 26 animais da amostra.

Felino	NP (<0,2)	PL (0,2- 0,4)	P (>0,4)
1	0,17		
2			1,3
4			1,5
5	0,1		
6	0,08		
8			2,2
9	0,7		
10	0,2		
11			1,9
12	0,18		
13	0,12		
14			0,52
15			0,44
16	0,1		
18			1,45
19	0,07		
20		0,31	
21		0,24	
23		0,3	
24	0,13		
25	0,1		
26	0,15		
27			1,1
28	0,18		
29		0,3	
30			2

Legenda: NP- não proteinurico; PL- proteinurico no limite; P- proteinurico

Tabela A2.11. Resultados da determinação dos valores médios de PAS (mmHg) em 26 felinos da amostra.

Gato	0 Risco mínimo (<150mmHg)	1 Risco Baixo (150-159mmHg)		2 Risco Moderado (160-179mmHg)		3 Risco Elevado (>180mmHg)	
		C	SC	C	SC	C	SC
1					160		
2	140						
3					170		
6					160		
7	148						
9			154				
10					166		
11	140						
12	139						
13			159				
14					170		
15	140						
16	149						
17					168		
18					173		
19	140						
20	128						
21	140						
25					165		
26			157				
27			150				
28	149						
29			155				
30	127						
31	135						
33	140						

Legenda: C- complicações nos órgãos alvo; SC- sem complicações nos órgãos alvo.