



UNIVERSIDADE
LUSÓFONA

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

MANEIO DA ANEMIA EM GATOS PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÓNICA

Dissertação apresentada a provas públicas para a obtenção do grau de mestre em Medicina Veterinária, orientada por Professora Doutora Sabrina Moreira

Victoria Le Divenach – a22000051
2024

www.ulusofona.pt



UNIVERSIDADE
LUSÓFONA

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**MANEIO DA ANEMIA EM GATOS PORTADORES DE
DOENÇA RENAL CRÓNICA**

Versão Final

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona, Centro Universitário de Lisboa, no dia 14/06/2024, perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação Nº 831/2024 de 24 de março com a seguinte composição:

Presidente: Professor Doutor Eduardo Marcelino

Arguente: Professor Doutor André Meneses (FMV-ULusófona)

Orientadora: Professora Doutora Sabrina Moreira

Victoria Le Divenach – a22000051

2024

www.ulusofona.pt

Resumo

No âmbito da unidade curricular do Estágio do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, a dissertação que a autora elaborou, está focada no tema da doença renal crónica em gatos, com ênfase na casuística desses animais observada na clínica veterinária SOS-Animal. O texto desenvolverá uma revisão bibliográfica e casos clínicos sobre a doença renal crónica em gatos, a anemia associada a essa condição e os tratamentos disponíveis.

A doença renal crónica é descrita como uma condição progressiva e irreversível com elevado índice de morbilidade e mortalidade que afeta principalmente animais idosos, sendo uma das principais doenças renais em gatos. Destaca-se que a presença de anemia renal é uma das consequências associadas à doença, e essa anemia desempenha um papel significativo na evolução da doença e no prognóstico dos animais afetados.

Os tratamentos mencionados para monitorar e reduzir a anemia incluem o uso de epoetinas, com destaque para a Darbepoetina Alfa. Essas substâncias são classificadas como agentes estimuladores de eritropoietina. No entanto, novas terapias, como o Molustat ou o SB-001 (rAAV), também apresentam a capacidade de melhorar o hematócrito, com a vantagem de causarem menos efeitos secundários e serem aprovadas para uso veterinário. O estudo evidenciou uma relação direta entre a administração de Darbepoetina Alfa e o aumento do hematócrito no sangue.

Palavras chaves: Doença renal crónica felina, anemia renal, Darbepoetina Alfa, Molustat, SB-001.

Abstract

In the context of completing the internship for the Master degree in Veterinary Medicine at the Lusófona University of Humanities and Technologies, the aim of the author's dissertation is to study and describe the chronic kidney disease in feline population, with an emphasis on the cases observed at the “SOS-Animal” veterinary clinic. The research encompasses a thorough literature review, supplemented by clinical case studies, with a particular focus on the associated anemia and the available treatments.

Chronic kidney disease is characterized as progressive and irreversible condition predominantly impacting older animals, standing out as a leading renal disorder in feline populations and contributing to elevated morbidity and mortality rates. Especially, the emergence of renal anemia is identified as a major outcome, playing a substantial influence on the disease's progression and prognosis for affected animals.

The recommended treatments to control and reduce anemia are the use of epoietins, and more particularly Darbepoetin Alfa. These substances are described as erythropoietin-stimulating agents. New therapies such as Molustat or SB-001 (rAAV) will also improve hematocrit, showing fewer side effects and approved for veterinary use. The study revealed a clear correlation between the administration of Darbepoetin Alfa and a subsequent elevation in blood hematocrit levels.

Key words: feline chronic kidney disease, renal anemia, Darbepoetin Alfa, SB-001, Molustat

Lista de Abreviaturas, Siglas e Acrónimos

%- Percentagem

µg- Micrograma

µg/kg- Micrograma por quilograma

h- Horas

l- Litro

g/l- Grama por litro

g/dl- Grama por decilitro

mg/dl- Miligrama por decilitro

AAV- Adenovírus associado

APSV- Aplasia pura de série vermelha

BFU-e- Unidades formadoras de brotos de eritrócitos

BID- Bis in die

BUN- Ureia

CFU-e- Unidades formadoras de colónias de eritrócitos

CHCM- Concentração de hemoglobina corpuscular média

Crs- Creatinina sérica

DNA- Ácido desoxirribonucleico

DRC- Doença renal crónica

EPO- Eritropoietina

FeLV- Leucemia felina

Fe²⁺- Íon ferroso

Fe³⁺- Íon férrico

FDA- Food and Drug Administration

FIV- Imunodeficiência felina

CG- Cópias do genoma

HCT- Hematócrito

HIF- Fatores Induzíveis por Hipóxia

HIF-PH- Prolil Hidroxilase

IECA- Inibidor da enzima de conversão da angiotensina

IL- Interleucinas

IM- Intramuscular

IRIS- Sociedade Internacional de Interesse Renal -International Renal Interest Society

IV- Intravenoso

Kg- Quilograma

LR- Lactato de Ringer

PA- Pressão arterial

PO- Via oral

PTH-Paratormona

rAAV- Adenovirus associado recombinante

REP- Célula produtoras de eritroietinas (Erytroietin-producing cell)

SC- Subcutâneo

SID- Semel in die

SRAA- Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

SDMA- Dimetilarginina simétrica

TGF- Taxa de filtração glomerular

TIBC- Capacidade total de fixação do ferro

TNF α - Fator de necrose tumoral

TSAT- Taxa de saturação de transferrina

UPC- Índice proteína/creatinina

VCM- Volume corpuscular médio

Contenido

Resumo.....	1
Abstract	2
Lista de Abreviaturas, Siglas e Acrónimos	3
Contenido	5
Índices de tabelas	7
Índices de figuras	8
Relatório descritivo do Estágio	9
1.- Local 1_A Clínica SOS-Animal	9
1.1.- Análise das Atividades Desenvolvidas no Decorrer do Estágio.....	9
1.2.- Distribuição da Casuística por Área Clínica	10
2.- Local 2: Canil de Loures	11
2.1.- Análise das Atividades Desenvolvidas no Decorrer do Estágio.....	11
2.2.- Distribuição da Casuística por Área Clínica	12
Introdução	14
1. Doença renal crónica (DRC)	14
1.1. Estadiamento	14
1.2. Exame físico e Exames complementares	14
1.3. Tratamento.....	17
1.4. Monitorização e prognóstico	19
2. Fisiologia hematopoiética	19
2.1. Eritrócitos	19
2.2. Eritropoiese	20
2.3. Eritropoietina.....	22
2.4. Ferro.....	24
2.4.1. No organismo.....	22
2.4.2. Hpcidina	23
2.4.3 Medições.....	23
3. Anemia.....	26
3.1. Definição.....	26
3.2. Classificações	26
3.3. Sinais clínicos	27
3.4. Prevalência.....	27
4. 3.5. Anemia na DRC	28
3.5.1. Fisiopatologia	26
3.5.2. Epidemiologia.....	27
3.5.3. Diagnóstico.....	27
Tratamentos	29
4.1. Darbepoetina Alfa.....	29
4.1.1. Epoetinas	30
4.1.2. Historia.....	308

4.1.3.	Farmacocinética -----	30
4.1.4.	Farmacodinâmica -----	30
4.1.5.	Posologia -----	30
4.1.6.	Efeitos adversos -----	30
4.2.	Molidustat (Varenzin-CA1) -----	33
4.2.1.	Inibidor da prolyl hydrolase-----	31
4.2.2.	Historia-----	31
4.2.3.	Farmacocinética -----	32
4.2.4.	Farmacodinâmica -----	32
4.2.5.	Posologia -----	33
4.2.6.	Efeitos adversos -----	33
4.3.	Terapia gênica-----	36
4.3.1.	Adenovírus Associado -----	34
4.3.2.	Historia-----	35
4.3.3.	SB-001 -----	35
4.3.4.	Farmacociética-----	36
4.3.5.	Farmacodinâmica -----	36
4.3.6.	Posologia -----	37
4.3.7.	Efeitos adversos -----	37
4.4.	Suplementação de ferro-----	40
4.4.1.	Posologia -----	38
Material e Métodos		42
Casos clínicos.....		43
Caso clínico 1- Elias-----		43
Caso clínico 2: Tobias-----		46
Caso clínico 3: Tommy -----		49
Discussão.....		52
Conclusão.....		58
Bibliografia		59
Anexos.....		67

Índices de tabelas

Tabela 1- Áreas de medicinas acompanhadas durante o estágio no local 1

Tabela 2- Área de medicina dos animais internados no local 1

Tabela 3- Áreas de medicinas acompanhadas durante o estágio no local 2

Tabela 4- Cirurgias efetuada pela autora no local 2

Tabela 5- Grau de severidade da anemia em função do hematócrito nos gatos

Tabela 6- Dose de Varenzin a dar nos gatos por peso

Tabela 7- Tabela de estadiamento IRIS nos gatos

Tabela 8- Tabela de subestadiamento IRIS por proteinúria nos gatos

Tabela 9- Tabela de subestadiamento IRIS por pressão arterial nos gatos

Índices de figuras

- Figura 1.** Tipos de consultas por área de medicina durante o estágio
- Figura 2-** Esquema das diferentes fases de maturação dos eritrócitos
- Figura 3-** Esquema do funcionamento das REP em presença e ausência de oxigênio
- Figura 4-** Biotransformação do Molustat
- Figura 5-** Esquema de um genoma de AAV
- Figura 6a, 6b-** Radiografias de controlo efetuadas no Elias no dia 06/03/2023
- Figura 6c-** Ecografia de controlo efetuadas no Elias no dia 06/03/2023
- Figura 7-** Evolução do hematócrito do Elias em função das injeções de Darbepoetina
- Figura 8a-** Radiografia e Ecografia efetuada no Tobias no dia 28/03/2023
- Figura 8b -** Ecografia efetuada no Tobias no dia 28/03/2023
- Figura 9-** Evolução do hematócrito do Tobias em função das injeções de Darbepoetina
- Figura 10a-** Radiografia efetuada no Tommy no dia 15/05/2023
- Figura 10b-** Ecografia efetuada no Tommy no dia 15/05/2023
- Figura 11-** Hemograma efetuada no Elias, dia 23/03/2023
- Figura 12-** Bioquímicas efetuada no Elias, dia 23/03/2023
- Figura 13-** Hemograma efetuada no Tobias, dia 11/04/2023
- Figura 14-** Bioquímicas efetuada no Tobias, dia 11/04/2023
- Figura 15-** Hemograma efetuada no Tommy, dia 23/05/2023

Relatório descritivo do Estágio

A autora realizou estágio em dois locais distintos. O primeiro consistiu em 440 horas na Clínica SOS Animal, em Telheiras, sob a orientação do Dr. Pinto de Sousa. O segundo estágio, de 160 horas, foi conduzido no canil de Loures, sob a supervisão da Dra. Pinto Silva da Fonseca.

1.- Local 1_A Clínica SOS-Animal

1.1.- Análise das Atividades Desenvolvidas no Decorrer do Estágio

A autora optou por realizar a maior parte do estágio em uma clínica que abriga diversas especialidades, visando aprofundar seus conhecimentos em diferentes áreas. Esta clínica é composta por quatro veterinários, o que proporcionou a oportunidade de alternar entre eles para participar a consultas diversas. A presença de enfermeiras, uma variedade de materiais para exames complementares, instalações para internamento diário e atendimento de urgência permitiram a realização de tarefas distintas a cada dia.

Durante o período de estágio, a autora teve a oportunidade de participar ativamente em consultas especializadas abrangendo diversas áreas, como cardiologia, ortopedia, oftalmologia, dermatologia, endocrinologia, urologia, oncologia, gastroenterologia, neurologia, ozonoterapia, acupuntura, doenças infecciosas e cirurgias. A sua participação envolveu a presença nas consultas, a realização de exames físicos e complementares, incluindo radiografias, e a contenção dos animais durante as consultas.

Após cada consulta, a autora participou a discussões de casos, dedicando tempo para abordar os tratamentos possíveis e prognósticos. Ao longo do estágio, a autora esteve presente em um total de 300 consultas e contribuiu para o cuidado de 40 animais internados.

Na gestão dos animais internados, a autora desempenhou diversas funções, incluindo um exame físico completo, a colocação de cateteres endovenosos, a coleta de amostras de sangue, a administração de alimentação, a monitorização constante, a aplicação de fármacos por diferentes vias: endovenosa (IV), intramuscular (IM), subcutânea (SC) e oral (PO), o cálculo das taxas de fluidoterapia, bem como a medição da glicemia, entre outras tarefas.

Na área de imagiologia, a autora acompanhou casos em radiografias, com foco particular em radiografias abdominais e torácicas. Também auxiliou na contenção durante

ecografias e ecocardiografias. Após cada exame, realizou uma análise das imagens obtidas para contribuir para a compreensão e diagnóstico do caso clínico. Além disso, executou várias cistocenteses e prestou assistência em pericardiocenteses e abdominocenteses.

No laboratório, a autora realizou diversas análises, incluindo hemogramas, análises bioquímicas, exames de urina, teste rápido imunodeficiência felina (FIV) / leucemia felina (FeLV) e observações ao microscópio.

1.2.- Distribuição da Casuística por Área Clínica

Na Tabela 1, encontram-se discriminadas, em ordem decrescente, as percentagens de consultas assistidas por área da medicina no local de estágio número 1:

Área de medicina	Percentagem (%)
Cardiologia	20%
Endocrinologia	20%
Gastrenterologia	15%
Ozonoterapia e acupuntura	12%
Nefrologia e urologia	10%
Oncologia	5%
Oftalmologia	5%
Ortopedia	4%
Neurologia	4%
Infecciosa, odontologia e outros	3%
Cirurgias	2%

Tabela 1- Áreas de medicinas acompanhadas durante o estágio no local 1

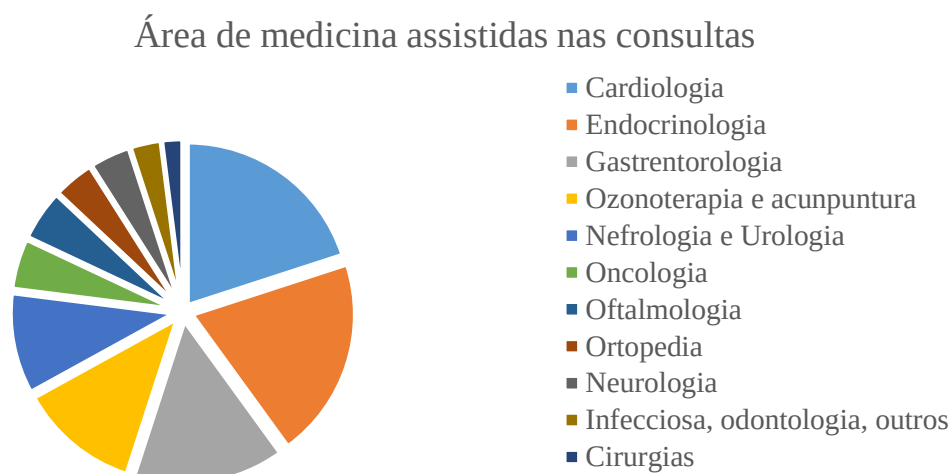


Figura 1. Tipos de consultas por área de medicina durante o estágio

Na Tabela 2, estão discriminados em ordem decrescente o número de casos de animais internados por doença no local de estágio número 1:

Área de medicina dos animais internados	Número de casos
Distúrbios gastrointestinais	10
Infecções urinarias	8
Doença renal aguda	6
Pancreatite	5
Doença renal crônica	4
Doença infecciosa	3
Cuidado paliativo de pacientes oncológicos	3
Obstrução	1
Total	40

Tabela 2- Área de medicina dos animais internados no local 1

2.- Local 2: Canil de Loures

2.1.- Análise das Atividades Desenvolvidas no Decorrer do Estágio

No segundo local de estágio, a escolha foi motivada pelo desejo da autora de aprimorar suas habilidades cirúrgicas, além de sua preferência por trabalhos em canis. Durante esse período, a autora esteve sempre acompanhada por duas veterinárias sem a presença de enfermeiras, o que exigiu uma participação mais ativa de ela nas diversas atividades do estágio.

Nesse ambiente, a autora desempenhou um papel significativo na área cirúrgica, executando a preparação pré-cirúrgica e pós-cirúrgica, a realização de cirurgias de castração e esterilização, especialmente em felinos, a monitorização anestésica e o auxílio em cirurgias mais complexas. Além disso, participou na colocação de microchips, administração de vacinas e corte de orelhas em gatos de colônias.

A autora também contribuiu nos tratamentos dos animais do canil, facultando desparasitação, administração de anti-inflamatórios, cuidados pós-cirúrgicos, entre outros. Além disso, participou ativamente na profilaxia e diagnóstico de animais recém-encontrados nas ruas, realizando desparasitação, vacinação e avaliação do estado de saúde. Acompanhou as veterinárias em saídas oficiais, especialmente para verificar denúncias de maus-tratos a animais, atender pedidos de ajuda relacionados a animais complicados e investigar casos de animais encontrados mortos, suspeitos de envolvimento em crimes.

2.2.- Distribuição da Casuística por Área Clínica

Na Tabela 3 estão discriminadas por ordem decrescente as percentagens de consultas assistidas por área da medicina, no local de estágio número 2:

Área de medicina	Percentagens (%)
Cirurgias	90%
Saídas oficiais com o Veterinário	5%
Consulta com animais encontrados na rua	3%
Tratamento aos animais do canil	2%

Tabela 3- Áreas de medicina acompanhadas durante o estágio

Na Tabela 4, estão discriminadas as cirurgias realizadas pela autora, apresentando as percentagens em ordem decrescente.

Tipo de cirurgias	Percentagens (%)
Ovariohisterectomia em gata	70 %
Orquiectomia em gato	17 %
Orquiectomia em cão	10 %
Ovariohisterectomia em cadela	3 %

Tabela 4- Cirurgias efetuadas pela autora no local 2

Durante o período de estágio, a autora estabeleceu objetivos amplos, visando uma compreensão abrangente e aprofundada de várias áreas da medicina veterinária. A escolha de dois locais distintos para o estágio foi estratégica, pois permitiu à autora expor-se a uma diversidade de casos e especialidades.

No primeiro local de estágio, que era uma clínica com diversas especialidades, a autora teve a oportunidade de assistir a consultas especializadas. Essa variedade de áreas proporcionou uma visão abrangente do campo da medicina veterinária e enriqueceu seu conhecimento. No segundo local, um canil, a ênfase foi dada à cirurgia, permitindo aprimorar suas habilidades nessa área específica. Além disso, a ausência de enfermeiras exigiu que a autora desempenhasse um papel mais ativo, contribuindo significativamente para o desenvolvimento prático de suas habilidades clínicas.

Ambos os ambientes ofereceram oportunidades valiosas para a redatora alcançar os seus objetivos de aprendizado, proporcionando uma perspectiva holística da prática veterinária. A diversidade de experiências, desde assistência em consultas especializadas até participação ativa em cirurgias e tratamentos em canil, contribuiu para a formação completa da escritora como profissional da área.

Introdução

1. Doença renal crónica (DRC)

A doença renal crónica (DRC) é uma condição frequentemente diagnosticada em felinos, apresentando uma prevalência de 1,6% a 20% em jovens, com um aumento significativo na morbilidade e mortalidade à medida que os animais envelhecem. Cerca de 27% dos gatos com mais de 10 anos e 50% dos gatos com mais de 15 anos são diagnosticados com DRC, conforme dados da Veterinary Medical Data Base. Diversas etiologias podem desencadear doenças renais, incluindo origens infecciosas, tóxicas, traumáticas, linfoma renal, doença renal policística, pielonefrite, entre outras (Polzin, 2017).

A falência renal representa a disfunção máxima do órgão, enquanto a insuficiência renal é caracterizada pela perda de função, acompanhada por mecanismos compensatórios como hipertrofia e hiperplasia de nefrónios. A DRC é marcada por uma perda lenta, progressiva e irreversível da função renal, envolvendo alterações na arquitetura renal e a perda de nefrónios, resultando em problemas estruturais (Polzin, 2017).

1.1. Estadiamento

O estadiamento da DRC desempenha um papel crucial na personalização do tratamento e na determinação do prognóstico, adaptando-se de acordo com a fase específica da condição. Esse sistema de estadiamento foi estabelecido pelo International Renal Interest Society (IRIS) em 1998, passando por diversas modificações ao longo dos anos, sendo a última atualização realizada em 2023. O estadiamento principal será realizado por meio da avaliação dos níveis de creatinina e/ou da Dimetilarginina simétrica (SDMA). Esses indicadores refletem indiretamente a taxa de filtração glomerular, ou seja, quando esta está reduzida, os valores séricos aumentam.

A creatinina é um produto resultante da degradação muscular. Em um rim funcional, é normalmente eliminada, no entanto, em caso de diminuição da filtração glomerular, ela pode se acumular no sangue. A mensuração dos níveis de creatinina fornece uma indicação indireta desse processo. Nas fases iniciais, pode sugerir danos consequentes mesmo na ausência de alterações no filtrado glomerular ou aumento nos valores (IRIS, 2023). O SDMA demonstra uma tendência de aumentar mais

precocemente em comparação com a creatinina, destacando a sua importância para diagnósticos precoces. É crucial observar que o estadiamento e subestadiamento só podem ser realizados em animais estáveis (Elliott & Cawgill, 2017).

1.1.1. Subestadiamento por proteinúria

O principal objetivo é identificar a presença de proteinúria renal no animal, para o qual é recomendado o uso de um teste específico, o rácio proteína creatinina urinária (UPC).

A proteinúria pode manifestar-se em qualquer estágio da DRC, mas é potencialmente mais frequente e significativa nos estádios 3 e 4 (IRIS, 2023).

Os subestadiamentos analisam fatores de risco, assim, a existência de proteinúria ou hipertensão fornece uma indicação do prognóstico, sugerindo que a doença está progredindo mais rapidamente. A proteinúria sinaliza que os rins estão permitindo a passagem de proteínas, indicando uma filtração menos seletiva ou ainda lesão tubular ativa. Embora seja um indicador importante para ajustar o tratamento, não fornece informações sobre a filtração glomerular. Além disso, a presença de proteínas pode agravar o quadro, causando lesões à medida que são filtradas pelo que uma monitorização constante é primordial. Por outro lado, a medida da densidade é crucial para avaliar a capacidade dos rins de concentrar a urina, permitindo-nos avaliar a urina primária formada pela filtração glomerular. Em animais com DRC, essa capacidade pode estar comprometida, levando à isostenúria.

1.1.2. Subestadiamento por pressão arterial

A classificação é determinada com base na pressão arterial sistólica, considerando o risco de lesões internas ou complicações. Isso é particularmente relevante, pois condições como doença renal podem induzir à hipertensão, apresentando potencial dano a órgãos vitais como coração, olhos e cérebro (IRIS, 2023). É crucial diagnosticar a origem da hipertensão em gatos, especialmente na presença de DRC, pois cada tipo (pré-renal, renal ou pós-renal) requer abordagens de tratamento específicas. Embora a hipertensão em gatos com DRC geralmente seja de origem renal, certas complicações podem contribuir para formas pré-renais, como desidratação, ou pós-renais, como a presença de cálculos renais. A hipertensão crônica pode influenciar o desenvolvimento

da doença, sendo que o tratamento adequado possibilitará o controle do prognóstico do animal.

1.2. Exame físico e Exames complementares

Os sinais clínicos da DRC

Com frequência, animais afetados podem desenvolver uremia como resultado da perda da função renal. Sintomas comuns incluem distúrbios gastrointestinais, como anorexia, náusea, diarreia e úlceras, além de perda de peso e massa muscular, fraqueza, letargia, alterações comportamentais, pericardite e hipertensão (Finch & Heiene, 2017). É importante ressaltar que podemos encontrar animais assintomáticos ou com ligeira poliúria e polidipsia principalmente nos estágios iniciais da DRC.

As complicações associadas à DRC podem incluir hipertensão arterial, hiperparatiroidismo secundário, desidratação, hipocalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, acidose metabólica, distúrbios de coagulação sanguínea e infecções do trato urinário (Polzin, 2017). Uma complicação significativa é a anemia, que será o assunto principal a ser detalhado nesse trabalho.

Os exames complementares

Nas análises de bioquímicas, na prática clínica, utilizamos substitutos como a creatinina sérica (Cr_s), a ureia (BUN) e o SDMA, que vão dar uma informação indireta sobre a filtração glomerular, já que o marcador ideal seria a TGF, porém, não é possível quantificá-la. O hemograma vai dar indicação em caso de diminuição da produção de eritropoietina (EPO) resultando numa anemia. Além disso, as alterações nos leucócitos também podem ocorrer em animais com doenças infecciosas, incluindo aquelas associadas à DRC.

A gasimetria, que envolve a análise dos gases sanguíneos, proporciona a capacidade de diagnosticar uma acidose metabólica, identificada pela diminuição do pH e a redução do bicarbonato (HCO₃⁻). Por meio do ionograma, é possível estabelecer a dosagem de eletrólitos, especialmente potássio, cálcio e fósforo, uma vez que são comuns as alterações, especialmente em fases mais avançadas. A hipocalemia pode ocorrer quando os rins eliminam excessivamente o potássio devido a poliúria. A hiperfosfatemia é frequente em animais com filtração glomerular abaixo de 20%. No início da doença, um mecanismo compensatório consegue aumentar a excreção de fósforo, reduzindo a reabsorção nos túbulos renais para evitar seu acúmulo. A hipocalcemia geralmente ocorre

simultaneamente, pois a diminuição do calcitriol vai diminuir a absorção de cálcio no intestino e reduz a reabsorção tubular de cálcio (Polzin, 2017).

A análise da urina e culturas urinárias vai permitir a avaliação da proteinúria, realizada por meio de tiras reativas ou do cálculo do UPC, que quantifica a perda de proteínas na urina, sendo esse valor elevado na presença de DRC com progressão ativa. A densidade urinária é um indicador crucial, pois quando há diminuição significativa dos nefrônios funcionais, a capacidade de concentração da urina fica comprometida. Uma urina diluída apresentará uma densidade mais baixa, indicando um possível início de insuficiência renal, resultando em uma condição conhecida como isostenúria, que, contribuirá para a desidratação do animal. Esse valor deve ser interpretado em conjunto com o exame físico. Além disso, é importante analisar a presença de sedimentos, uma vez que alguns cilindros celulares podem ser mais comuns em animais com DRC, por exemplo, o oxalato de cálcio é comum formar-se devido ao nível alto de cálcio. É importante recordar que nefrolitíase e urolitíase vão ter consequência no avance da DRC e no prognóstico do animal.

A medição da pressão arterial deve ser regularmente monitorada, pois um aumento nos valores agravar a doença renal, induzindo lesões glomerulares. Esses valores serão utilizados para o subestadiamento do animal, permitindo ajustes adequados na medicação (IRIS, 2023).

Os exames imagiológicos tal como as radiografias, fornecerão uma contribuição limitada, mas valiosa, na avaliação do tamanho, número, localização, forma e densidade dos rins, permitindo a detecção de atrofia, irregularidades, mineralização ou cálculos. E as ecografias são a principal abordagem diagnóstica, oferecendo imagens sobre a arquitetura interna. Descobertas como ecogenicidade alterada, margens irregulares e diminuição da diferenciação corticomedular são pertinentes, embora não sejam estritamente indicativas de um diagnóstico de DRC (Paepe, Bavegems, Combes, Saunders & Daminet, 2013). Uma biopsia pode fornecer um diagnóstico definitivo, pois identificará a causa e fornecerá o prognóstico, mas não é aconselhada universalmente. É sempre recomendável realizar inicialmente exames menos invasivos (Vaden & Brown, 2017).

1.3. Tratamento da DRC

O objetivo do tratamento é, portanto, retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos animais, reduzindo os sinais clínicos (IRIS, 2023). A confirmação

e o tratamento de condições subjacentes contribuem para uma abordagem mais eficaz e direcionada, visando melhorar a saúde renal e geral do animal afetado. A abordagem para o tratamento da anemia será descrita de maneira mais detalhada mais à frente.

O primeiro passo é avaliar a necessidade de uma abordagem nutricional com uma dieta renal. A dieta renal desempenha um papel fundamental no retardamento da progressão da DRC em animais, sendo um fator crucial para evitar a uremia e prolongar a vida. Caracterizam-se por um teor mais baixo de proteínas, além da redução de fósforo e sódio. Em contrapartida, apresentam aumento no teor de vitaminas B, fibras solúveis, densidade calórica, antioxidantes, ácidos graxos poliinsaturados ômega 3 e potássio. Além disso, têm um efeito neutro no equilíbrio ácido-base (Polzin, 2017)

Um segundo ponto importante é o monitoramento da hidratação. A fluidoterapia é uma abordagem importante para corrigir o desequilíbrio hídrico e melhorar a qualidade de vida desses animais. É aconselhado iniciar nos animais que apresentam desidratação crônica, que não conseguem ingerir o suficiente de água para manter o equilíbrio hídrico, sendo mais comuns nos estádios avançados da doença. A administração pode ser intravenosa IV ou SC. A solução de lactato de ringer (LR) é frequentemente considerada a mais apropriada. A administração da solução é personalizada, podendo variar de uma vez por semana a todos os dias, com doses de aproximadamente 20ml/kg (Polzin, 2017).

Os problemas gastrointestinais muitas vezes, estão relacionados à presença de uremia. Para lidar com as alterações, pode-se considerar a administração de antieméticos para controlar náuseas e vômitos. Protetores da mucosa gastrointestinal ou bloqueadores H₂ também podem ser indicados para aliviar sintomas e proteger o trato digestivo (Polzin, 2017).

A acidose metabólica acontece em gatos em estádios mais avançados. Os rins perdem a capacidade de excretar adequadamente íons de hidrogênio (H⁺) e podem encontrar dificuldades na reabsorção do bicarbonato filtrado, resultando em uma diminuição do pH. Nesses casos, a terapia de alcalinização pode ser considerada quando os níveis de pH sanguíneo e a concentração de bicarbonato diminuem abaixo do mínimo recomendado. Para isso, são administrados sais alcalinizantes, como bicarbonato de sódio ou citrato de potássio, sendo este último preferível, pois também auxilia na hipocalcemia (Polzin, 2017).

A hiperfosfatemia pode acontecer em casos em que o controle do fósforo se torna mais difícil, pode-se introduzir agentes quelantes de fosforo. Existem vários tipos

disponíveis, incluindo carbonato de cálcio, carbonato de lantânio octa-hidratado, sais de alumínio ou sais de cálcio.

A hipertensão arterial é comum acontecer, temos por uma parte de reduzir o sódio da dieta, e se for preciso, existem diversas categorias de medicamentos que podem ser empregadas para gerenciar a situação: bloqueadores de Canais de Cálcio (amlodipina) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (telmisartan). Podem ser utilizados em conjunto se ainda não obtivemos uma resposta adequada com a terapia única.

O controlo da proteinúria é essencial devido ao seu potencial para agravar o estado renal. Pode ser considerada a inclusão de um Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA), ou ainda uma alternativa viável é a utilização de um bloqueador do receptor de angiotensina II, como a telmisartana, Estes medicamentos atuam na hemodinâmica intra renal afim de diminuir a hipertensão glomerular e consequentemente a proteinúria, e auxiliam também no gerenciamento da hipertensão sistêmica. No entanto, é necessário precaução, pois o uso de um inibidor do SRAA não é recomendado em animais desidratados.

1.4. Monitorização e prognóstico

- A monitorização regular é essencial para animais diagnosticados com esta doença. O prognóstico desses animais pode variar significativamente, com uma expectativa de vida de até 3 anos ou mais se diagnosticados precocemente. Enquanto nos casos mais graves, pode ser limitado a 6 meses. Vários fatores, como a qualidade dos cuidados médicos e o envolvimento ativo do proprietário, desempenham um papel crucial na
2. influência do prognóstico (King, Tasker, Gunn-Moore & Strehlau, 2007).

Fisiologia hematopoiética

2.1. Eritrócitos

Os eritrócitos, conhecidos como hemácias ou glóbulos vermelhos, representam a população celular mais prevalente no sangue. Sua composição compreende 61% de água, 32% de proteínas, 7% de carboidratos e 0,4% de lipídios. Nos mamíferos, caracterizam-se por serem células anucleadas, adotando uma morfologia bicôncava (Sarode, 2022).

Essas células desempenham um papel fundamental no transporte de oxigênio por todo o organismo. Esse processo é mediado pela presença de moléculas de hemoglobina,

as quais consistem em proteínas compostas por quatro cadeias de globinas, cada uma associada a um grupo heme contendo um átomo de ferro em seu núcleo.

Além de sua função primordial no transporte de oxigênio, as hemácias exercem um papel secundário e indireto no sistema imunológico. Elas contribuem para a resposta imune por meio da ação antimicrobiana da hemoglobina, influenciando a modulação da proliferação de linfócitos e a produção de citocinas (Sarode, 2022).

O número fisiológico de hemácias em gatos varia entre 5 e $10 \times 10^{12}/L$. Em condições fisiológicas, essas células sanguíneas apresentam uma vida útil de 85-90 dias, com uma taxa média de renovação de 1,3% diariamente. A degradação das hemácias ocorre por fagocitose no fígado, baço e medula óssea, em um processo denominado hematocátarse (Furman et al, 2014; Sebahoun, 2005).

A avaliação dos eritrócitos em contextos clínicos é realizada por meio de um hemograma, no qual o hematócrito (HCT) indica a porcentagem ocupada pelos eritrócitos no volume total de sangue. O Volume Corpuscular Médio (VCM) quantifica o tamanho médio das hemácias em femtolitros, enquanto a Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM) mensura a quantidade de hemoglobina presente nas hemácias em g/L (Furman e al, 2014). Outras medidas, menos comuns na prática, incluem a concentração de hemoglobina no sangue, a concentração de eritrócitos no sangue e o conteúdo médio de hemoglobina no eritrócito.

2.2. Eritropoiese

A eritropoiese refere-se ao processo de proliferação e diferenciação progressiva de células estaminais hematopoiéticas, culminando na formação de hemácias. Em um organismo saudável, há uma capacidade intrínseca de produção adequada para compensar as perdas, caracterizando a eritropoiese basal. Contudo, em situações patológicas, o corpo pode apresentar dificuldades em manter níveis suficientes, resultando em um déficit conhecido como anemia. Nestas circunstâncias, o organismo adapta-se gerando uma forma de eritropoiese de estresse (Olver, 2022).

A medula óssea, o principal órgão hematopoiético, apresenta uma divisão em duas zonas distintas. A primeira dessas zonas, conhecida como medula vermelha, localiza-se predominantemente nas regiões metafísicas e epifisárias dos ossos longos, além de ossos esponjosos como costelas, vértebras e ossos pélvicos. As células hematopoiéticas residem em uma intrincada rede de colágeno e macromoléculas no estroma. Por outro lado, a medula amarela, constituída por adipócitos, serve como suporte estrutural para essas

células e atua como depósito de gordura. Essa zona amarela é proeminente na diáfise de ossos longos, como fêmur e úmero, podendo transformar-se em medula vermelha em situações de necessidade (Boes & Durham, 2017). Em termos fisiológicos, a quantidade de medula vermelha é significativa em indivíduos jovens, mas essa proporção diminui com o envelhecimento, dando lugar à predominância da zona amarela (Sebahoun, 2005).

A linha vermelha na medula organiza-se em ilhas eritroblásticas, compostas por 10-30 células precursoras circundando um macrófago, usualmente próximas dos seios venosos. O ambiente é crucial no processo de diferenciação, pois todas as células da medula fornecem informações determinantes. Existe uma interação com fatores de crescimento, receptores membranários e citocinas, que determinam em qual linha ocorre a diferenciação (Chasis et Mohandas, 2008). É necessário um ambiente com fatores estimulantes nutricionais e hormonais, como interleucinas (IL), EPO, hormônios de crescimento, da tireoide, minerais, vitaminas e proteínas. Alguns fatores podem ser inibidores, como drogas, radiações, estrógenos e doenças infecciosas, provocando assim anemias.

Os eritrócitos atravessam diversas etapas de desenvolvimento morfológico antes de alcançar a maturidade tal como podemos ver na figura 2.

A primeira etapa, os progenitores, os eritrócitos derivam de células-mãe pluripotenciais, dotadas da capacidade de se diferenciar em qualquer tipo celular e possuindo uma habilidade de autorrenovação ilimitada. Essas células-mãe mielóides multipotenciais, por sua vez, perdem a capacidade de se diferenciar em qualquer célula e evoluem para unidades formadoras de brotos de eritrócitos (BFU-e), progenitores precoces com um elevado potencial de multiplicação que geram colônias extensas em vários locais da medula óssea. Posteriormente, essas unidades formadoras de colônias de eritrócitos (CFU-e) representam estágios mais avançados e maduras (Olver, 2022).

Os precursores eritrocitários compreendem proeritroblastos, eritroblastos basófilos, eritroblastos policromatófilos e eritroblastos ortocromáticos. Ao longo dessas etapas, as células amadurecem, tornando-se progressivamente menores, reduzindo o tamanho do núcleo até sua eliminação completa. Esse processo culmina na formação de reticulócitos, estágio precursor imediatamente anterior à maturidade dos eritrócitos (Olver, 2022).

Os eritrócitos maduros se distinguem dos reticulócitos por meio do processo de maturação, caracterizado pela degradação das mitocôndrias e ribossomos, bem como pela transformação da membrana célula.

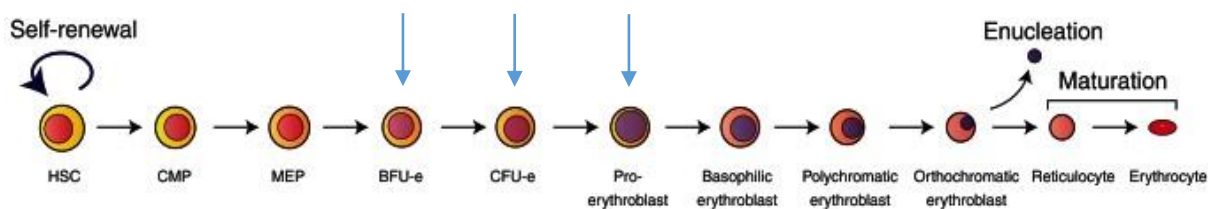


Figura 2: Esquema das diferentes fases de maturação dos eritrócitos. As setas azuis indicam as fases com maior número de receptores EPO (adaptado de Dzierzak & Philipsen, 2013)

2.3. Eritropoietina

A EPO é uma citocina hormonal fundamental no controle da eritropoiese. Constituída por 165 aminoácidos, esta glicoproteína apresenta notável semelhança em diversos mamíferos, incluindo humanos, caninos e felinos. A maior proporção, cerca de 90%, é sintetizada nos rins, enquanto os restantes 10% originam-se de vários órgãos, como fígado, cérebro, útero, testículo e músculos (Chalhoub, Langston, Eatroff, 2011).

As células renais responsáveis pela produção de EPO, denominadas células produtoras de eritropoietina renal (REP), são fibroblastos intersticiais localizados entre os túbulos renais e capilares. Essas células atuam em um ambiente com baixos níveis de oxigênio, desempenhando um papel crucial na detecção dos níveis de oxigênio (Suzuki e Yamamoto, 2016) (Figura 3).

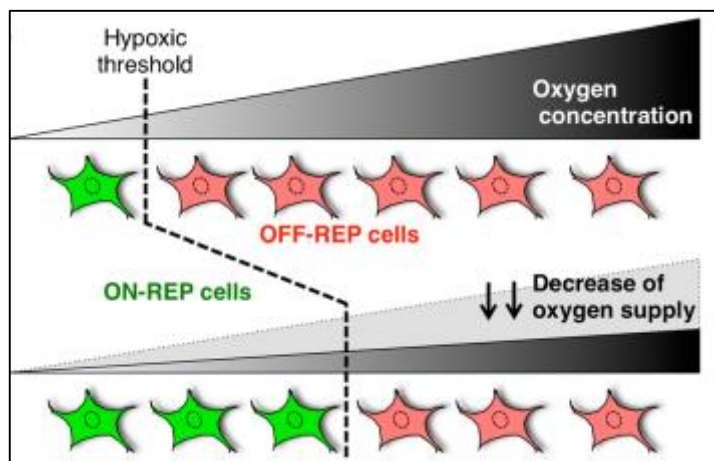


Figura 3 - Esquema do funcionamento das REP em presença e ausência de oxigênio (adaptado de Suzuki e Yamamoto, 2016)

A EPO percorre a corrente sanguínea desde os rins até a medula óssea, onde exerce sua função estimuladora na proliferação das células precursoras de glóbulos vermelhos.

A EPO interage com os receptores presentes nas células progenitoras e precursoras, notadamente nas CFU-e e nos proeritroblastos, que inicialmente apresentam

um número significativo de receptores EPO, aproximadamente 1000 na superfície. Posteriormente, esse número tende a diminuir. Importante ressaltar que a presença de EPO não é necessária para os processos de maturação ou diferenciação celular, mas desempenha um papel crucial na sobrevivência das CFU-e, prevenindo a apoptose e a diferenciação dessas células (Dzierzak & Philipsen, 2013).

Os animais são totalmente dependentes de oxigênio, levando o organismo a desenvolver sistemas compensatórios fisiológicos em casos de deficiência. A resposta celular a níveis baixos de oxigênio é regulada pelos Fatores 1 Induzíveis por Hipóxia (HIF), proteínas fatores de transcrição heterodiméricos compostos por subunidades α e β que se ligam a genes induzíveis pela hipóxia (Boegel et al, 2023). Esses fatores são amplamente distribuídos no organismo, especialmente nas REP, conforme evidenciado por Gothié e Pouysségur (2002), e são sensíveis à regulação pela ausência de oxigênio. Em condições de hipóxia, a HIF estimula a produção de EPO possibilitando um aumento na proliferação de glóbulos vermelhos em até 1000 vezes (Ebert e Bunn, 1999). No entanto, em condições fisiológicas normais, a Prolil Hidroxilase (HIF-PH) degrada a HIF, impedindo a ativação do gene da EPO (Charles et al., 2023). Os chamados sensores de oxigênio possuem atividade controlada por variações nos níveis de oxigênio, utilizando o oxigênio e o 2-oxoglutarato como substratos e vão constituir o mecanismo molecular central para a detecção da pressão parcial do oxigênio (Kular e Macdougall, 2019).

A eritropoietina também pode ser inibida por citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 1 (IL-1), o interferon- γ e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), pois essas citocinas são reguladas pelo nível de uremia no animal. Essas citocinas exercem um efeito tóxico nos precursores da EPO e nos receptores (Gest Langston & Eatroff, 2015).

Nos DRC, observa-se uma diminuição na produção de EPO à medida que a doença progride, resultante da perda de REP funcionais devido à fibrose. O estresse oxidativo causado por substâncias urêmicas, a presença de citocinas que induzem inflamação crônica e a mobilização deficiente do ferro contribuem para esse cenário (Charles et al., 2023).

Além de seu papel na eritropoiese, a EPO exerce efeitos em outras células do organismo, independentemente da produção de glóbulos vermelhos, embora sua ação seja mais sutil devido à menor afinidade com os receptores dessas células. De maneira geral, a EPO estimula a angiogénese, promovendo uma adequada vascularização, protege os cardiomiócitos no coração, possui efeitos anti-inflamatórios no tecido adiposo e regula o metabolismo energético. Essas ações contribuem para a redução do risco de

desenvolvimento de diabetes e estimulam a proliferação da mineralização óssea (Suresh et al., 2020).

2.4. Ferro

2.4.1. No organismo

O ferro desempenha um papel essencial no transporte de oxigênio, sendo crucial para a síntese de hemoglobina. Sua obtenção pelo organismo ocorre principalmente através da dieta e é absorvida no epitélio duodenal, com uma necessidade estimada para gatos de 1,25 mg/kg/dia (McCown & Specht, 2011), além da reciclagem proveniente dos glóbulos vermelhos.

Devido à excreção mínima e à necessidade na eritropoiese sendo 10 vezes superior à sua absorção, o ferro possui a capacidade de ser reutilizado e armazenado em hepatócitos e macrófagos esplênicos quando não é imediatamente necessário (Olver, 2022).

No organismo, o ferro pode existir em várias formas: a maioria está presente na hemoglobina na forma de ião ferroso (Fe^{2+}), desempenhando uma função crucial na ligação de moléculas de oxigênio. Também pode estar ligado à transferrina na forma de ião férrico (Fe^{3+}), o ferro inorgânico, para transporte nos órgãos-alvo ou armazenamento. O fígado atua como órgão de reserva, armazenando o ferro na forma de ferritina, ou, menos frequentemente, como hemossiderina. Em humanos, o ferro também pode ser encontrado nas células reticulo-endoteliais da medula óssea e no baço, mas essa distribuição difere nos gatos (Naigamwalla Webb & Giger, 2012).

O ferro desempenha um papel essencial na regulação da EPO durante a eritropoiese. Nos estádios precoces desse processo, particularmente no eritroblasto basófilo, o ferro é fundamental, sendo internalizado por meio do receptor transferrina 1. Além disso, o ferro desempenha diversas funções na regulação da EPO: a síntese de EPO pelas REP requer uma proteína reguladora do ferro. A deficiência de ferro reduz a sensibilidade das células precursoras à EPO, inibindo a diferenciação, contribuindo assim para a preservação do consumo de ferro durante a eritropoiese. Essa interação intrincada evidencia a importância do ferro na regulação eficiente da produção de glóbulos vermelhos (Alencar, Kohayagama & Campos, 2002).

2.4.2. Hepcidina

A hepcidina, uma hormona produzida pelos hepatócitos, desempenha um papel crucial como molécula reguladora do ferro no organismo. Sua ação envolve a ligação à ferroportina, uma proteína transmembranar presente em macrófagos e hepatócitos, responsável por facilitar a saída do ferro da célula. A hepcidina atua impedindo a absorção intestinal e reduzindo a disponibilidade do ferro, evitando assim uma sideremia elevada (Naigamwalla et al., 2012).

Em condições normais de níveis adequados de ferro, a hepcidina é estimulada a se ligar e destruir as ferroportinas, os receptores que possibilitam a saída do ferro da célula. Esse mecanismo resulta no sequestro do ferro nos hepatócitos, enterócitos e macrófagos. Vale ressaltar que a hepcidina também é estimulada por inflamações e DRC, uma vez que é uma proteína de fase aguda associada à inflamação (Gest et al., 2015). No entanto, em situações de redução nos níveis de ferro, hipóxia e eritropoiese, a hepcidina é inibida, permitindo que o ferro deixe a célula e seja direcionado para onde for necessário.

2.4.3. Medições

Para avaliação dos níveis de ferro, é necessário coletar 2 ml de sangue total, permitindo a medição de indicadores específicos tal como a concentração sérica de ferro que representa a quantidade de ferro presente no sangue já ligado à transferrina. Esse indicador é considerado um bom reflexo das reservas de ferro no organismo, embora sua utilidade seja limitada devido à transferrina ser uma proteína de fase aguda associada à inflamação (Betting, Schweighauser & Francey, 2022). Outro indicador vai ser a Capacidade Total de Fixação do Ferro (TIBC) que mensura a capacidade da transferrina de se ligar ao ferro, proporcionando uma visão abrangente da capacidade de transporte desse mineral (Gest et al., 2015). A concentração de ferritina indica a capacidade do organismo em armazenar e acumular ferro, oferecendo uma perspectiva sobre as reservas desse mineral. E o cálculo da TSAT (Taxa de Saturação da Transferrina) refere-se ao ferro funcionalmente disponível para a eritropoiese.

Anemia

3.1. Definição

- Uma anemia é caracterizada pela redução da quantidade total de hemoglobina e
3. do número de hemácias no sangue, sendo essencial identificar e tratar a causa primária associada. Diversos métodos podem ser empregados para mensurar a anemia, incluindo o HCT, a concentração de hemoglobina e a contagem de eritrócitos (Santos, Crippa, Duda & Lima, 2023).

Dado que as hemácias desempenham o papel fundamental de transportar oxigênio, a diminuição de sua quantidade resulta em uma redução no fornecimento de oxigênio aos órgãos, levando à diminuição do metabolismo celular. Destaca-se que a anemia é uma das anormalidades hematológicas mais comuns encontradas em gatos (Tvedten, 2010).

3.2. Classificações

As anemias podem ser classificadas de acordo com a capacidade do organismo de responder à perda de eritrócitos. Por um lado, as anemias regenerativas, associadas a hemorragias e hemólises, demonstram sinais de regeneração após 4-8 dias, com um aumento de reticulócitos (Tvedten, 2010). Por outro lado, as anemias não regenerativas não apresentam sinais de compensação e estão associadas a condições crônicas como a doença renal crônica (DRC), infecções, inflamações, deficiências nutricionais e doenças da medula óssea, como aplasia medular (Furman et al., 2014).

Outra classificação das anemias é baseada na morfologia dos eritrócitos, categorizando-as como hipocrômicas ou normocrômicas com base no nível de concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e como macrocíticas, normocíticas ou microcíticas com base no volume corpuscular médio (VCM).

As anemias podem ser classificadas como relativas, quando o HCT está diluído devido a um aumento no volume plasmático, sem uma redução verdadeira na massa celular, ou absolutas, quando há uma redução na massa celular com um volume plasmático normal (Tvedten, 2010).

Além disso, as anemias podem ser classificadas com base na fisiopatologia, relacionada à etiologia, embora essa classificação seja menos comumente utilizada na prática clínica (Santos et al, 2023).

A classificação das anemias com base no HCT permite categorizá-las de leves a muito graves (Tabela 5). Essa classificação é crucial para estabelecer o tratamento necessário e determinar a urgência de intervenção.

Grau de severidade da anemia	Percentagens do hematócrito (%)
Intervalo de referencia	26-47
Leve	20-26
Moderada	14-19
Grave	10-13
Muito grave	<10

Tabela 5: Grau de severidade da anemia em função do hematócrito nos gatos (adaptado de Bellier e Cordonnier, 2010).

3.3. Sinais clínicos

Os sinais clínicos de uma anemia incluem mucosas pálidas, taquicardia, taquipneia, letargia e anorexia. Além disso, podem ser observados sinais como intolerância ao exercício, alotriofagia, sopro cardíaco e mucosas ictéricas (Polzin, 2017). A intensidade desses sinais depende do grau de gravidade da anemia. Em casos de anemia aguda, os sintomas são geralmente mais evidentes do que em casos de anemia crônica, uma vez que o organismo desenvolve mecanismos de compensação crônicos para se adaptar à hipóxia (Santos et al, 2023). Para contrariar a hipóxia nos tecidos decorrente da anemia, diversos mecanismos são desencadeados, podendo ser prejudiciais se persistirem. Isso inclui o aumento da liberação de norepinefrina plasmática, renina, angiotensina II e aldosterona, resultando em um aumento na resposta do sistema nervoso simpático, aumento da contratilidade cardíaca e da frequência cardíaca, culminando no aumento da pressão arterial. Em casos mais graves de anemia, há um maior risco de desenvolver hipertrofia ventricular esquerda e insuficiência cardíaca congestiva, especialmente quando associada a fluidoterapia intravenosa (Chalhoub et al., 2011).

3.4. Prevalência

A maioria dos estudos concentra-se em tipos específicos de anemia, tornando difícil determinar a prevalência geral de gatos com anemia. No entanto, o estudo de Furman et al em 2014 sugere que a presença de anemia em gatos é de aproximadamente 4%, sendo que mais da metade é classificada como não regenerativa, apresentando uma anemia normocítica e normocrômica. Em contraste, as anemias regenerativas eram mais graves, sendo homocromáticas e normocíticas.

3.5. Anemia na DRC

3.5.1. Fisiopatologia

A anemia na DRC é caracterizada como normocítica, normocrômica e não regenerativa. Na DRC, a diminuição da vida útil das hemácias pode ocorrer em 1/3 ou 2/3 do tempo normal, e essa redução está relacionada a vários fatores, incluindo o ambiente urêmico, hiperparatireoidismo secundário, inflamações e estresse oxidativo (Vos et al., 2011). A gravidade da anemia está correlacionada com o nível de azotemia, sendo a principal causa a redução na produção de EPO. Os mecanismos exatos ainda não estão totalmente compreendidos, mas há suspeitas de que a inflamação transforme o fenótipo das células produtoras de EPO nos rins em fibromioblastos. Conforme a DRC progride, há uma diminuição nas células produtoras de EPO nos rins (Chalhoub et al., 2011).

Outro fator a ser considerado é a uremia, que pode causar úlceras gastrointestinais, resultando em perda de sangue. Além disso, lesões renais podem levar à hematúria (Santos, 2023). Em alguns casos, gatos podem desenvolver pancitopenia relacionada à aplasia da medula óssea (Tasker, 2012). Os animais com DRC também têm um apetite mais caprichoso, pelo que a alimentação pode ter um fator na anemia (Quimby, 2020).

3.5.2. Epidemiologia

Estima-se que entre 30% a 65% dos gatos com DRC desenvolverão anemia. A presença da anemia é observada em todos os estádios da DRC, sendo mais acentuada nos estádios mais avançados. Um estudo realizado por King em 2017 indicou que 5% dos gatos no estágio II da classificação IRIS apresentavam anemia, enquanto 50% dos gatos no estágio IV da IRIS tinham anemia. A presença da anemia está associada a um aumento no risco de mortalidade e morbidade na DRC (Polzin, 2017). O prognóstico do animal é negativamente afetado pela presença de anemia, e essa condição está diretamente relacionada à progressão da doença. O estudo de King revelou que animais com um HCT inferior a 25% e uma concentração de hemoglobina inferior a 9 g/dl tinham um risco de morte 3,5 vezes maior em comparação com animais com DRC sem anemia. Essa associação pode ser explicada pela hipóxia nos túbulos renais, que desencadeia fibrose, acelerando a progressão da doença.

3.5.3. Diagnóstico

A presença de anemia desempenha um papel crucial no prognóstico, pois pode reduzir significativamente o tempo e a qualidade de vida dos gatos afetados. Para

melhorar o prognóstico e proporcionar uma terapia adequada, é essencial identificar e tratar outras possíveis causas de anemia. No caso de úlceras gástricas, a administração de antiácidos e sucralfato pode ser uma abordagem para eliminar essa causa específica de anemia. O diagnóstico de anemia é confirmado pela redução no HCT. Geralmente, considera-se que o tratamento é necessário quando o HCT está abaixo de 20% (Quimby, 2020).

Tratamentos

- O suporte inicial em casos de anemias leves pode ser fornecido por meio de um
4. suplemento alimentar enriquecido com ferro, vitaminas, potássio, cobre, zinco, ácido fólico, aminoácidos e minerais. O uso de cápsulas de spirulina também pode ser uma adição interessante, pois se trata de cianobactérias que contêm uma variedade de proteínas, vitaminas, oito aminoácidos essenciais, fibras e antioxidantes. Além disso, a spirulina contém ferro, cobre e vitaminas do complexo B. Esse suporte é relevante, destacando, por exemplo, o papel da vitamina B12 (cobalamina) na divisão celular dos precursores eritróides.

A transfusão sanguínea é uma intervenção que, embora possa ser necessária, não possui propriedades curativas, desempenha um papel no fornecimento de tratamento de suporte. As anemias hemorrágicas representam a indicação primária para a realização de transfusões, seguidas pelas anemias resultantes de eritropoiese ineficaz em felinos. A administração de eritrócitos pode ocorrer na forma de concentrados, sangue total fresco ou armazenado, sendo a decisão de administração baseada em uma avaliação abrangente que leva em consideração sinais clínicos e resultados laboratoriais, resultando em conclusões específicas para cada caso. Essa abordagem individualizada visa otimizar a eficácia do tratamento (Callan, 2010).

4.1. Darbepoetina Alfa

4.1.1. Epoetinas

Um gene do EPO numa célula pode exprimir vários isoformes da eritropoietina, em função das cadeias glicosiladas. Esta propriedade foi utilizada afim de conceber um gene criando as epoetinas, sendo estas usadas em Medicina. As três epoetinas usadas em Medicina Veterinária são: Epoetina Alfa, Beta e Darbepoetina Alfa. As principais diferenças entre elas vão ser a natureza e o número de glicosilados. Estas cadeias vão ter

um efeito sobre a farmacocinética e a atividade biológica. Por exemplo, uma cadeia O-glicosilada não tem nenhum efeito sobre a eritropoiese, ou uma cadeia N-glicosilada tem um efeito similar sobre a eritropoiese (Uversky et Redwan, 2016). As epoetinas possuem uma cadeia O-glicosiladas e 3 cadeias N-glicosiladas menos a Darbepoetina Alfa que tem 5 cadeias N-glicosiladas. Essa tem 83 % de similaridades na sequência de ácidos aminos com a hormona felina. (Chalhoub e al, 2011). Os Erythropoietin-Stimulating Agent (ESA), ou agente estimulante de eritropoietina, são os tratamentos mais utilizados em caso de anemias nos gatos.

4.1.2. Historia

As eritropoietinas de sínteses foram aprovadas clinicamente nos humanos em 1989. Antes, as anemias eram tratadas com transfusões sanguíneas e administração de testosterona. Foi primeiro usado para doenças renais, mas com o tempo estendeu-se para uso em doenças inflamatórias, cancro, insuficiências cardíacas, ... (Begum et Latunde-Dada, 2019). As primeiras usadas eram epoetinas alfa e beta, mas tinham consequências secundarias negativas, pelo que foi desenvolvido a Darbepoetina, que é uma ESA. Tem uma duração de ação aumentada, o que permite aumentar o espaço entre tomadas (Egrie, Dwyer, Browne, Hitza & Lykos, 2003). Hoje em dia é principalmente usada nos animais felinos e caninos em casos de doenças renais crônicas. O seu uso em outras doenças é muito raro, ademais poucos estudos foram feitos em animais (Chalhoub et al., 2012; Fiocchi, Cowgill & Brown, 2017).

4.1.3. Farmacocinética

Sendo este fármaco de uso humano, as maiorias dos estudos foram centrados em humanos.

A absorção da Darbepoetina Alfa não pode ser tomada via PO por ter uma biodisponibilidade nula, pelo que sempre é injetada via SC ou via IV. Nos estudos feitos sobre humanos, o tempo de absorção via SC é muito lento, podendo ser de 1 até 3 dias para chegar a concentração sérica máxima.

Em relação a sua distribuição, tem uma semi-vida de absorção de 32 h. A biodisponibilidade em SC é bastante baixa se a dose for pequena, mas pode aumentar com o aumento da dose. (Agoram, Sutjandra & Sullivan, 2007). Acha-se que o volume de distribuição é igual ao volume plasmático, implicando que só se distribui no

compartimento vascular. Outros estudos evocam a possibilidade de redistribuir-se no sistema linfático (Agoram e al, 2007; Doshi, Chow & Ruixo, 2010).

Concernente a metabolização e eliminação, sendo os estudos muito poucos neste tema, acredita-se que a molécula fica nos receptores da EPO até ser endocitada. Esta explicação permite clarificar porque a Darbepoetina tem uma semivida mais longa que as outras epoetinas, visto que a sua afinidade para os receptores EPO é mais fraca. Podemos encontrar uma dose mínima na urina, mas a sua farmacocinética não está relacionada à doença renal uma vez que nos estudos efetuados em humanos, podíamos encontrar a mesma concentração em pacientes saudáveis como em doentes renais. O tempo de semivida de eliminação da Darbepoetina é de 24 h por via IV enquanto 70 horas por via SC. Em termo de comparação, o EPO e as outras epoetinas tem um tempo de eliminação cerca de 5-10 h (Agoram e al, 2007).

4.1.4. Farmacodinâmica

O tempo de espera meio após a injeção SC é de 6/7 dias para ter uma resposta biológica máxima, pelo que é recomendado uma posologia de 1 vez por semana. Em estudo efetuado em ratos, evoluiu a eficácia biológica de todas as epoetinas. Em termos de comparação, para ter a mesma resposta do hematócrito, é preciso injetar a mesma dose cada semana de Epoetina Alfa contra esta mesma dose de Darbepoetina a cada 15 dias ((Egrie et al., 2003). O tempo de atingir os 25% no HCT com esta terapia é atingida em 3-4 semanas após o início do tratamento (Chalhoub e al, 2011).

4.1.5. Posologia

A terapia é baseada em duas fases, primeiro uma fase de indução e depois de manutenção. Nos estudos, foi relevado tem uma taxa de sucesso de 60-65% nos gatos.

A dose recomendada de epoetinas é de 0,84 µg/kg, podendo ser ajustada entre 0,5–1,0 µg/kg via SC, 3 vezes por semana até conseguir um valor normal de HCT no intervalo. Depois, podemos espaçar as injeções (Quimby, 2020). No caso da Darbepoetina Alfa, não existe um protocolo bem estabelecido. Foi tentado dar a dose humana (0,45 µg/kg) mas a eficácia foi mais baixa, pelo que a dosagem nos animais tem de ser mais alta que nos humanos, e está escrito na literatura que temos de dar até 1 µg/kg por injeção por semana, mas sem que este valor esteja confirmado por muitos estudos (Chalhoub et al., 2011). Não existem estudos no uso deste fármaco em excesso.

Na mesma, não está bem escritas recomendações sobre indicações médicas, mas a administração é principalmente reservada a pacientes em estádios avançados (Polzin, 2017). A IRIS recomenda a administração em animais que exibem anemia com hematócrito inferior a 20%. A escolha pela Darbepoetina alfa é aconselhada em detrimento das Epoetinas alfa, devido à sua menor antigenicidade. A utilização de esteroides anabolizantes não é preconizada, pois pode agravar a condição clínica.

4.1.6. Efeitos adversos

O uso excessivo de Darbepoetina Alfa em animais pode acarretar efeitos secundários adversos. Um dos principais relatos está associado à hipertensão arterial, presente em aproximadamente 50% dos casos. Alguns animais, mesmo sem histórico prévio, desenvolveram crises convulsivas após a administração da medicação. No entanto, é crucial destacar que os estudos foram conduzidos em animais já afetados pela DRC, o que complica a distinção entre os efeitos da medicação e os sintomas da própria doença (Chalhoub et al, 2011).

A hipertensão, quando associada a uma elevada azotemia, pode precipitar crises convulsivas, sendo difícil discernir se essas manifestações são causadas pela medicação ou pela condição renal subjacente. Outro efeito colateral relatado, embora menos comum em humanos, é a ocorrência de aplasia pura de série vermelha (APSV), uma reação imunológica que resulta na produção de altos níveis de anticorpos anti-eritropoetina (Cowgill et al., 1998).

Estima-se que cerca de 10% dos gatos tratados com Darbepoetina Alfa possam desenvolver APSV, mas é importante considerar que os dados são limitados e os estudos têm amostras pequenas. A incidência dessa condição parece ter diminuído com o uso de Darbepoetina Alfa em comparação com outras formas de eritropoietina (Fiocchi et al, 2017).

Adicionalmente, o uso excessivo da medicação pode levar à policitemia, caracterizada pelo aumento anormal do número de glóbulos vermelhos. Isso pode resultar em complicações como trombose, sobrecarga cardiovascular e aumento da viscosidade sanguínea. Interrupções nas injeções podem ajudar a mitigar esses problemas.

Outros efeitos secundários incluem hipersensibilidade no local da injeção e, em casos de falta de eficácia do tratamento, é recomendável realizar uma biópsia da medula óssea para investigar possíveis causas subjacentes, como mielofibrose, câncer ou APSV

4.2. Molidustat (Varenzin-CA1)

4.2.1. Inibidor da prolyl hydrolase

Existem 6 tipos de inibidores da prolyl hydrolase, que tem poder no aumento de EPO nas DRC, mas só um é usado em veterinária, os demais são exclusivos para uso humano: roxadustat (FG-4592), daprodustat (GSK-1278863), vadadustat (AKB-6548), enarodustat (JTZ-951), molidustat (BAY 85–3,934) and desidustat (ZYAN1).

O molidustat ou BAY85-3934 faz parte da classe de medicações chamada estabilizadores de HIF ou inibidores da HIF-PH. A sua formula é $C_{13}H_{14}N_8O_2$ e o seu peso molecular é 314,3 (Huang e al, 2023).

4.2.2. Historia

O HIF foi descoberto em 1992, e desde então, têm sido desenvolvidos medicações com um poder de HIF-PH. O tratamento Molidustat foi aprovado nos Estados Unidos pela Food and Drug Administration (FDA) em maio de 2023. Essa aprovação foi condicional e válida por um ano, com a possibilidade de renovações. Destaca-se que esse é o primeiro fármaco aprovado para o tratamento de anemias não regenerativas em animais, representando um avanço significativo, uma vez que as epoetinas, utilizadas em seres humanos para condições semelhantes, não possuíam aprovação específica para uso veterinário (FDA, 2023).

É importante observar que, enquanto foi aprovado para uso veterinário, o Molidustat ainda está em fase clínica III para uso em seres humanos. O seu uso em humanos está sujeito a avaliações adicionais e regulamentações, incluindo considerações éticas e possíveis preocupações com doping devido ao seu potencial de melhorar o desempenho. Portanto, a sua incorporação em práticas médicas em humanos pode exigir mais pesquisas e avaliações (Dib e al, 2017).

4.2.3. Farmacocinética

A absorção em humanos, o fármaco pode ser administrado por via oral (PO) ou intravenosa (IV). A administração via oral foi preferida devido à praticidade de uma dosagem diária, no entanto, a via intravenosa apresenta uma redução no tempo de meia-vida e uma formação mais rápida de metabólitos (Lentini et al., 2020).

Em relação a distribuição, a biodisponibilidade absoluta do composto varia entre espécies, sendo de 34% em ratos e 71% em cães, demonstrando uma notável variabilidade interespecies. O tempo de semi-vida após administração é de 4 a 6 horas, conferindo um

efeito pulsátil benéfico quando comparado com as injeções de EPO, que resultam em concentrações constantes elevadas (Boegel, 2023).

Referente a metabolização e excreção, vai ser metabolizado pelo fígado e eliminado por metabolito M-1 na urina, produzido por N-gluconidação (Figura 4). A molécula intacta, vai ser de 10% e o resto é excretado a 93% nas fezes, pelo que a excreção renal é muito pequena, o que significa que pode adaptar-se sem problemas para doentes com DRC (Lentini e al, 2020). Faz-se de maneira rápida visto que mais de 80% vai ser

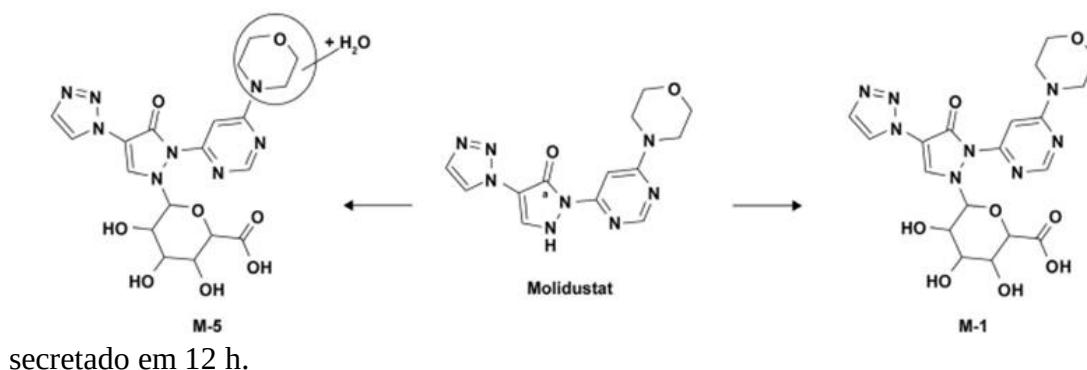


Figura 4: Bio transformação do molidustat: transforma-se em M1 ou M5(Lentini, 2020)

4.2.4. Farmacodinâmica

O Molidustat atua induzindo uma condição de falsa hipóxia renal, resultando na estabilização do HIF e na inibição temporária da HIF-PH.

O foco deste tratamento é direcionado às REP, uma vez que são responsáveis por estabilizar os fatores HIF-alfa e beta, desempenhando um papel crucial na promoção da eritropoiese. Essa influência se manifesta em melhorias mensuráveis nos parâmetros hematológicos, notadamente um aumento no HCT. Os efeitos notáveis desse composto geralmente se manifestam a partir do 14º dia de administração.

Além disso, o Molidustat também exerce impacto no metabolismo do ferro, contribuindo para a prevenção da deficiência de ferro ao facilitar sua utilização eficiente. O composto regula a ferroportina, assegurando um transporte adequado do ferro, e reduz a expressão de hepcidina, favorecendo a liberação do ferro das células. Vai também, aumentar as proteínas transportadoras de ferro no epitélio intestinal. (Kular & Macdougall 2019).

Estudos, como o realizado por Boegel, evidenciam um aumento significativo de 60% no HCT em gatos saudáveis durante a terceira semana de tratamento. O estudo conduzido por Charles em 2023 revelou uma melhoria de 4% do HCT em gatos com DRC, o que sugere que o Molidustat pode ser considerado como opção para tratar a

anemia nesses animais. Além disso, observou-se que a resposta é dose-dependente, ou seja, doses mais elevadas podem resultar em aumentos mais rápidos nesse parâmetro. Vale destacar que os efeitos residuais podem perdurar por mais de um mês após a interrupção do tratamento.

4.2.5. Posologia

O Molidustat é administrado na forma de líquido via PO ao longo de um período de 28 dias. Caso seja necessário, é possível repetir o tratamento após uma pausa de 7 dias. A dose recomendada é de 5 mg/kg (Tabela 6). É importante ressaltar que a obtenção desse medicamento requer prescrição veterinária (FDA, 2023).

VARENZIN-CA1 DOSING INFORMATION

Weight Range in Pounds	Volume of Varenzin-CA1 (mL)
3.4 to 4.4	0.4
4.5 to 5.5	0.5
5.6 to 6.6	0.6
6.7 to 7.7	0.7
7.8 to 8.8	0.8
8.9 to 9.9	0.9
10 to 11	1
11.1 to 12.1	1.1
12.2 to 13.2	1.2

Tabela 6: Dose de Varenzin a dar nos gatos em função do peso.

4.2.6. Efeitos adversos

Os efeitos colaterais mais comuns observados durante o uso de Molidustat incluem vômitos, e também foram relatados casos de diarreia, aumento da pressão arterial, tromboembolismo e elevações nos níveis de creatinina e fósforo. Além disso, sinais clínicos como distúrbios de hemostasia, congestão, taquicardia, aumento do tempo de preenchimento capilar e mucosas de cor anormal foram observados. Vale ressaltar que esses efeitos colaterais são considerados dose-dependentes, indicando uma possível sobre-estimulação na produção de hemácias (Charles Süssenger, Settje, Langston & Laines, 2023).

4.3. Terapia gênica

4.3.1. Adenovírus Associado

Um adenovírus associado (AAV) é um vírus pequeno e não patogênico que, por si só, não causa infecção e depende da coinfeção com outro vírus para se replicar. Este vírus é utilizado na medicina devido à sua capacidade de facilitar a adição, substituição ou remoção de sequências de DNA no genoma de células de mamíferos. Essa habilidade possibilita a realização de terapia gênica, envolvendo a transferência ou ativação de genes, assim como a entrega de proteínas desejadas (Shen. Liu & Ou, 2022).

Os adenovírus recombinantes (rAAV) são uma variante modificada do AAV, obtida por meio de recombinação genética em laboratório. Esse processo de recombinação envolve modificações específicas no material genético, conferindo propriedades desejadas para um uso terapêutico.

Pertencente à família *Parvoviridae*, o AAV não possui envelope e carrega um genoma de DNA de cadeia simples com aproximadamente 4,8 quilobases. Possui características notáveis, como um amplo tropismo, baixa imunogenicidade, integração no cromossomo e expressão transgênica, indicando que são vetores que apresentam sucesso em aplicações terapêuticas. Possuem uma estrutura icosaédrica de 25 nanômetros, sendo que o genoma compreende os genes rep (replicação), cap (capsídeo), aap (montagem) e duas repetições terminais invertidas (ITRs) (Figura 5). Cada uma das subunidades proteicas possui nove regiões variáveis que influenciam tanto a afinidade tecidual quanto o tráfego intracelular desses vetores. O tráfego intracelular refere-se aos movimentos de vetores e substâncias no interior da célula, afetando assim a distribuição e a função (Chowhury et al., 2021).

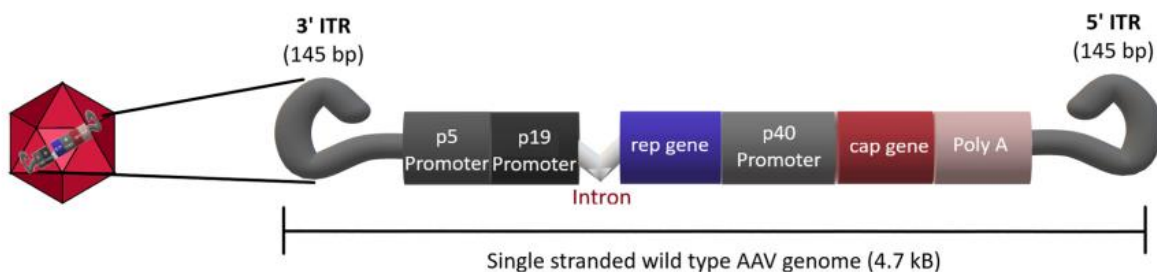


Figura 5: Esquema do genoma de um AAV (adaptado de Chowhury et al., 2021).

4.3.2. Historia

O primeiro emprego dos rAAV em intervenções humanas remonta a 1990, sendo inicialmente aplicado no tratamento da fibrose cística. Desde então, significativos

avanços têm sido continuamente implementados visando otimizar sua eficácia, segurança e manipulação facilitada. Em 2012, pela primeira vez, uma terapia aprovada pela Agência Europeia de Medicamentos empregou rAAV para expressar uma enzima lipoproteína lipase humana (Chowhury et al., 2021).

Diversos estudos foram conduzidos, alguns dos quais ainda em curso, corroborando a constatação de que o rAAV demonstrou baixa toxicidade, estabelecendo-se como seguro para aplicação em diversas patologias. Sua notável capacidade de transpor a barreira hematoencefálica confere-lhe relevância em doenças neurodegenerativas, além de ter sido empregado em áreas diversas como músculos, fígado e oftalmologia. Embora preponderantemente utilizado no tratamento de doenças raras monogênicas, perspectivas emergem para sua aplicação em doenças renais crônicas. Um dos desafios conhecidos até o momento reside na restrição do tamanho do DNA que pode ser incorporado ao seu genoma (Shen et al., 2022).

Até o presente, foram identificados 12 sorotipos principais de rAAV, com mais de 100 variantes distintas. Cada sorotipo exibe um tropismo celular singular, apresentando variações na biodistribuição entre órgãos e propriedades de transdução específicas (Chowhury et al., 2021).

4.3.3. SB-001

O SB-001 é um agente terapêutico genético baseado num rAAV que contém o DNA da eritropoietina felina (fEPO). Este tratamento visa melhorar a eritropoiese a longo prazo. Devido ao seu tropismo pelo tecido muscular, a administração do SB-001 por meio de injeção IM possibilita a transferência do DNA para os miócitos. Uma vez nas células musculares, o agente terapêutico permanece, resultando em um efeito prolongado que perdura até a morte celular, proporcionando uma influência constante e mantendo os níveis de eritropoietina próximos aos valores fisiológicos. Vale ressaltar que a massa corporal pode influenciar a eficácia do tratamento, uma vez que a diminuição da massa muscular pode afetar a produção adequada de EPO devido à falta de miócitos (Vaden et al., 2023).

Além disso, a FDA confirmou a elegibilidade do SB-001 para aprovação condicional, o que permite uma disponibilidade mais rápida do produto no mercado.

4.3.4. Farmacocinética

A administração dos rAAV pode ocorrer por diversas vias, incluindo IV, IM, intraperitoneal, intratecal, intracerebroventricular, entre outras. A via IV, amplamente utilizada em estudos, pode não ser totalmente adaptável à prática clínica devido à necessidade de administrar volumes substanciais de doses.

Quanto à distribuição, os rAAV dispersam-se no organismo com base no tropismo e na via de administração. Notavelmente, muitos desses vetores conseguem transpor a barreira hematoencefálica, o que os torna relevantes para o tratamento de doenças neurológicas.

Em relação ao metabolismo, é importante observar que os vírus não compartilham os mesmos processos metabólicos dos fármacos, mas o seu comportamento pode ser influenciado por diversos fatores, incluindo a resposta imunológica do hospedeiro. A produção de diferentes serotipos de rAAV pode resultar em variações que impactam o metabolismo e o crescimento celular.

A eliminação dos rAAV ocorre principalmente pelo sistema imunitário. O principal desafio enfrentado pelos rAAV é a resposta imunológica contra elementos como a cápside, o que pode resultar na eliminação das células modificadas e limitar os efeitos a longo prazo. Diversas estratégias têm sido empregadas para contornar esse fenômeno, incluindo o desenvolvimento de cápsulas modificadas que induzem menos reações imunitárias. Além disso, a imunoabsorção, uma terapia imunossupressora direcionada, pode ser administrada para reduzir a resposta imunitária inadequada, visando evitar efeitos secundários indesejáveis (Boedecker-Lips et al, 2023).

4.3.5. Farmacodinâmica

As terapias proteicas representam uma classe de moléculas medicamentosas altamente eficazes, embora o seu custo seja elevado, e a sua aplicação encontre limitações em doenças crônicas que demandam tratamento de longa duração. Nesse contexto, os rAAV surgem como uma alternativa promissora, permitindo a inserção de genes de terapia proteica nos tecidos-alvo. Embora existam outros vírus que desempenham funções semelhantes, os rAAV têm a capacidade única de formar episomas, moléculas de DNA circulares e estáveis em oposição ao formato linear.

Os rAAV não se integram no núcleo celular ou no DNA da célula hospedeira, preferindo permanecer como episomas nas células de baixa taxa de divisão. Esse comportamento confere-lhes uma expressão transgênica sustentada ao longo do tempo,

regulada por um promotor que indica quando deve ser expresso. Essa característica permite que os rAAV persistam nas células por anos após uma única administração, oferecendo benefícios substanciais em termos de durabilidade do efeito terapêutico.

A administração local dos rAAV apresenta vantagens significativas, como uma exposição mais elevada aos tecidos-alvo, melhorando a absorção e resultando em uma transdução mais robusta. Além disso, essa abordagem reduz a neutralização por anticorpos.

A injeção IM é amplamente utilizada devido à presença de junções neuromusculares, permitindo que os rAAV alcancem o soma nervoso e podem ir nas células do tronco cerebral, medula óssea e gânglios. Essa estratégia, conforme indicado por Chowhury et al. (2021), destaca a versatilidade e eficácia dos rAAV em diferentes aplicações terapêuticas, representando uma abordagem inovadora no campo da terapia gênica.

4.3.6. Posologia

A dose inicial recomendada do SB-001 é de $3,65 \times 10^9$ cópias de genomas (GC), pois essa quantidade demonstrou proporcionar uma resposta rápida e eficaz na melhoria da anemia. Caso necessário, uma segunda injeção pode ser administrada 42 dias após a primeira, contribuindo para otimizar o tratamento (Vaden et al., 2023).

4.3.7. Efeitos adversos

O tratamento com SB-001 pode apresentar efeitos colaterais semelhantes aos observados com o uso de ESA, incluindo hipertensão e encefalopatias. Além disso, existe o risco de desenvolver aplasia pura das hemácias ou eritrocitose patológica como possíveis complicações (Vaden et al., 2023).

Uma das complicações pertinentes ao uso de rAAV reside na presença de anticorpos neutralizantes endógenos no organismo, os quais direcionam sua ação contra a cápsula dos rAAV. Estes anticorpos têm a capacidade de neutralizar as atividades dos rAAV, diminuindo sua eficácia ou impedindo seu acesso às células-alvo. A fim de atenuar essa adversidade, optou-se por empregar EPO proveniente de gatos selvagens no SB-001, visando reduzir o impacto destes anticorpos nos gatos domésticos.

É importante ressaltar que o tratamento com SB-001 não pode ser revertido após a administração. Caso o animal apresente policitemia com sinais clínicos, pode ser necessário realizar uma sangria para corrigir essa condição (Vaden et al., 2023). Neste

procedimento vai ser retirado uma quantidade de sangue para reduzir a viscosidade e diminuir as hemácias para manter o HCT nos níveis adequados, mas não tem efeito sobre o SB-001.

4.4. Suplementação de ferro

A etiologia da anemia em gatos com DRC é multifatorial, mas o principal mecanismo é uma produção inadequada de EPO pelos rins. Outro fator significativo é o déficit de ferro, causado pela redução na ingestão oral, diminuição da absorção pelo trato gastrointestinal ou perda de sangue intestinal (Gest et al, 2015).

Uma deficiência de ferro manifesta-se por uma anemia microcítica hipocrômica não regenerativa. No entanto, um excesso de ferro também pode ser problemático, pois é tóxico para os tecidos (Bohn, 2013). A deficiência de ferro pode ser absoluta, indicando uma redução do ferro disponível para a medula óssea retículo-endotelial, refletindo-se em uma diminuição da TSAT e da ferritina. Pode também ser funcional, quando o organismo é incapaz de utilizar as reservas existentes de ferro no corpo. Nos humanos, é comum observar níveis baixos de ferro sérico com aumento do ferro retículo-endotelial disponível, especialmente em situações em que o rim não desempenha sua função ou há inflamação. Essa situação pode ser distinguida da deficiência absoluta pela presença de baixos níveis de TSAT, mas ferritina dentro da faixa normal (Gest et al., 2015).

Um estudo conduzido por Gest em 2015 comparou os níveis de ferro em gatos saudáveis, gatos com DRC e gatos com outras doenças. A conclusão foi que o TIBC é mais baixo em gatos com DRC em comparação com gatos saudáveis. Isso pode ser explicado pela inflamação, mas os outros valores eram semelhantes. Portanto, é possível afirmar que, se um animal com DRC tiver deficiência de ferro, é mais provável que seja uma diminuição funcional, provavelmente devido à redução na eritropoiese e à inflamação.

Uma deficiência de ferro pode levar ao desenvolvimento de anemia, pois o ferro não está disponível em quantidade suficiente para sustentar a eritropoiese adequada.

4.4.1. Posologia

É recomendável considerar medidas ou suplementação de ferro, preferencialmente administrado por via oral na forma de sulfato ferroso, em doses que variam de 50 a 100 mg por gato. No entanto, é importante ter em mente que a suplementação oral de ferro pode levar a complicações secundárias, como problemas

digestivos ou sangramento gastrointestinal. Se ocorrerem complicações, uma alternativa é a administração de ferro dextrano, 50 mg por gato, por via intramuscular, com uma duração de efeito de aproximadamente 3 semanas (Polzin, 2017).

Além do ferro, outras vitaminas desempenham um papel crucial na eritropoiese, incluindo B12, B9, B6 e B3. A suplementação dessas vitaminas pode ser necessária em doses apropriadas para garantir o suporte adequado à produção de hemácias (Olver, 2022). As vitaminas do complexo B são essenciais para a síntese de hemácias, e os suplementos dessas vitaminas são geralmente considerados seguros, sem efeitos colaterais prejudiciais. No entanto, é importante destacar que essas vitaminas não devem ser consideradas terapias únicas (Quimby, 2020).

Material e Métodos

Foram selecionados três casos de gatos diagnosticados com DRC, sendo os três os únicos animais mostrando sinais de anemia e precisando do tratamento de Darbepoetina na clínica SOS-Animal.

Devido à natureza crónica da doença, dois casos foram diagnosticados anos antes do início do estágio, mas foram avaliados integralmente ao longo do estudo. Para o terceiro, a autora participou ao diagnóstico.

Todos os animais foram submetidos aos exames completos consoante recomendações dos respetivos veterinários. Assim, foi possível consolidar todas as informações de exames complementares que foram realizados nos lugares de consulta dos animais, com exceção das análises de urina, que foram enviadas a um laboratório externo. As recolhas dos dados foram consolidadas a partir das fichas clínicas dos felinos.

Na apresentação dos casos, os tratamentos serão expostos em relação ao número de administrações diárias, representadas por siglas. Nesse contexto, "SID" indica "semel in die," ou seja, uma vez por dia, enquanto "BID" significa "bis in die," representando duas vezes por dia.

Dois casos da clínica, necessitaram de encaminhamento para um hospital a fim de receberem monitoramento intensivo. Durante esse período, não foi possível obter todas as informações detalhadas sobre eles.

Casos clínicos

Caso clínico 1- Elias

➤ Consulta día 27/02/23:

O Elias é um gato de 12 anos, agressivo, que convive com outro gato, ambos com testes diagnósticos para imunodeficiência felina (FIV) e leucemia felina (FeLV) negativos. Teve a sua primeira consulta em 27/02/2023 por preocupação dos proprietários com a sua perda de peso e vômitos ocasionais. Nas consultas posteriores, foi sistematicamente manipulado após a ação de gabapentina 100 mg administrada antes das consultas.

No exame físico não apresentava alterações exceto o facto de o pêlo estar pouco cuidado. Apetite e comportamento adequados ao normal. Pesou de 4,98 kg.

A lista de problemas engloba perda de peso, vômitos ocasionais, pelo pouco cuidado

Os principais diagnósticos diferenciais foram infecções urinárias, pielonefrite, gastrite, neoplasia, anemia e intoxicação.

Dado o seu status como animal idoso e a ausência de histórico clínico disponível, foi conduzida uma análise sanguínea. Para uma avaliação mais aprofundada, o animal foi mantido internado ao longo do dia para a realização de uma ecografia.

No hemograma, apresentava um HCT de 25,9% (26% - 47%), as plaquetas estavam com $90 \times 10^9/L$ ($100 \times 10^9/L$ - $518 \times 10^9/L$) e uma leucopenia por neutropenia de $2,44 \times 10^9/L$ ($3.12 \times 10^9/L$ - $12.58 \times 10^9/L$). Nas bioquímicas apresentava uma creatinina de 2,05 mg/dl (0.80 mg/dl - 1.80 mg/dl) e uma ureia de 55 mg/dl (17.6 mg/dl - 32.8 mg/dl). O seu valor na tiroxina, a T4 total foi de 2,49 µg/dl (0,75 µg/dL e 3,5 µg/dL). Na ecografia pudemos ver uma dilatação pielica no rim esquerdo e sedimentos em ambos os rins. Foi efetuado uma cistocentese para obter resultados de urocultura, UPC e urina tipo II, porém não foi possível ter acesso a esses resultados.

O diagnóstico foi estabelecido como pielonefrite, litíase renal e doença renal crónica.

Foi decidido iniciar um tratamento com amoxicilina e ácido clavulânico com uma dose de 13 mg/kg peso vivo (PV), BID, via PO, dar até ter resultado da urocultura. Foi usado também buprenorfina 0,3 mg/ml, 0,02 mg/kg, durante 5 dias, SID, via PO; suplemento a base de flavonoides, 1 tablete, durante 7 dias, SID, via PO e começar alimentação com ração renal.

Uma semana depois, no dia 06/03/2023 o Elias foi reavaliado. Segundo os tutores, estava bem-disposto, com mais apetite. Foi realizada uma radiografia de controle onde foi visto uma litíase renal no rim esquerdo e urolitos no ureter esquerdo (Figura 6a e 6b) e uma ecografia, onde apresentava uma dilatação pélvica com sedimentos presentes na pélvis renal do rim esquerdo (Figura 6c). Foi recomendado continuar com o antibiótico afim de continuar a tratar a infecção renal.

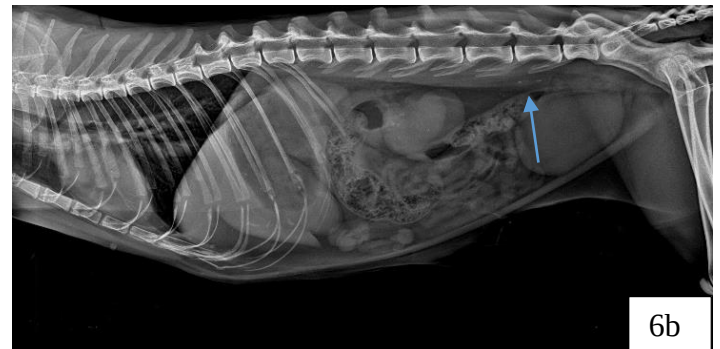
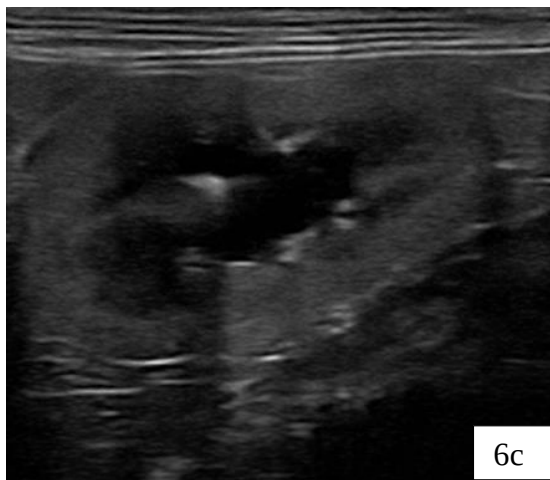


Figura 6 a: Radiografia ventrodorsal efetuada no Elias dia 06/03/2023, podemos ver uma litíase renal no rim esquerdo, assinalado pela cruz vermelha

Figura 6b: Radiografia lateral efetuada no Elias no dia 06/03/23: Presença de dois urolitos no ureter esquerdo assinalados pela seta azul

Figura 6c: Ecografia efetuada no Elias no dia 06/03/2023: Dilatação pélvica do rim esquerdo com presença de sedimentos.



Na consulta uma semana depois, dia 13/03/23, foi decidido parar o antibiótico por apresentar uma urocultura negativa. Análises de urina tipo II foram feitos, porém não foi possível ter acesso a esses resultados.

Dez dias depois, no dia 23/03/23, apresentou-se a clínica com anorexia e vômitos. Perdeu 200grama (apresentava um peso de 4,7 kg). Nos exames complementares, os valores de HCT eram de 24% (26% - 47%). Nas bioquímicas apresentava uma creatinina de 14,5 mg/dl (0.80 mg/dl - 1.80 mg/dl) e uma ureia superior a 140 mg/dl (17.6 mg/dl -

32.8 mg/dl), o fosforo aumentado a 15 mg/dl (2.6 mg/dl - 6.0 mg/dl), hipercalcemia com 13,2 mg/dl (8.8 mg/dl - 11.9 mg/dl) e hipercalemia com 5,8 mEq/l (3.4 mEq/l - 4.6 mEq/l). A radiografia de controlo mostrou uma hipertrofia nos rins e a ecografia pudemos ver que apresentava hidronefrose em ambos rins. Diante desse quadro crítico, foi decidido ser encaminhá-lo ao hospital do gato para terapia intravenosa e monitoramento noturno. No hospital, foi efetuado uma algaliação devido uma obstrução uretral. Após apresentar uma infecção com uma bactéria multirresistente do trato urinário foi iniciado um antibiótico (trimethoprim / sulfamethoxazole, BID, PO, 13mg/kg) prescrito após urocultura. Iniciou-se também sulfato ferroso via oral (82mg/gato, SID). Teve alta 11 dias depois quando apresentou micção espontânea e melhora da azotemia.

Uma semana após a alta, no dia 10/04/2023, o Elias continua a apresentar uma baixa de peso (4,380 kg). Apresenta uma baixa condição corporal e uma desidratação ligeira. É menos ativo que de costume, já não quer brincar tanto. Foi decidido iniciar soro SC de lactato de Ringer (LR), 200ml, 1 vez por semana, fazer buprenorfina, com uma dose de 0,02 mg/kg, durante 3 dias, SID, via PO e experimentar uma bebida de reidratação, via PO, 50ml se ele aceitar bem.

Na consulta do dia 24/04/2023, os tutores achavam que ele estava bem-disposto, sem vômitos, micção sem alterações, aumento de peso para 4,510 kg. Nos exames complementares de controlo, apresentava uma anemia com um HCT de 17,8% (26%-47%). Nas bioquímicas apresentava uma creatinina de 3,7 mg/dl (0.80 mg/dl - 1.80 mg/dl) e uma ureia de 70 mg/dl (17.6 mg/dl - 32.8 mg/dl). Na ecografia, o rim esquerdo estava sem hidronefrose, mas com dois cálculos, o rim direito com hidronefrose. Foi recolhido urina por cistocentese para fazer nova urocultura e rácio UPC e urina tipo II. Foi decidido fazer a primeira administração de Darbepoetina Alfa (SC, 0,25ml) e continuar com o soro SC (LR, 200ml).

Na consulta do dia 02/05/2023, tem um comportamento estável, um peso estável. Tem apetite, não apresenta alterações na micção. No hemograma, apresenta uma melhoria do HCT com 21,7% (26%-47%). No resultado do UPC, o valor era de 0,81 g/dL (proteinúrico acima de 0,4 g/dL) pelo que foi decidido iniciar Benazepril (0,5mg/kg, SID) já que é um IECA que ajuda a controlar a hipertensão glomerular. No resultado de urocultura, apresentou valor positivo a *Escherichia Coli*, foi prescrito Trimethoprim / Sulfamethoxazole (23mg/kg, BID, durante um mês) por ser resistente aos outros antibióticos. Foi injetado a segunda dose de Darbepoetina Alfa (SC, 0,25ml) e soro SC (LR, 200ml)

Na consulta do dia 09/05/2023, os tutores informaram que o Elias estava com apetite, tinha vômitos esporádicos, mas não influenciava o seu comportamento. O peso estava a aumentar ligeiramente, 4,690kg. No hemograma, apresentava um HCT de 25,6% (26%-47%). Nas bioquímicas apresentava uma creatinina de 3,65 mg/dl (0.80 mg/dl - 1.80 mg/dl), uma ureia de 52,9 mg/dl (17.6 mg/dl - 32.8 mg/dl) e um cálcio de 12,3 mg/dl (8.8 mg/dl - 11.9 mg/dl). Foi feito a terceira injeção de Darbepoetina Alfa (SC, 0,25ml); e aumentado o soro SC (LR, 200ml) duas vezes por semana.

Na semana depois, o Elias, apresentava um HCT de 26,5% (26%-47%). Foi feito a quarta injeção de Darbepoetina Alfa (SC, 0,25ml); e soro SC (LR, 200ml).

Na consulta do dia 23/05/2023, nos exames complementares, o HCT subiu para 27,9% (26%-47%), leucopenia por neutropenia $2,81 \cdot 10^9/L$ ($3.12 \cdot 10^9/L$ - $12.58 \cdot 10^9/L$) e uma trombocitopenia de $55 \cdot 10^9/L$ ($100 \cdot 10^9/L$ - $518 \cdot 10^9/L$). Foi dado a quinta injeção de Darbepoetina Alfa (SC, 0,4ml) e soro SC (LR, 200ml) (Figura 7).

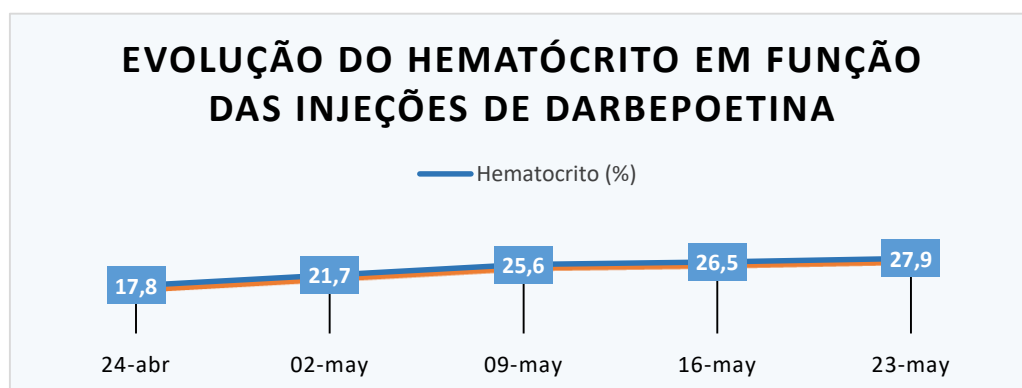


Figura 7 - Evolução do hematócrito do Elias em função das injeções de Darbepoetina

Caso clínico 2: Tobias

O Tobias é um gato de 9 anos. Sendo um gato agressivo, precisa de uma sedação ou uma toma de gabapentina, 200 mg previamente a consulta para poder avaliá-lo minimamente.

O animal foi atendido no dia 06 de abril de 2021 a fim de fazer extrações de dentes por ter uma doença periodontal avançada. Ficou internado afim de fazer uma ecografia.

Animal pesava 5,20 kg e no exame físico não apresentava alterações.

A lista de problemas incluiu mau hálito, estomatite severa e cálculos dentários

O diagnóstico foi doença periodontal.

Foi feito uma análise bioquímica onde apresentou valores de creatinina de 2,5 mg/dl (0.80 mg/dl - 1.80 mg/dl) e uma ureia de 45 mg/dl (17.6 mg/dl - 32.8 mg/dl).

No resultado da urianálise colhida por cistocentese, não apresentava glicosuria e poucos sedimentos. O UPC foi de 0,36 g/Dl (valores entre 0,2 e 0,4 indicam um animal proteinúrico borderline). Na ecografia foi possível visualizar rins atrofiados, contornos irregulares e perda da relação cortico-medular.

Pelo que o diagnóstico estabelecido foi doença renal crônica estágio II, com proteinúria borderline. O subestadiamento por hipertensão não foi realizado.

Foi decidido iniciar o tratamento com ração húmida e seca renal e soro SC (LR, 200 ml).

No dia 31/05/21, o tutor observa o animal muito ativo, mantém um bom apetite pela ração renal, e não apresenta vômitos. No exame físico apresenta um aumento de peso para 6kg, e nas bioquímicas, uma creatinina de 3,67 mg/dl (0.80 mg/dl - 1.80 mg/dl) e uma melhoria no valor da ureia. O UCP baixo para 0,24 g/Dl, pelo que está no limite inferior de borderline proteinurico.

Na consulta 01/04/22, um ano depois, o animal esteve estável, sem alterações, comeu e bebeu bem. O peso esteve estável também (6,7kg). Foi feita uma análise bioquímica onde apresentou valores de creatinina de 2,5 mg/dl (0.80 mg/dl - 1.80 mg/dl) e uma ureia de 51 mg/dl (17.6 mg/dl - 32.8 mg/dl). No resultado da cistocentese, apresentou um UPC de 0,84 g/dl (valores acima de 0,4 g/dl indicam um animal proteinúrico) pelo que foi iniciado benazepril (0,75mg/kg, SID).

Na consulta do dia 07/11/22, apresentou valores de creatinina de 3,74 mg/dl (0.80 mg/dl - 1.80 mg/dl) e uma ureia de 47,7 mg/dl (17.6 mg/dl - 32.8 mg/dl). No hemograma, apresentava HCT de 24,7% (26%- 47%). Pelo que foi decidido iniciar um complemento alimentar para a anemia (0,4ml, PO, SID).

Na consulta do dia 03/01/23, o Tommy não tinha nenhuma alteração na anamnese nem no exame físico, o seu HCT era de 27% (26%- 47%). Inicia um suplemento alimentar a base de sais de cálcio; bicarbonato de sódio e quitosana.

Na consulta do dia 28/03/23, apresentava uma anorexia desde 3 dias, vômitos intermitentes. Ao exame físico, podíamos ver uma ligeira icterícia nas mucosas e uma perda de peso (4,6kg). Nos exames complementares, o hemograma, apresentava HCT de 17,8% (26%- 47%) e nas bioquímicas, apresentou valores de creatinina de 9,3 mg/dl (0.80

mg/dl - 1.80 mg/dl), ureia de 121 mg/dl (17.6 mg/dl - 32.8 mg/dl), o fósforo e as bilirrubinas aumentadas. Na radiografia e ecografia pudemos ver os rins atrofiados, bordas irregulares, córtex hiperecogénico, o fígado aumentado de tamanho e hiperecogénico também (Figura 8a e 8b). Foi mandado no hospital do gato para monitoramento noturno. Teve alta após 1 semana de internamento. Esteve a tomar complemento de ferro, quelante de fosforo, anti-emético, antibiótico, IECA e hidratação oral nutricional. Neste hospital, fez a primeira injeção de Darbepoetin Alfa (no dia 04/04/2023).

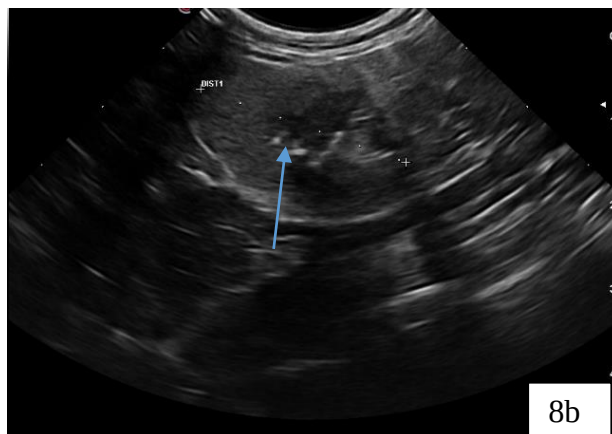


Figura 8a: Radiografia efetuada no Tobias no dia 28/03, dia do internamento

Figura 8b: Ecografia efetuada no Tobias no dia 28/03, dia do internamento: rim atrofiado, bordes irregulares (seta azul), córtex hiperecogénico,

Na consulta dia 11/04/23, as consultas passaram a ser uma vez por semana. Tinha um peso de 4,7kg, nos exames complementares apresentava um hemograma com um HCT de 18,1% (26%- 47%). Foi feito uma análise bioquímica onde apresentou valores de creatinina de 8,8 mg/dl (0.80 mg/dl - 1.80 mg/dl) e uma ureia de 140 mg/dl (17.6 mg/dl - 32.8 mg/dl). Foi feito uma segunda injeção de Darbepoetina Alfa (0,2ml, SC)

Na consulta dia 18/04/23, tinha um peso de 4,3kg. Foi feito uma terceira injeção de Darbepoetina Alfa (0,2ml, SC)

Na consulta dia 25/04/23, tinha um peso de 4,25kg, nos exames complementares apresentava um hemograma com um HCT de 21,7% (26%- 47%). Foi feito uma quarta injeção de Darbepoetina Alfa (0,2ml, SC)

Na consulta dia 02/05/23, tinha um peso de 4,25 kg, nos exames complementares apresentava um hemograma com um HCT de 22,9% (26%- 47%). Foi feito uma quinta injeção de Darbepoetina Alfa (0,2ml, SC).

Na consulta dia 09/05/23, tinha um peso de 4,0 kg, nos exames complementares apresentava um hemograma com um HCT de 29,3% (26%- 47%). Foi feito uma análise bioquímica onde apresentou valores de creatinina de 6,8 mg/dl (0.80 mg/dl - 1.80 mg/dl) e uma ureia de 149 mg/dl (17.6 mg/dl - 32.8 mg/dl). Foi feito uma sexta injeção de Darbepoetina Alfa (0,2ml, SC)

Na consulta dia 15/05/23, tinha um peso de 4,0 kg, nos exames complementares apresentava um hemograma com um HCT de 29,0% (26%- 47%). Foi feito uma sétima injeção de Darbepoetina Alfa (0,3ml, SC)

Na consulta dia 23/05/23, tinha um peso de 3,9 kg, nos exames complementares apresentava um hemograma com um HCT de 27,7% (26%- 47%). Foi feito uma oitava injeção de Darbepoetina Alfa (0,4ml, SC) (Figura 9).

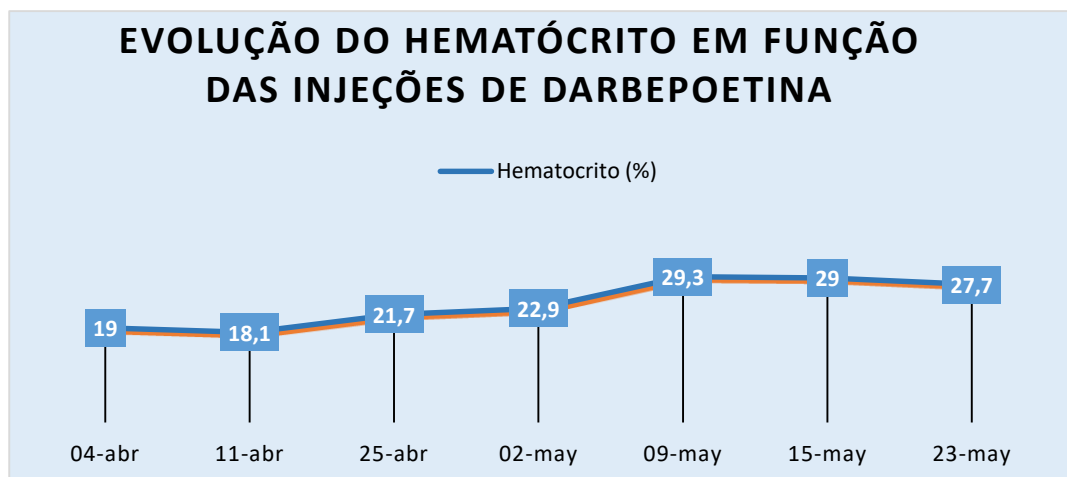


Figura 9- Evolução do hematócrito do Tobias em função das injeções de Darbepoetina

Caso clínico 3: Tommy

O Tommy é um animal de 15 anos que está a ser seguido desde 2017 na clínica por apresentar vômitos esporádicos, após mudar para uma ração hipoalérgica melhorou muito. Em 2020, foi diagnosticado com DRC, de estágio 2 de 4. Na ecografia, o rim direito apresentava ligeira alteração da arquitetura corticomedular, ligeiras calcificações

renais. Iniciou nesse momento um reforço de ração húmida renal. Entre 2020 e 2023, foi sempre estável, com alguns episódios de aumento da Crs pelo que efetuou ciclos de fluidoterapia SC. Tem um HCT no limite mínimo, mas nunca fez tratamento.

➤ **Consulta 15/05/23**

Durante a anamnese, os proprietários se queixaram de um desconforto oral quandoingere comida.

No exame físico apresentava uma boca com sinais de doença periodontal, o resto do exame não tinha alterações.

A lista de problemas inclui mau hálito gengivite e desconforto oral nas refeições e manipulação.

O diagnóstico foi de foi doença periodontal..

Foi feito um hemograma onde apresentou um HCT de 28,9% (26%- 47%), uma análise bioquímica onde apresentou valores de creatinina de 2 mg/dl (0.80 mg/dl - 1.80 mg/dl) e uma ureia de 39 mg/dl (17.6 mg/dl - 32.8 mg/dl). A radiografia estava sem alterações significativas e na ecografia podíamos ver as alterações renais tal como o córtex hiperecogénico e uma perda da definição corticomedular) (Figura 10a e 10b).

O diagnóstico confirmou uma doença periodontal e DRC estágio 2.

Foi decidido agendar uma destartarização e .sendo um animal com HCT próximo ao limite inferior em várias consultas, foi decidido efetuar uma injeção de Darbepoetina Alfa (0,3ml, SC), antes e após a cirurgia. Esta medida visava segundo o veterinário responsável prevenir uma possível piora da anemia em caso de perda significativa de sangue durante o procedimento odontológico.



Figura 10a: Radiografia lateral do Tommy, efetuada o dia 15/05/2023, sem alterações clínicas

Figura 10b: Ecografia do Tommy no dia 15/05/2023, mantém as alterações renais já diagnosticadas em 2020.: perda de definição corticomedular, córtex hiperecogénico.

No dia 12/05/2023, foi efetuada a cirurgia, apresentava lesões de reabsorção óssea, e fez exodontia de todos os dentes menos o canino superior esquerdo os incisivos mandibulares e maxilares.

Dez dias depois, no dia 23/05/23, o Tommy recuperou muito bem da cirurgia, no hemograma apresentava um HCT de 30%, foi injetado Darbepoetina Alfa (0,25ml, SC) mas já não precisa das injeções regularmente.

Discussão

A discussão se concentrará no tema central do trabalho, que aborda a anemia como uma consequência da doença renal crônica (DRC) em gatos e o tratamento usado na prática clínica. Como descrito anteriormente, a DRC é uma patologia complexa que demanda uma abordagem multifacetada, com o intuito de proporcionar cuidados paliativos que visem a manutenção do controle sobre cada sinal clínico apresentado pelo animal, uma vez que a cura integral não é viável. O objetivo principal é assegurar a estabilidade e o conforto do animal, buscando preservar a sua qualidade de vida diante da condição crônica. Uma relação de confiança entre o proprietário e o veterinário pode permitir anos de vida a um animal. Estima-se que entre 15% a 30% dos gatos geriátricos desenvolverão DRC, sendo esta uma das enfermidades mais prevalentes na população felina (Chalhoub et al, 2011). Elias e Tommy tinham 12 anos no momento do diagnóstico da DRC, estando já na faixa etária onde mais comumente se realizam os diagnóstico de DRC, enquanto Tobias tinha apenas 7 anos.

A anemia aparece em cerca de 30-65% dos felinos portadores de DRC em função da evolução da doença (Chalhoub et al, 2011). A presença de anemia provoca uma diminuição da qualidade de vida do animal, pelo que é muito importante o diagnóstico e tratamento adequados. A IRIS recomenda que, é preciso iniciar o tratamento quando o HCT é abaixo de 20%, sendo que os valores de referências são 26%-46%. O tratamento mais eficaz, mas não homologado para o uso veterinário é a Darbepoietina Alfa (IRIS, 2023), pelo que foi o tratamento de escolha nos casos descritos.

Considera-se que a anemia em casos de DRC é principalmente atribuída à redução na produção de EPO pelos rins. No entanto, perdas de sangue também podem desencadear anemia, mesmo que, em nossos casos clínicos, não tenham sido observadas hemorragias visíveis. A má absorção de nutrientes pode igualmente contribuir para a anemia, devido à diminuição de vitaminas absorvidas. As toxinas urêmicas e as substâncias inflamatórias orgânicas naturais podem estar envolvidas de diferentes formas na supressão da eritropoiese, por exemplo, causando uma deficiência funcional de ferro. Portanto, o ideal é realizar medições ou fornecer suplementos em formato de comprimido para prevenir essas deficiências. Tanto o Tobias quanto o Elias receberam suplementos de ferro como medida preventiva contra possível deficiência desse mineral

Nos nossos casos clínicos, o Elias realizou a primeira aplicação de darbepoietina ao apresentar um valor de 17,8% enquanto Tobias iniciou o tratamento com 19%, durante

o episódio de agudização da DRC. Sendo assim, as diretrizes do IRIS foram seguidas nestes dos casos. Por outro lado, o Tommy, por apresentar um HCT de 28,9% a veterinária optou por iniciar o tratamento medicamentoso para prevenir possíveis complicações tal como uma possível anemia regenerativa, devido à perda de sangue durante a destartarização. Segundo a literatura, administrar a injeção com um HCT acima de 20% não é aconselhável devido aos efeitos colaterais significativos tal como uma hipertensão arterial, sensibilização do sistema imune e policitemia. Apesar de não ser observada policitemia, não sabemos se o animal evoluiu com hipertensão arterial e sensibilização do sistema imune. No entanto, os resultados das análises mostraram que o objetivo terapêutico nesse caso foi atingido, visto que o HCT tinha aumentado para 30% no controlo, durante a segunda aplicação.

A aplicação da darbepoietina ocorreu no dia da colheita da amostra sanguínea, implicando que o valor do HCT reflete o efeito da aplicação realizada na semana anterior. Conforme evidenciado nos casos clínicos, o HCT apresentou aumento em todos os casos, entretanto, observou-se uma variação não linear.

No caso de Tommy, registrou-se um aumento de 3,8 pontos de percentagem no valor total do HCT em uma única aplicação da dabepoietina. O Elias, por sua vez, apresentou um aumento mais substancial nas duas primeiras injeções, resultando em um incremento de 4 pontos de percentagem no HCT. Nas demais aplicações, a média de aumento foi de 1,1 ponto de percentagem. No total de aplicações houve um aumento total de 10,1 pontos de percentagem ao longo de cinco injeções

No caso de Tobias, na primeira aplicação, observou-se uma redução de 0,9 ponto de percentagem, e o HCT não foi mensurado na terceira injeção devido à agressividade excessiva do animal, que impossibilitou a colheita de sangue. Nas aplicações quatro e cinco, houve um aumento significativo no HCT, com acréscimos de 1,2 e 6,4 pontos de percentagem, respectivamente. Nas duas últimas semanas, o HCT apresentou redução, com diminuições de 0,3 ponto de percentagem e 1,3 ponto de percentagem na sétima e oitava aplicação, respectivamente. No total, o HCT de Tobias aumentou 8,7 pontos de percentagem.

Pudemos observar que todos os participantes responderam ao tratamento, resultando na resolução da anemia, com valores de HCT superior ao limite mínimo de referência de 26%. Não se observou uma correlação direta na resposta a terapia entre o número de aplicação e a gravidade da anemia. Por exemplo, o Elias necessitou de menos aplicações apesar de ter um HCT mais baixo em comparação com o Tobias.

A variabilidade no número de aplicações por animal dificulta a interpretação dos resultados. O Tommy recebeu 2 aplicações, o Tobias recebeu 8, enquanto o Elias recebeu 5 aplicações. Embora pareça que Tommy e Elias tenham apresentado efeitos visíveis após a primeira dose da darbepoietina, o caso de Tobias mostrou piora inicial, com melhorias significativas observadas apenas na quarta injeção. Essa discrepância pode ser atribuída a agudização da DRC que Tobias enfrentou durante a primeira aplicação devido um quadro de icterícia, ou seja, de uma patologia externa aos rins. Durante um episódio de agudização, os rins enfrentam uma amplificação dos sintomas, sinalizando uma deterioração da condição. Isso pode ocorrer em resposta a fatores como infecções, desidratação e exposição a toxinas, sendo a pielonefrite uma causa frequente em gatos. A redução na produção de EPO pelos rins comprometidos durante a agudização pode contribuir para a ocorrência ou baixa de anemia nesses casos. Outro fator a ser considerado é que a anemia inicialmente apresentada pelo Tobias pudesse já ter outra causa que não somente o déficit de EPO e por isso a darbepoietina não teve o efeito esperado, pois podia nesse momento já estar sob efeito da patologia concomitante.

Vale a pena ressaltar a importância do diagnóstico da causa da anemia em cada caso, visto que a anemia por déficit de EPO em DRC não é comum em estádios iniciais da doença, portanto não se pode descartar a possibilidade de uma patologia concomitante, o que exige tratamentos diferenciados e não a aplicação de darbepoietina.

Além disso, pudemos observar que o efeito da darbepoietina não seguiu uma trajetória linear, manifestando aumentos não uniformes a cada administração. A molécula de EPO permanece nos receptores até ser endocitada, fenômeno que pode explicar o desempenho mais eficaz nas primeiras semanas, quando os receptores ainda não estão ocupados por EPO, e a redução do efeito à medida que esses receptores se tornam menos ocupados. A evolução do HCT do Tobias apresentou uma diminuição nas últimas administrações da darbepoietina. Este aspecto destaca que o tratamento só da anemia não é suficiente a longo prazo para manter uma qualidade de vida, o que reforça a necessidade de monitoramento contínuo e ajustes terapêuticos.

Nos casos apresentados, o Elias e o Tobias receberam fluidoterapia subcutânea como parte do tratamento da DRC, e nesses casos devemos considerar na avaliação do HCT a administração da fluidoterapia, visto que esta pode provocar diluição dos componentes sólidos no sangue, o que pode interferir na avaliação desse parâmetro, ou seja, é necessário que em casos onde a fluidoterapia subcutânea seja instituída para corrigir a desidratação crônica, a volemia seja levada em consideração na interpretação

do HCT, através de exame físico, doseamento da proteína plasmática e da pressão arterial que indiretamente nos ajudam nessa avaliação.

Na instituição onde o estágio foi conduzido, a profissional veterinária determinou a aplicação da Darbepoetina como protocolo terapêutico, fundamentando a sua escolha na experiência prévia com o composto, no conhecimento dos seus efeitos benéficos, e na disponibilidade do medicamento no mercado, mesmo que não possua a aprovação da FDA mas são as diretrizes estabelecidas pela IRIS. Contudo, a consideração de outras modalidades terapêuticas vai agora ser possível. O Molidustat emerge como uma alternativa promissora, uma vez que proporciona a extensão do intervalo entre as consultas veterinárias, mitigando encargos financeiros em consultas e potenciais desconfortos para os proprietários, além de reduzir o estresse do animal durante o deslocamento em transporte. A sua posologia, um líquido PO durante 28 dias pode complicar a sua toma. Os gatos frequentemente mostram relutância em experimentar novos alimentos. A aceitação completa de um líquido é desafiadora, e alcançar uma taxa de consumo entre 50% e 70% é considerado satisfatório. Se a ingestão cair abaixo de 50%, presume-se que os benefícios esperados podem não ser alcançados. Em gatos com doença renal crônica (DRC), cujo apetite pode ser exigente, a adição de suplementos com sabores desagradáveis pode comprometer ainda mais a ingestão alimentar (Bernachon, Fournel & Gatto, 2014). No caso de animais de comportamento agressivo, exemplificado pelo caso de Tobias, a administração de medicação é desafiadora e requer a utilização de *easypill* uma massa palatável, usado para esconder o comprimido. Sendo a hipertensão arterial um dos efeitos colaterais possíveis, é recomendável adicionar uma medicação caso seja necessária (Charles 2023).

Em situações similares, em que um animal apresenta anemia de modo recorrente após agudização da DRC, a terapia genética surge como uma possibilidade viável. Uma injeção IM, com uma periodicidade de 42 dias, é proposta como meio de minimizar a inconveniência associada às visitas regulares ao veterinário e assegurar a adesão ao tratamento farmacológico. De acordo com Chalhoub, é previsto que o HCT atinja 25% em 3-4 semanas de tratamento. Embora Elias e Tommy tenham alcançado esses valores de HCT com certa rapidez, o Tobias necessitou de 5 injeções, totalizando 6 semanas, para superar os 25%, chegando a 29,3%.

Comparativamente, em um estudo conduzido por Charles em 2023, o tratamento com Molistat durou 28 dias e resultou em um aumento de 4,2 pontos no HCT acima da média no grupo estudado, representando um aumento de 17,7%. O HCT médio inicial era

de 23,6%, alcançando 27,8% ao final do estudo. Embora o efeito tenha sido visível na primeira semana, os animais apresentavam anemia menos pronunciada inicial.

No estudo de Shelly (2023), no dia da injeção de SB-001, os gatos exibiam uma média de HCT de 21,7%. Em 28 dias, observou-se um aumento de 6,33 pontos. Parece que esse tratamento permite uma melhoria mais significativa e é menos complexo, sendo uma única injeção que pode ser repetida conforme necessário. No entanto, é crucial ressaltar que os estudos possuem diferenças significativas, incluindo o HCT inicial, o número de gatos estudados, e os estádios da DRC, tornando inadequada a comparação direta entre eles.

Os médicos veterinários na prática clínica frequentemente associam a presença de anemia em animais com DRC a um suposto déficit de EPO. No entanto, de acordo com um estudo conduzido por Borin-Crivellenti et al. em 2023, essa associação não corresponde à realidade teórica. O estudo revelou que há uma perda significativa de sangue através do trato gastrointestinal, que pode passar despercebida, mas está presente em todas as fases da DRC. Para auxiliar no diagnóstico, é proposto o uso do método do indicador tipo benzidina, que, ao utilizar amostras frescas de fezes, permite avaliar a gravidade da presença de sangue nelas.

Além disso, o estudo evidenciou um aumento significativo nos níveis de paratormona (PTH) e do fator de necrose tumoral alfa ($TNF\alpha$), sendo que suas alterações foram observadas nos estágios precoces da doença renal crônica (DRC) e alcançaram níveis elevados nos animais no estágio 4 da condição. Essas alterações exercem um efeito inibidor sobre as células precursoras eritroides, o que, por sua vez, repercute na produção de eritrócitos. O aumento da PTH pode ser atribuído a um desequilíbrio no metabolismo do cálcio/fósforo. O aumento de cálcio na corrente sanguínea pode diretamente prejudicar a medula óssea, interferindo na sua capacidade de produzir células sanguíneas, como as hemácias., enquanto o aumento do $TNF\alpha$ está associado à sua função como citocina inflamatória, uma característica comum em gatos com DRC., o que pode estimular a liberação de outras substâncias inflamatórias que, por sua vez, podem causar dano direto às hemácias ou acelerar sua destruição. Além disso, está associado a processos inflamatórios sistêmicos, os quais podem afetar a produção e a função das hemácias.

Considerando a possibilidade de um tratamento direcionado, sugere-se explorar a terapia anti- $TNF\alpha$, já utilizada no tratamento de anemias associadas à doença inflamatória intestinal (IBD) em pacientes humanos. Além disso, o interferon-gama ($IFN\gamma$) também

foi identificado como um inibidor da proliferação das CFU, por induzir apoptose, modular o ambiente celular e ativar células supressoras.

Podemos antever um futuro em que uma variedade de abordagens será desenvolvida para aperfeiçoar o diagnóstico da anemia em gatos com DRC. Sugere-se que a medição desses fatores se torne uma prática comum na rotina das clínicas veterinárias, contribuindo significativamente para um diagnóstico mais preciso. Este avanço promete proporcionar uma melhor compreensão e gestão dessa condição nos felinos.

Conclusão

O estágio e esta dissertação ajudaram a autora a compreender a complexidade da DRC, uma doença crônica na qual os proprietários desempenham um papel crucial em termos de responsabilidade e motivação, enfrentando desafios emocionais e financeiros diante da variedade de tratamentos e resultados imprevisíveis. É importante destacar que essa doença, muitas vezes inicialmente assintomática, pode ter graves consequências renais e sistêmicas, destacando a importância de um diagnóstico precoce para conter sua progressão e implementar tratamentos eficazes.

É fundamental destacar que o tratamento da DRC é complicado devido à variedade de abordagens disponíveis e à necessidade de adaptar-se às características individuais de cada paciente. A necessidade de ajustes frequentes nas doses e medicamentos, juntamente com a monitorização regular para acompanhar a progressão da doença, torna a terapia bastante complexa. A diversidade de sintomas exige uma gama variada de opções medicamentosas, sendo essencial reduzi-los para melhorar a qualidade de vida do animal. Por exemplo, demonstrou-se que a anemia, uma manifestação comum da DRC, pode ser tratada com injeções de Darbepoetina. No entanto, essa abordagem requer consultas frequentes e controle rigoroso devido aos potenciais efeitos adversos.

É de esperar que as novas terapias desenvolvidas nos últimos anos, como o Molustat e o SB-001, permitam controlar melhor os parâmetros da anemia e melhorar os cuidados paliativos de uma doença para a qual não existe cura.

Além disso, se a causa da anemia não for adequadamente diagnosticada, pode prejudicar o tratamento adequado. Portanto, é necessário melhorar as ferramentas disponíveis no futuro para os veterinários nas clínicas, visando um diagnóstico mais eficaz.

Bibliografia

- Agoram B., Sutjandra L., Sullivan J.T. (2007) Population pharmacokinetics of darbepoetin alfa in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 63(1), 41-52
- Alencar N. Kohayagama A., Campos K. (2002) Metabolismo do ferro nos animais domésticos: revisão *Rev. Educ. contin. São Paulo. vol 5. fasc 2. p. 196 - 205.*
- Beck H, Jeske M, Thede K, et al. (2018) Discovery of molidustat (BAY 85-3934): a small molecule oral HIF-prolyl hydroxylase (HIF-PH) inhibitor for the treatment of renal anemia. *ChemMedChem.* 13: 988-1003
- Begunm S., Latunde-Dada G.O. (2019) Anemia of Inflammation with An Emphasis on Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 11(10)
- Bellier S., Cordonnier N. (2010) Les valeurs usuelles en hématologie vétérinaire. *Rev. Francoph. Lab., Normes biologiques en médecine vétérinaire n°420*, 27-42
- Bernachon, N., Fournel, S., Gatto (2014) Comparative palatability of five supplements designed for cats suffering from chronic renal disease. *Ir Vet J* 67, 10
- Betting A., Schweighauser A., Francey T. (2022) Diagnostic value of reticulocyte indices for the assessment of the iron status of cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36:619-628
- Boegel A, Flamme I, Krebber R, Settje T., Schimdt F., Kruehwagen E., Mangold S., Lainesse C., Moritz A., Beddies G. (2023) Pharmacodynamic effects of molidustat on erythropoiesis in healthy cats. *J Vet Intern Med.* 1-7.
- Boedecker-Lips S, Judel A, Holtz S, et al (2023). Efficient removal of antibodies to adeno-associated viruses by immunoadsorption. *J Clin Apher.* 38(5): 590-601.

- Boes KM., Durham AC. (2017) Bone Marrow, Blood Cells, and the Lymphoid/Lymphatic System. *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 724–804.e2.
- Bohn A. (2013) Diagnosis of Disorders of Iron Metabolism in Dogs and Cats *Vet Clin Small Anim*
- Borin-Crivellenti, S., Crivellenti, L. Z., Gilor, C., Gilor, S., Silva, D. G., Maia, S. R., Costa, P. B., Alvarenga, A. W. O., Fernandes, A. L. S., & Santana, A. E. (2023). Anemia in canine chronic kidney disease is multifactorial and associated with decreased erythroid precursor cells, gastrointestinal bleeding, and systemic inflammation. *American Journal of Veterinary Research*, 84(10), 1-6.
- Brooks, M. B., Harr, K. E., Seelig, D. M., Wardrop, K. J. & Weiss, D. J. (2022) *Veterinary Hematology. (7a ed.)*, Wiley
- Brown, C. A., Elliott, J., Schmiedt, C. W., & Brown, S. A. (2016). Chronic Kidney Disease in Aged Cats. *Vet Pathol*, 53(2), 309–326.
- Callan, M.B. (2010). Red Blood Cell Transfusion in the dog and cat. In D.J. Weiss & K.J. Wardrop (Eds.), *Schalm's veterinary hematology. (6th ed.)*. (pp. 738-743).
- Chakrabarti S.; H.M. Syme; J. Elliott (2012). Clinicopathological Variables Predicting Progression of Azotemia in Cats with Chronic Kidney Disease. , 26(2), 275–281.
- Chalhoub S., Langston C., Eatroff A. (2011) Anemia of Renal Disease *Journal of Feline Medicine and Surgery* 13:9, 629-640
- Charles S, Süssenberger R, Settje T, Langston C, Lainesse C. (2023) Use of molidustat, a hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, in chronic kidney disease-associated anemia in cats. *J Vet Intern Med*. 1-8
- Chasis JA, Mohandas N. (2008) Erythroblastic islands: niches for erythropoiesis. *Blood*. 1;112(3):470-8.

- Chowdhury E., Meno-Tetang G., Yuan Chang H., Wu S., Wei Huang H., Jamier T., Chandran J., Shah D. (2021) Current progress and limitations of AAV mediated delivery of protein therapeutic genes and the importance of developing quantitative pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) models *Advanced Drug Delivery Reviews* 170- 214–237
- Cowgill LD, James KM, Levy JK, et al. (1998) Use of recombinant human erythropoietin for management of anemia in dogs and cats with renal failure. *J Am Vet Med Assoc.* 212(4):521-528
- Debruyne K, Haers H, Combes A, et al. (2012) Ultrasonography of the feline kidney: Technique, anatomy and changes associated with disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery.* 14(11):794-803.
- Dib J, Mongongu C, Buisson C, Molina A, Schänzer W, Thuss U, et al. (2017). "Mass spectrometric characterization of the hypoxia-inducible factor (HIF) stabilizer drug candidate BAY 85-3934 (molidustat) and its glucuronidated metabolite BAY-348, and their implementation into routine doping controls". *Drug Testing and Analysis.* 9 (1): 61–67
- Doshi S., Chow A., Ruixio J.J.P. (2010) Exposure-Response Modeling of Darbepoetin Alfa in Anemic Patients With Chronic Kidney Disease Not Receiving Dialysis. *J. Clin. Pharmacol.* 50(S9), 75S-90S
- Dzierzak E, Philipsen S. (2013) Erythropoiesis: development and differentiation. *Perspect Med.*;3(4).
- Egrie J.C., Dwyer E., Browne J.K., Hitz A., Lykos M.A. (2003) Darbepoetin alfa has a longer circulating half-life and greater in vivo potency than recombinant human erythropoietin. *Exp. Hematol.* 31(4), 290-299
- Elliott, J., Syme, H. M., & Markwell, P. J. (2003). Acid-base balance of cats with chronic renal failure: effect of deterioration in renal function. *J Small Anim Pract*, 44(6), 261–268.

- Elliott, J. & Cowgill, L. D. (2017). Diagnostic algorithms for grading acute kidney injury and staging the chronic kidney disease patient. *In J. Elliott, G. F.*
- Ebert B.L., Bunn H.F. (1999) Regulation of the erythropoietin gene. *Blood* 94(6), 1864-1877
- Grauer & J. L. Westropp (2017), BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology (3rd ed.). British Small Animal Veterinary Association. 12:151-160
- Food and Drug Administration (2023) ["FDA Conditionally Approves First Drug for Anemia in Cats with Chronic Kidney Disease"](#). Acedido em novembro de 2023
- Finch, N. & Heiene, R. (2017). Early detection of chronic kidney disease. *In J. Elliott, G.F. Grauer & J. L. Westropp (Ed.), BSAVA Manual of canine and feline nephrology and urology (3rd ed.). Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association. 10:130- 142.*
- Fiocchi E.H., Cowgill L.D., Brown D.C., Markovich JE, Tucker S, Labato MA, Callan MB (2017) The Use of Darbepoetin to Stimulate Erythropoiesis in the Treatment of Anemia of Chronic Kidney Disease in Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 31(2), 476-485
- Forrester, S. D., Adams, L. G., Allen, T. A. (2010). Chronic Kidney Disease. *In C. D. Thatcher, M. S. Hand, R. L. Remillard, P. Roundebush & B. J. Novotny (Ed.), Small Animal Clinical Nutrition (5th ed.). Mark Morris Institute. 37:765-810.*
- Furman, E.; Leidinger, E.; Hooijberg, E.H.; Bauer, N.; Beddies, G.; Moritz, A. (2014). A Retrospective Study of 1,098 Blood Samples with Anemia from Adult Cats: Frequency, Classification, and Association with Serum Creatinine Concentration. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(5), 1391–1397.
- Gest J., Langston C., Eatroff A. (2015) Iron Status of Cat with Chronic Kidney Disease; *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29:188-1493

- Gupta N, Wish JB. (2017) Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors: a potential new treatment for anemia in patients with CKD. *Am J Kidney Dis.*69(6):815-826
- 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. *J Am Vet Med Assoc*, 244(3), 320–327.
- Gothié E., Pouysségur J. (2002) HIF-1: régulateur central de l'hypoxie, *Med Sci (Paris)*, 70-78
- Grotto H. (2008) Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os mecanismos envolvidos em sua homeostase. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 30 (5)
- Quimby, J. (2020). Management of Chronic Kidney Disease. *Clinical Small Animal Internal Medicine*, 1165–1173.
- Huang Q, You M, Huang W, Chen J, Zeng Q, Jiang L, Du X, Liu X, Hong M, Wang J. (2023) Comparative effectiveness and acceptability of HIF prolyl-hydroxylase inhibitors versus for anemia patients with chronic kidney disease undergoing dialysis: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 14: 1050412
- Hunt A, Jugan MC. (2021) Anemia, iron deficiency, and cobalamin deficiency in cats with chronic gastrointestinal disease. *J Vet Intern Med.* 35(1):172-178.
- IRIS. (2023). Staging of CKD. Acedido em outubro de 2023, de IRIS (International Renal Interest Society), disponível em: http://www.iris-kidney.com/pdf/2_IRIS_Staging_of_CKD_2023.pdf e http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_CAT_Treatment_Recommendations_2023.pdf
- Jepson, R. E. (2016). Current Understanding of the Pathogenesis of Progressive Chronic Kidney Disease in Cats. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract*, 46(6), 1015– 1048.

- Jepson, R. & Syme, H. (2017). Management of chronic kidney disease. In J. Elliott, G. F. Grauer & J. L. Westropp (Ed.), *BSAVA Manual of canine and feline nephrology and urology* (3rd ed.). Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association. 23:263- 277
- King, J. N., Tasker, S., Gunn-Moore, D. A., & Strehlau, G. (2007). Prognostic Factors in Cats with Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med*, 21(5), 906– 916.
- König, H. E., Maierl, J. & Liebich, H.-G. (2020). Urinary system (organa urinaria). In H. E. König & H.-G. Liebich (Ed.), *Veterinary Anatomy of Domestic Animals* (7^a ed.). Stuttgart: Thieme. 10:419-432.
- Kular D, Macdougall IC (2019). HIF stabilizers in the management of renal anemia: from bench to bedside to pediatrics. *Pediatr Nephrol*.34(3):365-378.
- Lentini S, van der Mey D, Kern A, Thuss U, Kaiser A, Matsuno K, Gerisch M. (2020) Absorption, distribution, metabolism and excretion of molidustat in healthy participants. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*.127(3):221-233.
- Mccown J.L., Specht A.J. (2011) Iron homeostasis and disorders in dogs and cats: a review. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 47(3), 151-160
- Naigamwalla DZ, Webb JA, & Giger U. (2012) Iron deficiency anemia. *Can Vet J*.;53(3):250-6.
- Olver, C.S. (2022). Erythropoiesis. In Schalm's Veterinary Hematology (eds M.B. Brooks, K.E. Harr, D.M. Seelig, K.J. Wardrop and D.J. Weiss
- Paepe, D., Bavegems, V., Combes, A., Saunders, J. H., & Daminet, S. (2013). Prospective evaluation of healthy Ragdoll cats for chronic kidney disease by routine laboratory parameters and ultrasonography. *J Feline Med Surg*, 15(10), 849–857.

- Piyarungsri, K., & Pusoonthornthum, R. (2016). Risk and protective factors for cats with naturally occurring chronic kidney disease. *J Feline Med Surg*, 19(4), 358–363.
- Polzin, D. J. (2017). Chronic Kidney Disease. In S. J. Ettinger, E. C. Feldman & E. Côté (Ed.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine (8th ed.)*. Missouri: Saunders Elsevier. 324:4693-4734
- Santos A., Crippa L., Duda N. & Lima D. (2023). Anemia em felinos: uma revisão de literatura, *Research, Society and Development*, v. 12, n. 4, e24012440711
- Sarode, R. (2022) Components of blood. *MSD Manual*.
- Sebahoun G. (2005) Hématologie clinique et biologique, *Arnette*
- Senior DF. (2006). Chronic renal failure. In 2006 Proceedings of The Latin American Veterinary Conference, Sep 29-30 & Oct 1-2, Lima, Peru, 17-20.
- Shen W, Liu S, Ou L. (2022) rAAV immunogenicity, toxicity, and durability in 255 clinical trials: A meta-analysis. *Front Immunol*. 27;13:1001263.
- Sink C., Weinstein N. (2011) Practical Veterinary Urinalysis, *John Wiley & Sons*,
- Sivén, M.; Savolainen, S.; Rönttilä, S.; Männikkö, S.; Vainionpää, M.; Airaksinen, S.; Raekallio, M.; Vainio, O.; Juppö, A. M. (2017). Difficulties in administration of oral medication formulations to pet cats: an e-survey of cat owners. *Veterinary Record*, 180(10), 250–250
- Suresh S., Rajvanshi P.K., Noguchi C.T. (2020) The Many Facets of Erythropoietin Physiologic and Metabolic Response. *Front. Physiol*. 10
- Tasker S. (2012) Diagnostic approach to anaemia in cats . *In Practice*, 34(7), 370–381.

- Suzuki N., Yamamoto M. (2016) Roles of renal erythropoietin-producing (REP) cells in the maintenance of systemic oxygen homeostasis. *Pflugers Arch.* 468(1), 3-12 *ia in cats. Companion Animal Practice vol 34: 370-381*
- Tvedten H. (2010) Laboratory and clinical diagnosis of anemia. *Veterinary Hematology.* 152–161
- Uversky V.N. & Redwan E.M. (2016) Erythropoietin and co.: intrinsic structure and functional disorder. *Mol. Biosyst.* 13(1), 56-72
- Vaden, S. L. & Brown, C. (2017). Renal biopsy. In J. Elliott, G. F. Grauer & J. L. Westropp (Ed.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology (3rd ed.)*. 13:161-171
- Vaden SL, Kendall AR, Foster JD, New HL., Eagleson JS., May JL. et al (2023). Adeno-associated virus-vectored erythropoietin gene therapy for anemia in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 37(6):2200-2210
- Verlander, J. W. (2013). Renal Physiology. In B. G. Klein (Ed.), *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology (5th ed.)*. Missouri: Saunders Elsevier. VII:460-494.
- Vos F.E., Schollum J.B., Coulter C.V., Doyle TC, Duffull SB, Walker RJ (2011) Red blood cell survival in long-term dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 58(4), 591-598
- Weiss, D. y Tvedten, H. (2004) Diagnóstico Clínico por Métodos de Laboratorio en Pequeños Animales. 4ta Edición. Ed. Inter-Médica

Anexos

Tabela 7: Tabela de estadiamento IRIS nos gatos (adaptado do IRIS, 2023)

Estádio	Creatinina Sérica μmol/L mg/dL	SDMA μg/dL	Comentários
1	< 140 < 1.6	<18	Sem azotemia SDMA ligeiramente aumentado pode ser utilizado como diagnóstico precoce. Animais assintomáticos ou poliúria, polidipsia Alterações renais tal como biopsia anormal, palpação anormal, achados imagiológicos podem entrar neste estágio
2	140-250 1.6-2.8	18-25	Azotemia leve Assintomáticos ou aparição de sinais clínicos ligeiros
3	251-440 2.9-5.0	26-38	Azotemia moderada Sinais clínicos renais
4	> 440 > 5.0	>38	Azotemia severa Falho renal crônico Sinais clínicos sistêmicos

Tabela 8: Tabela de subestadiamento IRIS por proteinúria em gatos (adaptado do IRIS, 2023)

Rácio proteína/ creatinina em gato	Subestádio
<0,2	Não-proteinúrico
0,2-0,4	Proteinúrico “Borderline”
>0,4	Proteinúrico

Tabela 9: Tabela de subestadiamento IRIS por pressão arterial em gatos (adaptado do IRIS, 2023)

PA sistólica em mmHg	Subestádio	Risco de lesão
<140	Normotensivo	Mínimo
140 – 159	Pre-hipertensivo	Baixo
160-179	Hipertenso	Moderado
>180	Gravemente Hipertenso	Alto

Figura 11: Hemograma do Elias, efetuado no dia 23/03/2023

Parâmetros

Parâmetro	Valor	Intervalo de Referência		Tipo de Amostra	Alertas
WBC ($10^9/L$)	10.78	[5.50 - 19.50]		Sangue	N
BAS# ($10^9/L$)	0.00	[0.00 - 0.12]		Sangue	N
BAS% (%)	0.0	[0.0 - 1.2]		Sangue	N
NEU# ($10^9/L$)	9.67	[3.12 - 12.58]		Sangue	N
NEU% (%)	89.7	[38.0 - 80.0]		Sangue	H N
EOS# ($10^9/L$)	0.02	[0.06 - 1.93]		Sangue	L N
EOS% (%)	0.2	[1.0 - 11.0]		Sangue	L N
LYM# ($10^9/L$)	0.99	[0.73 - 7.86]		Sangue	N
LYM% (%)	9.2	[12.0 - 45.0]		Sangue	L N
MON# ($10^9/L$)	0.10	[0.07 - 1.36]		Sangue	N
MON% (%)	0.9	[1.0 - 8.0]		Sangue	L N
RBC ($10^{12}/L$)	5.50	[4.60 - 10.20]		Sangue	N
HGB (g/dL)	9.9	[8.5 - 15.3]		Sangue	N
MCV (fL)	44.9	[38.0 - 54.0]		Sangue	N
MCH (pg)	18.0	[11.8 - 18.0]		Sangue	N
MCHC (g/L)	400	[290 - 360]		Sangue	H N
RDW-CV (%)	20.0	[16.0 - 23.0]		Sangue	N
RDW-SD (fL)	36.7	[26.4 - 43.1]		Sangue	N
HCT (%)	24.7	[26.0 - 47.0]		Sangue	L N
PLT ($10^9/L$)	208	[100 - 518]		Sangue	N
MPV (fL)	11.7	[9.9 - 16.3]		Sangue	N
PDW	14.9	[12.0 - 17.5]		Sangue	N
PCT (mL/L)	2.43	[0.90 - 7.00]		Sangue	N

Figura 12: Bioquímicas efetuada no Elias, dia 23/03/2023

Parâmetros

Parâmetro	Valor	Intervalo de Referência		Tipo de Amostra	Fator Diluição	Alertas
Ca (mg/dl)	13.2	[8.8 - 11.9]		Plasma/Soro	1	H
IP (mg/dl)	15.0	[2.6 - 6.0]		Plasma/Soro	1	#
BUN (mg/dl)	140.0	[17.6 - 32.8]		Plasma/Soro	1	

Figura 13: Hemograma efetuado no Tobias no dia 11/04/2023

Parâmetro	Valor	Intervalo de Referência		Tipo de Amostra	Alertas
WBC (10 ⁹ /L)	8.79	[5.50 - 19.50]		Sangue	N
BAS# (10 ⁹ /L)	0.00	[0.00 - 0.12]		Sangue	N
BAS% (%)	0.0	[0.0 - 1.2]		Sangue	N
NEU# (10 ⁹ /L)	6.72	[3.12 - 12.58]		Sangue	N
NEU% (%)	76.5	[38.0 - 80.0]		Sangue	N
EOS# (10 ⁹ /L)	0.13	[0.06 - 1.93]		Sangue	N
EOS% (%)	1.5	[1.0 - 11.0]		Sangue	N
LYM# (10 ⁹ /L)	1.60	[0.73 - 7.86]		Sangue	N
LYM% (%)	18.2	[12.0 - 45.0]		Sangue	N
MON# (10 ⁹ /L)	0.34	[0.07 - 1.36]		Sangue	N
MON% (%)	3.8	[1.0 - 8.0]		Sangue	N
RBC (10 ¹² /L)	3.37	[4.60 - 10.20]		Sangue	L N
HGB (g/dL)	6.8	[8.5 - 15.3]		Sangue	L N
MCV (fL)	53.7	[38.0 - 54.0]		Sangue	N
MCH (pg)	20.2	[11.8 - 18.0]		Sangue	H N
MCHC (g/L)	376	[290 - 360]		Sangue	H N
RDW-CV (%)	22.3	[16.0 - 23.0]		Sangue	N
RDW-SD (fL)	49.4	[26.4 - 43.1]		Sangue	H N
HCT (%)	18.1	[26.0 - 47.0]		Sangue	L N
PLT (10 ⁹ /L)	310	[100 - 518]		Sangue	N
MPV (fL)	13.2	[9.9 - 16.3]		Sangue	N
PDW	15.0	[12.0 - 17.5]		Sangue	N
PCT (mL/L)	4.08	[0.90 - 7.00]		Sangue	N
Anemia	Positivo				

Figura 14: Bioquímicas efetuado no Tobias no dia 11/04/2023

Parâmetro	Valor	Intervalo de Referência		Tipo de Amostra	Fator Diluição	Alertas
IP (mg/dl)	15.0	[2.6 - 6.0]		Plasma/Soro	1	
CRE (mg/dl)	8.88	[0.80 - 1.80]		Plasma/Soro	1	H
BUN (mg/dl)	140.0	[17.6 - 32.8]		Plasma/Soro	1	
BUN/CRE (mg/mg)	****	[17.5 - 21.9]			1	

Figura 15: Hemograma efetuado no Tommy no dia 23/05/2023

Parâmetros

Parâmetro	Valor	Intervalo de Referência		Tipo de Amostra	Alertas
WBC (10 ⁹ /L)	9.11	[5.50 - 19.50]		Sangue	N
BAS# (10 ⁹ /L)	0.00	[0.00 - 0.12]		Sangue	N
BAS% (%)	0.0	[0.0 - 1.2]		Sangue	N
NEU# (10 ⁹ /L)	6.24	[3.12 - 12.58]		Sangue	N
NEU% (%)	68.5	[38.0 - 80.0]		Sangue	N
EOS# (10 ⁹ /L)	1.27	[0.06 - 1.93]		Sangue	N
EOS% (%)	13.9	[1.0 - 11.0]		Sangue	H N
LYM# (10 ⁹ /L)	1.36	[0.73 - 7.86]		Sangue	N
LYM% (%)	15.0	[12.0 - 45.0]		Sangue	N
MON# (10 ⁹ /L)	0.24	[0.07 - 1.36]		Sangue	N
MON% (%)	2.6	[1.0 - 8.0]		Sangue	N
RBC (10 ¹² /L)	6.76	[4.60 - 10.20]		Sangue	N
HGB (g/dL)	10.8	[8.5 - 15.3]		Sangue	N
MCV (fL)	44.4	[38.0 - 54.0]		Sangue	N
MCH (pg)	16.0	[11.8 - 18.0]		Sangue	N
MCHC (g/L)	359	[290 - 360]		Sangue	N
RDW-CV (%)	19.9	[16.0 - 23.0]		Sangue	N
RDW-SD (fL)	36.1	[26.4 - 43.1]		Sangue	N
HCT (%)	30.0	[26.0 - 47.0]		Sangue	N
PLT (10 ⁹ /L)	231	[100 - 518]		Sangue	N
MPV (fL)	12.5	[9.9 - 16.3]		Sangue	N
PDW	15.3	[12.0 - 17.5]		Sangue	N
PCT (mL/L)	2.87	[0.90 - 7.00]		Sangue	N