

**ANA RITA CORREIA AFONSO**

**ESTADIAMENTO DA INSUFICIÊNCIA RENAL  
CRÓNICA EM 100 FELINOS, NA REGIÃO DE LISBOA**

**Orientador: Professor Doutor Nuno Gonçalo Ferreira Cardoso**

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**

**Faculdade de Medicina Veterinária**

**Lisboa**

**2012**

**ANA RITA CORREIA AFONSO**

**ESTADIAMENTO DA INSUFICIÊNCIA RENAL  
CRÓNICA EM 100 FELINOS, NA REGIÃO DE LISBOA**

Dissertação de mestrado apresentada para a  
obtenção do grau de Mestre no curso de Medicina  
Veterinária conferido pela Universidade Lusófona  
de Humanidades e Tecnologias

Orientador: Professor Doutor Nuno Cardoso

Co – Orientador: Dr. Fausto Brandão

Responsável externo: Dr. Jorge Cid

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**

**Faculdade de Medicina Veterinária**

**Lisboa**

**2012**

**Aos meus pais, à minha irmã e à minha avó, por todo o apoio, carinho e dedicação.**

## **AGRADECIMENTOS**

À Dra. Laurentina Pedroso, diretora do curso de Medicina Veterinária da FMV-ULHT e bastonária da OMV, por toda a disponibilidade prestada durante o estágio e durante todo o curso.

Ao Professor Doutor Nuno Cardoso, o meu orientador, por todo o apoio e disponibilidade prestado.

Ao Dr. Fausto Brandão, o meu co-orientador, pela ajuda na realização desta dissertação de mestrado, por todo o apoio e dedicação que sempre mostrou, pela capacidade rápida de resolução de problemas, e por ter sempre uma palavra amiga quando tudo parecia mais escuro.

Ao Dr. Jorge Cid, diretor do HVR, pela oportunidade que me deu em ir estagiar para lá e por todo o carinho que sempre demonstrou pelos estagiários;

Ao Dr. Mauro Bragança, pela incansável ajuda na realização da parte estatística desta dissertação de mestrado, sem ele teria com certeza tido muitas dores de cabeça;

À Dra. e amiga Maria João Delgado, por todos os desabafos, todo o conhecimento transmitido e por ter sempre uma palavra amiga nas alturas certas, obrigada “Madrinha”.

A todos os médicos do HVR, Dr. Simão Nabais, Dra. Ana Eiras, Dra. Ana Rita Figueiredo Dra. Sofia Costa, Dr. Diogo Magno, Dr. Hugo Pereira, Dr. Miguel Ramos, Dra. Patrícia Lopes, Dra. Marina Coelho, Dra. Paula Santos, Dra. Catarina Archer, Dra. Mafalda Gonçalves, Dr. Rui Rodrigues, Dra. Margarida Cid, Dra. Marta Cipriano, Dra. Susana Chaves, Dra. Cátia Barneto, Dra. Maria Andrade, por toda a disponibilidade sempre prestada, pelos conhecimentos transmitidos, e por fazerem do HVR um hospital único e maravilhoso de se trabalhar.

Às Enfermeiras e auxiliares do HVR, pela simpatia, paciência e disponibilidade prestada durante o estágio. Obrigada por tudo aquilo que me ensinaram.

A toda a equipa do HVR, um hospital fantástico que me ensinou a ser uma verdadeira Veterinária. Obrigada por todo o apoio, todo o conhecimento, toda a disponibilidade, amizade e dedicação durante o estágio.

À Pipa.. porque existem pessoas que vão ficar para sempre, e tu és indiscutivelmente uma delas. Obrigada por cada sorriso, por cada abraço, pelo ombro sempre pronto para eu chorar, pelas noites de gelado e séries, pelas festas e noites de loucura, enfim, por seres a minha melhor amiga. Obrigada por teres estado sempre presente.

Às minhas meninas, Carolina, Raquel, Pipa e Rosa, por sermos uma girls band exemplar e por todo o apoio que sempre me prestaram. Por todas as tardes de compras e por todas as conversas mais sérias. A vida com amigas é muito melhor! Obrigada por toda a paciência, apoio e amizade.

Ao João Cláudio e João Carvalho, por serem os 'irmãos' que nunca tive. Xaparrinho, nunca me vou esquecer o rabo do gato. Johnny, team study a valer, que nos fez chegar onde chegamos agora. Obrigada por tudo!

À Marta Branco e Mariana Inácio, porque apesar de terem entrado "tarde" na minha vida académica são muitos importantes. Obrigada por todas as saídas, todos os jantares, pelas tardes de estudo em casa da Mariana, por me mostrarem que a vida são dois dias e que temos de aproveitar cada momento e obrigada principalmente por me ensinarem a 'respirar' quando muitas vezes me faltava o ar!

À minha maltinha da faculdade, Diogo Macedo, Daniel Guimarães, Margarida Monteiro, Raquel Gonçalves, Manel Rosado, porque precisamos todos uns dos outros, e por me terem ajudado muitas vezes. Obrigado.

À Inês Guapo e Margarida Amaral, porque sem elas esta tese não tinha imagens e acima de tudo pela amizade, paciência e compreensão que sempre tiveram.

Ao amigo e colega Miguel Miranda, por todo o apoio e material concedido para a realização desta dissertação de mestrado.

Ao Carlos Lourenço, pelo carinho, amizade e paciência que tem para muitas vezes me aturar, obrigada!

À minha família e amigos mais chegados, por me acompanharem nesta fase tão difícil da minha vida, e por terem sempre uma palavra amiga.

À minha avó, que sempre me ajudou e apoiou durante toda a minha vida. Obrigada pela paciência e por todo o carinho.

Aos meus pais, porque sem eles nada disto tinha sido possível. Obrigado por todo o apoio, dedicação, carinho, por terem sempre acreditado em mim, e por me terem ajudado a realizar este sonho. OBRIGADA!

E por fim, mas a mais importante, à minha irmã, que me atura há 23 anos e esteve SEMPRE presente, em todos os momentos da minha vida. Obrigada pela paciência que tinhas nos meus dias menos bons, pelo apoio que sempre me deste, pelas discussões que nos tornaram mais adultas, e acima de tudo por seres a pessoa que és. Obrigada!

## **RESUMO**

A insuficiência renal crónica (IRC) é uma das doenças renais que afecta com mais incidência os animais de companhia, sendo a doença renal frequentemente mais diagnosticada no gato.

O objetivo deste estudo consistiu determinar a distribuição de ocorrência dos diferentes níveis de estadiamento em pacientes diagnosticados com doença renal crónica, identificar os sinais mais comuns na apresentação clínica, avaliar os parâmetros bioquímicos e clínicos abrangidos no estadiamento e substadiamento, caracterizar os diversos estadios de doença de acordo com as características individuais (sexo, raça e idade), e determinar a existência de relação entre os parâmetros anteriores com o desenvolvimento e duração temporal de doença.

O estudo contemplou uma amostra aleatória de 100 gatos com Insuficiência Renal Crónica (IRC) apresentados à consulta ou internados no Hospital Veterinário do Restelo, no período compreendido de Abril de 2011 a Maio de 2012 inclusive. Os animais foram estadiados e substadiados segundo os valores propostos pela International Renal Interest Society (IRIS).

O estudo serviu ainda, para compreender algumas limitações associadas aos exames complementares necessários ao estadiamento e substadiamento da doença, que podem limitar um diagnóstico precoce. No estudo foi possível verificar que da distribuição de faixas etárias, os geriátricos são mais afectados, assim como o sinal clínico mais apresentado pelos pacientes foi PU/PD, seguido de anorexia e vômito. A maioria dos felinos encontra-se no estágio II (azotémia renal ligeira), vindo o número de indivíduos a diminuir com o aumento do grau dos estadios de doença.

**Palavras-chave:** IRC, sinais clínicos, estadiamento, IRIS, frequência, doença renal.

## **ABSTRACT**

Chronic Renal Disease (CRD) is one of the renal diseases that has more incidence in small animals, being the most often diagnosed renal disease in cats.

The objective of this study consisted in determining the distribution of the occurrence of the different levels of staging in patients diagnosed with chronic kidney disease, identifying the most common clinical symptoms present in the clinical presentation, evaluating the biochemical and clinical parameters included in the staging and understaging, characterizing the different stages of the disease in accordance with individual characteristics (sex, race and age), and determining the existing relationship between the previous parameters and the development and time duration of the disease.

The study contemplated a random sample of 100 cats with Chronic Kidney Disease (CKD) which attended consultations or were hospitalized at HVR during the period from between April 2011 and May 2012. The animals were staged and understaged in accordance with values proposed by the *International Renal Interest Society* (IRIS).

The study also permitted the understanding of certain limitations associated with the complementary exams required for the staging and understaging of the disease, which may limit an early diagnosis. It was possible to verify from the study that, based on the age analysis distribution, the older aged are more affected, the most common symptom presented by patients was the PU/PD, followed by anorexia and vomiting. The majority of the cats were at stage II (light kidney azotemia), with the number of individuals decreasing in proportion to the increase in the stage of the disease.

**Key words:** CKD, clinical symptoms, staging, IRIS, frequency, renal disease.

## ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

$\alpha$ - alfa

% - Percentagem

+ - Mais

< - Menos

>- Maior

$\geq$  - Maior ou igual

$\mu\text{mol}$  – Micromol

AINES – Anti-inflamatório não esteroide

APTT – Tempo de tromboplastina parcial ativada

BUN – Ureia Sérica

$\text{Ca}^{2+}$  - ião cálcio

cm- centímetro

dl – decilitro

DU – Densidade urinária

g- grama

h- horas

$\text{H}^+$  - ião hidrogénio

$\text{HCO}_3^-$  ião hidrocarbonato

IRA – Insuficiência Renal Aguda

IRC – Insuficiência Renal Crónica

IRIS - International Renal Interest Society

$\text{K}^+$  - ião sódio

Kg – kilograma

L1 – primeira vértebra lombar

L2 – segunda vértebra lombar

L4 – quarta vértebra lombar

L5 – quinta vértebra lombar

mg/dl – miligrama por decilitro

mg/kg/24h – miligrama por kilograma por vinte e quatro horas

MHz- megaheartz

mm – milímetro

mmHg – milímetros de mercúrio

$\text{Na}^+$  - ião potássio

NaCl – cloreto de potássio

PAS – pressão arterial sistólica

PO<sub>4</sub> – ião fósforo

PS – pressão sistémica

PTH – Paratormona

PU/PD – poliúria/polidipsia

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

UPC– ratio proteína/creatinina na urina

# ÍNDICE GERAL

<b>I. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
1. ANATOMIA E FISILOGIA RENAL .....	13
1.1 <i>Anatomia renal</i> .....	13
1.2 <i>Fisiologia renal</i> .....	14
2. INSUFICIÊNCIA RENAL.....	15
2.1 <i>Insuficiência Renal Crónica</i> .....	15
2.1.1 Fisiopatologia.....	16
2.1.2 Etiologia .....	18
2.1.3 Apresentação clínica .....	19
2.1.4 Estadiamento da Insuficiência Renal Crónica .....	20
2.1.4.1 Substadiamento por proteinúria.....	21
2.1.4.2 Substadiamento por Pressão Arterial Sanguínea.....	22
2.1.5 Diagnóstico .....	22
2.1.5.1 Urinálise .....	23
2.1.5.2 Densidade urinária.....	24
2.1.5.3 Proteinúria .....	25
2.1.5.4 Concentração plasmática de creatinina.....	29
2.1.5.5 Ureia Sérica .....	31
2.1.5.6 Diagnóstico por Ecografia .....	32
2.1.5.7 Biópsia Renal.....	34
2.1.5.8 Medição da Pressão Arterial Sistémica.....	37
2.1.5.9 Determinação dos valores de fósforo sérico .....	38
2.2 <i>Hiperparatiroidismo renal secundário</i> .....	39
3. OBJETIVOS .....	42
<b>II. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>43</b>
1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA .....	43
2. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS CASOS .....	43
3. COLHEITA E PROCESSAMENTO DE AMOSTRAS .....	44
3.1 <i>Recolha de sangue</i> .....	44
3.2 <i>Recolha de urina</i> .....	44
3.3 <i>Medição de Pressão Arterial</i> .....	46
4. ANÁLISE DE DADOS.....	46
<b>III. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS</b> .....	<b>47</b>
<i>Sexo dos animais da amostra</i> .....	47
<i>Idade dos animais da amostra</i> .....	47
<i>Raça dos animais da amostra</i> .....	48
<b>IV. DISCUSSÃO DE RESULTADOS</b> .....	<b>54</b>
<b>V. CONCLUSÃO</b> .....	<b>59</b>
<b>VI. BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>61</b>

## INDÍCE DE TABELAS

Tabela 1- Etiologia da IRC no gato .....	18
Tabela 2 - Estadiamento da IRC segundo IRIS. (Adaptado de IRIS, 2007) .....	20
Tabela 3 - Substadiamento por proteinúria da IRC segundo IRIS (Adaptado de IRIS, 2007) .....	21
Tabela 4 - Substadiamento por Pressão Arterial Sanguínea segundo IRIS (Adaptado de IRIS, 2007) .....	22
Tabela 5- Marcadores de dano renal (Adaptado de Polzin, Chronic kidney disease, 2011)..	23
Tabela 6- Classificação da proteinúria (Adaptado de Couto & Nelson, 1998).....	26
Tabela 7- Contra-indicações da biopsia renal (adaptado de Vaden & Brown, 2007).....	35
Tabela 8 - Valores de referência utilizados para os parâmetros bioquímicos.....	45
Tabela 9- Valor de referencia utilizado na máquina LaserCyte Hematology Analyser IDEXX® .....	44
Tabela 10- Valores de referência de UPC ratio nos diferentes laboratório .....	45
Tabela 11- Valores de DU .....	45
Tabela 12- Média, mínimo, máximo, desvio padrão e IC95% dos parâmetros avaliados .....	49

## **INDÍCE DE GRÁFICOS**

Gráfico 1- Distribuição dos animais por sexo. ....	47
Gráfico 2- Distribuição da amostra por idades. ....	47
Gráfico 3- Distribuição da amostra por raça. ....	48
Gráfico 4- Distribuição dos sinais clínicos pela amostra .....	49

## INDÍCE DE FIGURAS

Figura 1 - Patogenia proposta para a perda de nefrónios na IRC (adaptado de Couto & Nelson, 1998).....	15
Figura 2- Fisiopatologia da IRC (adaptado de Lang, 2000).....	17
Figura 3- Relação entre a ureia sanguínea (BUN) e a creatinina sérica com a percentagem de nefrónios funcionais. TFG, taxa de filtração glomerular. (Adaptado de DiBartola, 2010). .....	30
Figura 4- Demonstração da técnica de biópsia renal, ilustrando a colocação correta e incorreta dos instrumentos de biópsia no rim (adaptado de DiBartola, 2010). .....	36
Figura 5- Fisiologia do hiperparatoroidismo renal secundário (adaptado de Kidder & Chew, 2009) .....	41

# **I. INTRODUÇÃO**

## **1. ANATOMIA E FISIOLOGIA RENAL**

### **1.1 Anatomia renal**

Os rins do cão e do gato são semelhantes em estrutura e em proporção de tamanho relativo e, sendo órgãos pares com uma forma semelhante a um feijão, apresentam uma superfície lateral convexa e uma superfície medial côncava (Clarkson & Fletcher, 2011). Estas superfícies são lisas e variam ligeiramente na sua coloração situando-se entre o castanho escuro, vermelho ou azul-avermelhado (Ellenport C. R., 1986).

A localização topográfica destas estruturas esplâncnicas situa-se no espaço retroperitoneal, a nível da região sublombar, lateralmente à aorta e à veia cava caudal e são mantidas na sua posição pelo tecido conjuntivo subperitoneal (Ellenport C. R., 1986).

No gato ambos os rins são pendulares, móveis e mais caudais do que os do cão. Ambos extratorácicos e palpáveis. O rim direito está posicionado a nível das vértebras L1 a L4, e o esquerdo a nível das vértebras L2 e L5 (Junqueira & Carneiro, 2004; Clarkson & Fletcher, 2011).

Na superfície côncava do rim localiza-se o hilo, uma fissura profunda que contém vasos, artéria e veia renal e nervos. Desta estrutura fazem também parte os cálices renais, que formam a pélvis renal, parte superior dilatada do ureter. O rim é constituído pela cápsula de tecido conjuntivo denso, a zona cortical e a zona medular (Aughey & Frye, 2001; Junqueira & Carneiro, 2004).

O nefrónio representa a unidade funcional do rim. Cada nefrónio é constituído por uma porção dilatada, o corpúsculo renal, pelo túbulo contornado proximal, pelas partes delgadas e espessas da ansa de Henle e pelo túbulo contornado distal (Aughey & Frye, 2001; Junqueira & Carneiro, 2004)

O corpúsculo renal, que se encontra no final do tubo contornado, é formado por uma rede de capilares (glomérulo) envolvido pela cápsula, que possui dois folhetos, um interno ou visceral, junto aos capilares, e outro externo, ou parietal, formando os limites deste corpúsculo renal (Junqueira & Carneiro, 2004). A camada parietal é separada da camada visceral pelo espaço subcapsular ou de Bowman. Os capilares são revestidos por um endotélio fenestrado que se localiza sobre uma lâmina basal. As células mesangiais localizam-se entre o endotélio e a lâmina basal. O glomérulo apresenta capilares aferentes e

eferentes e uma arteríola aferente e outra eferente, entrando e saindo do corpúsculo renal no polo vascular. Na extremidade oposta a este polo localiza-se o espaço capsular, onde o filtrado passa para o túbulo contornado proximal no polo urinário do corpúsculo renal (Aughey & Frye, 2001).

## 1.2 Fisiologia renal

O rim encarrega-se de um conjunto de funções que têm como objetivo manter a homeostase corporal. Em mamíferos, os rins recebem aproximadamente 25% do débito cardíaco. Este sangue é filtrado pelos rins de forma a excretar resíduos metabólicos e recuperar substâncias filtradas, que são necessárias ao organismo, entre elas proteínas de baixo peso molecular, água e uma variedade de eletrólitos (Verlander, 2009).

Para além disso, os rins contribuem na regulação do volume sanguíneo, no volume de fluido extracelular, no balanço ácido-base e na concentração plasmática de eletrólitos e minerais (Brown, 2011). Estes têm igualmente uma função endócrina importante: produzem eritropoetina, que estimula a produção de eritrócitos pela medula óssea, renina, prostaglandinas e vitamina D3, sendo capaz de realizar gliconeogénese em condições de fome (Brown *et al.*, 1991; Aughey & Frye, 2001). Os três processos que envolvem os nefrónios e o seu suprimento sanguíneo na formação de urina são a filtração glomerular, a reabsorção tubular e a secreção tubular (Reece, 2006).

O processo tem início no glomérulo, onde se dá a filtração do sangue. Como resultado desta filtração, o ultrafiltrado do plasma, conhecido como filtrado glomerular, aparece na cápsula de Bowman. Devido à reabsorção e secreção tubular, a composição do filtrado glomerular começa a modificar-se e há reabsorção da maior parte da água e solutos filtrados no túbulo proximal passando daí em diante a ser fluido tubular (Reece, 2006; Verlander, 2009). A reabsorção e secreção tubulares continuam por todo o nefrónio, Ansa de Henle, aparelho justaglomerular, tubo contornado distal, ducto colector, de forma a que o fluido tubular não se torne urina, até entrar pélvis renal (Reece, 2006; Verlander, 2009).

## 2. INSUFICIÊNCIA RENAL

### 2.1 Insuficiência Renal Crônica

A insuficiência renal crônica (IRC) é a doença renal mais comum nos cães e nos gatos. É definida como uma anormalidade estrutural e/ou funcional de um ou dos dois rins que está presente durante 3 ou mais meses (Polzin, 2011). Nesta doença, os nefrônios são lentamente destruídos, sofrendo os nefrônios funcionais um hipertrofia compensatória. Finalmente, quando a insuficiência renal ocorre, os nefrônios hipertrofiados não conseguem continuar a realizar a sua função, levando a falha renal. As lesões na IRC são, na maioria dos casos, progressivas e irreversíveis e, por isso, o tratamento raramente melhora a função renal (Couto & Nelson, 1998).

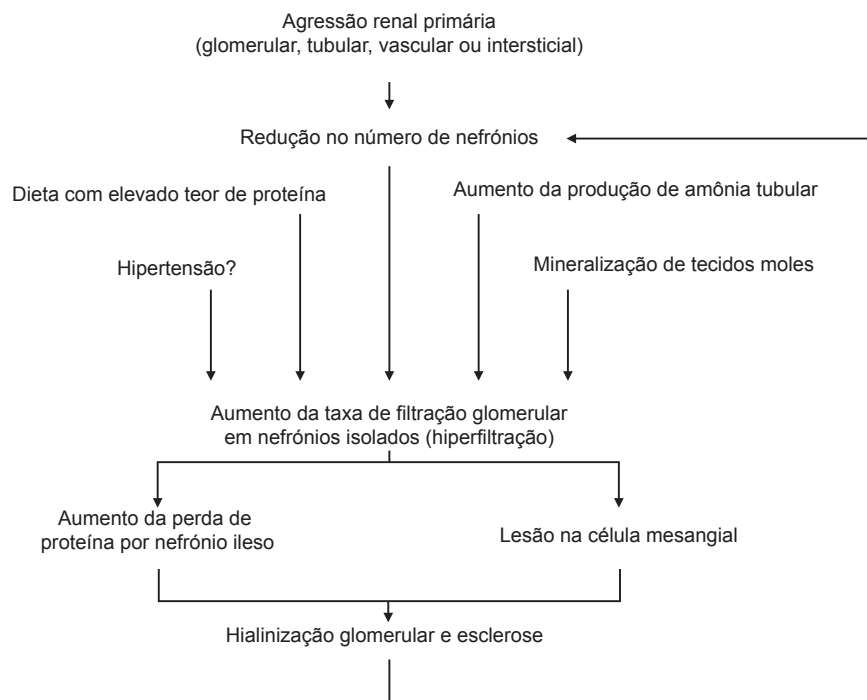


Figura 1 - Patogénia proposta para a perda de nefrónios na IRC (adaptado de Couto & Nelson, 1998)

A doença pode ocorrer em todos os cães e gatos, de qualquer raça e idade. No entanto, os animais de idade avançada são mais afectados do que os animais jovens (Meyer, 2004). Nos gatos, a prevalência desta patologia é de 2-10%, subindo para 53% em gatos com mais de 7 anos de idade (Elices-Minguez, 2009). Em gatos com mais de 15 anos, 30% são diagnosticados com IRC (Polzin, 2011).

Na maioria dos casos a IRC é uma doença irreversível e tipicamente progressiva. No entanto pode ser agravada por uma doença renal primária, ou por fatores pré ou pós-renais que em alguns casos podem ser reversíveis. Mesmo depois de revertidas as causas primárias, não deve ser esperada uma melhoria renal significativa, uma vez que as mudanças adaptativas e compensatórias do rim já tiveram lugar (Polzin, 2011).

Não é necessário a existência de um processo responsável para ocorrer o início de uma IRC persistente. Em alguns pacientes é um processo de declínio progressivo, enquanto que noutros há um período de estabilização da função renal, seguido de uma queda repentina da mesma. No entanto, existem exceções, principalmente nos felinos. Estes podem viver vários anos com uma função renal estável podendo morrer de outras doenças antes que a IRC se torne de facto terminal (Polzin, 2011).

A perda da função renal provoca alterações ao nível do sistema endócrino, equilíbrio eletrolítico, equilíbrio ácido-base, metabolismo do cálcio e na síntese de eritrócitos (Elices-Minguez, 2009).

### **2.1.1 Fisiopatologia**

A alteração patológica na IRC é caracterizada pela perda de nefrónios funcionais e consequentemente pela redução da taxa de filtração glomerular (TFG) (Couto & Nelson, 1998). Como o número de nefrónios funcionais diminui, ocorrem adaptações numa sequência regular. Os nefrónios que ainda não foram lesados aumentam o seu tamanho, hipertrofia, a sua função, hiperfiltração, de forma a compensar aqueles que foram destruídos (Elliot & Lefebvre, 2008).

A TFG diminuída leva a um aumento, inversamente proporcional, na concentração plasmática de creatinina. Há também elevação da concentração plasmática de substâncias reabsorvidas, mas de uma forma menos acentuada, uma vez que reabsorção tubular também se encontra diminuída na insuficiência renal. Vários fatores, como a hormona natriurética, a paratormona (PTH) e o vanadato vão inibir a reabsorção de  $\text{Na}^+$  e água. Esta reabsorção diminuída de  $\text{Na}^+$  nos túbulos proximais vai levar, direta ou indiretamente, à diminuição da reabsorção de outras substâncias como fosfato, ácido úrico,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , ureia, glicose e aminoácidos. A PTH inibe também a reabsorção de fosfato (Lang, 2000).

Na porção ascendente da Ansa de Henle há diminuição da reabsorção de  $\text{NaCl}$  que compromete o mecanismo de concentração. O suprimento de volume e  $\text{NaCl}$  no nefrónio proximal promove a reabsorção de  $\text{Na}^+$  distalmente e auxilia na secreção de  $\text{K}^+$  e  $\text{H}^+$  no nefrónio distal e no ducto colector. Como balanço final, a concentração plasmática de eletrólitos pode permanecer praticamente normalizada, mesmo se a TFG estiver muito

reduzida – designando-se assim uma situação de insuficiência renal compensada. Os distúrbios só ocorrem quando o nível de TFG estiver diminuída para um quarto do normal. No entanto, a compensação ocorre graças à extensão regulatória, uma vez que os rins lesados se encontram incapacitados de elevar de forma adequada a excreção de água, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, H<sup>+</sup>, fosfato, etc (Lang, 2000).

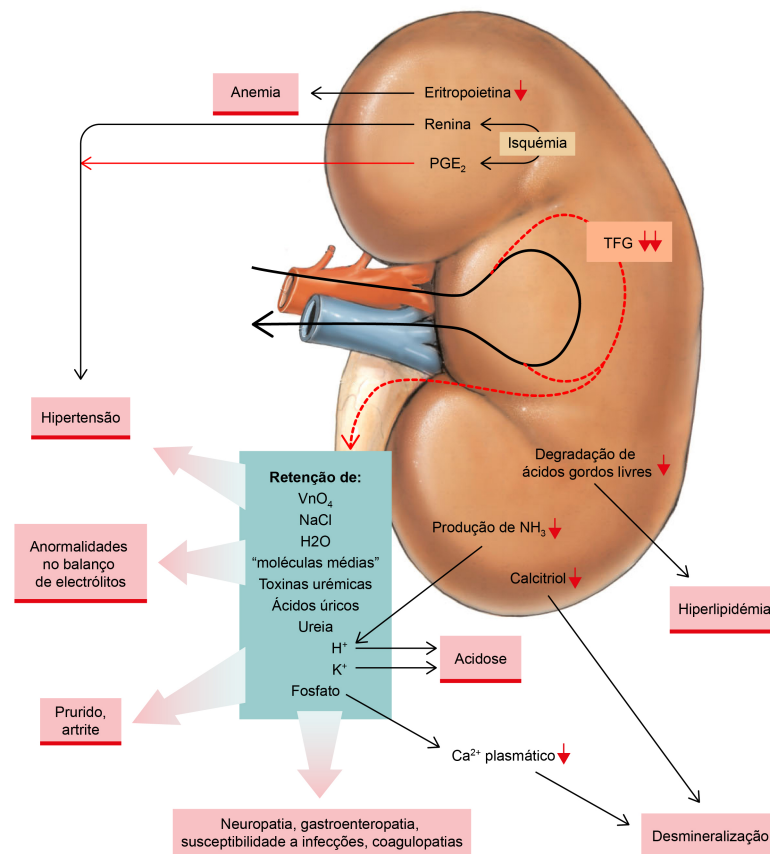


Figura 2- Fisiopatologia da IRC (adaptado de Lang, 2000)

Tal como referido anteriormente, os rins também funcionam como órgãos endócrinos e por isso os distúrbios hormonais também estão presentes na IRC. A redução na produção de eritropoietina e calcitriol levam ao desenvolvimento de anemia não regenerativa e hiperparatiroidismo respetivamente, enquanto que a diminuição do metabolismo e aumento nas concentrações de PTH e gastrina contribuem para o desenvolvimento de hiperparatiroidismo e gastrite (Couto & Nelson, 1998).

### 2.1.2 Etiologia

A etiologia da IRC é normalmente pouco clara, uma vez que a causa primária pode já não estar presente quando a doença é diagnosticada, visto que esta continua a progredir mesmo eliminando a causa primária (Senior, 2006).

A IRC é causada pela substituição dos nefrónios não funcionais por tecido cicatricial não funcional e infiltrado inflamatório. A sua etiologia é multifactorial (tabela 1). Pode ter uma origem congénita ou genética, ou ser secundária a uma doença adquirida, originando lesões nos glomérulos renais, túbulos, interstícios e na vascularização (Elliot & Lefebvre, 2008). As alterações funcionais e estruturais durante as fases anteriores à progressão generalizada da doença renal podem permitir a identificação de uma causa específica e/ou a localização da lesão inicial. No entanto, com o passar do tempo existem alterações adaptativas (atrofia, inflamação, fibrose e mineralização) que levam a uma similaridade na estrutura e na morfologia dos nefrónios, tornando difícil a identificação da causa primária (Polzin, 2010).

Num estudo realizado em felídeos, no qual foram analisados os resultados de biópsias renais, observou-se que 58% dos casos apresentavam nefrite túbulo-intersticial, 15% glomerulonefropatias, 11% linfoma/linfossarcoma renal e em 2% dos casos um diagnóstico de amiloidose (Polzin, 2010).

Algumas das causas conhecidas de IRC em gatos estão apresentadas na tabela 1.

Tabela 1- Etiologia da IRC no gato

<b>Etiologia da IRC no gato</b>
<b>Nefrite túbulo-intersticial</b>
<b>IRA irreversível</b>
<b>Linfossarcoma renal</b>
<b>Nefrite granulomatosa – PIF</b>
<b>Doença poliquística renal</b>
<b>Adulto: hereditária em gatos da raça persa</b>
<b>Congénita</b>
<b>Glomerulonefrite</b>
<b>Hidronefrose bilateral</b>
<b>Amiloidose</b>
<b>Hereditário em gatos Abissínios</b>
<b>Pielonefrite</b>
<b>Hipopotassémia (?)</b>
<b>Nefrolitíase bilateral</b>

Uma vez que a TFG está reduzida na sua totalidade, a IRC pode ser considerada como uma única patologia, embora várias entidades possam culminar ou originar o mesmo desfecho (Couto & Nelson, 1998).

### **2.1.3 Apresentação clínica**

Denomina-se de Urémia o síndrome clínico que resulta da perda de função por parte dos rins. O comprometimento renal glomerular, tubular e da função endócrina leva a acumulação de metabolitos tóxicos, mudança na composição e no volume de fluidos corporais, e excesso ou défice em várias hormonas (Polzin, 2010).

Os sinais clínicos iniciais mais comuns em insuficientes renais crónicos com urémia são, na maioria não específicos, tais como poliúria/polidipsia (PU/PD), diminuição do apetite, letargia, perda de peso e mau estado da pelagem (Couto & Nelson, 1998; Meyer, 2004). No entanto os sinais gastrointestinais estão presentes de forma frequente neste síndrome, como por exemplo anorexia, náuseas, vômitos, ulcerações orais e estomatites, necrose marginal da língua, halitose, diarreia, melena e hematoquézia (Polzin, 2010).

À medida que a função renal diminui, começam a desenvolver-se sinais clínicos de urémia. Outra sintomatologia mais severa inclui tremores musculares, pericardite e pneumonia urémica, hipertensão, alterações no comportamento ou neuropatias, osteodistrofia renal, anemia e diátese hemorrágica (Polzin, 2011).

Ao exame físico a maioria dos animais apresenta hipotermia e halitose urémica característica. As mucosas poderão apresentar-se pálidas, se houver anemia, e é comum verem-se úlceras bocais. Em casos em que a patologia renal já dura há algum tempo, pode ver-se animais com osteomalacia mandibular (“mandíbula de borracha”). No entanto, este não constitui um achado físico frequente. À palpação, os rins podem apresentar-se anormais, pequenos e irregulares, sendo igualmente comum que os animais apresentem hipertensão (Couto & Nelson, 1998; Senior, 2006)

### 2.1.4 Estadiamento da Insuficiência Renal Crónica

O estadiamento da insuficiência renal crónica (IRC) é feito após o diagnóstico da doença, com o objectivo de facilitar o tratamento e a monitorização apropriada dos pacientes (International Renal Interest Society (IRIS), 2007).

Inicialmente o estadiamento é baseado na determinação, em jejum, da creatinina plasmática, sendo esta avaliada pelo menos duas vezes num mesmo paciente estável (Tabela 2). Após o estadiamento, é efetuado o substadiamento da IRC baseado na proteinúria e na pressão arterial sanguínea (Tabelas 3 e 4) (IRIS, 2007).

Tabela 2 - Estadiamento da IRC segundo IRIS. (Adaptado de IRIS, 2007)

Estadiamento	Creatinina plasmática em gatos	
	$\mu\text{mol/l}$ mg/dl	Descrição
I	<140 <1.6	<b>Não Azotémia</b> Presença de uma anormalia renal. Exemplo: Capacidade inadequada de concentração da urina sem causa não-renal identificável; palpação renal anormal ou achados imagiológicos renais anormais; proteinúria persistente de origem renal; resultados anormais de uma biópsia renal;
	140 – 249 1.6 – 2.8	<b>Azotémia renal ligeira</b> Sinais clínicos normalmente ligeiros ou ausentes
III	250 – 439 2.9 – 5.0	<b>Azotémia renal moderada</b> Podem estar presentes sinais clínicos sistémicos
IV	> 440 >5.0	<b>Azotémia renal severa</b> Estão presentes muitos sinais clínicos sistémicos.

O estadio I de IRC inclui cães e gatos não azotémicos, enquanto que o estadio II de IRC inclui cães e gatos que já possuem uma azotémia renal ligeira. Os pacientes que se encontram englobados nestas duas categorias normalmente não apresentam sinais clínicos de disfunção renal, com exceção da PU/PD (Polzin, 2009). Durante o estadio II, a progressão lenta da doença representa um fator importante, sendo que nos gatos poderá consistir em períodos de meses a anos (Brown, Surdyk, & Brown, 2006).

No estadio III os pacientes são classificados com azotémia renal moderada. Nesta categorização, os pacientes apresentam sinais clínicos de perda de função renal (Polzin, 2009 a). Assim, a progressão clínica e a urémia representam factores de crescente preocupação (Brown *et al.*, 2006).

Os pacientes com azotémia renal severa são classificados em estadio IV. Este último estadio é também chamado de falha renal crónica (Polzin, 2009 a). Nesta categoria os pacientes apresentam sinais clínicos mais severos, associados ao síndrome urémico (Brown *et al.*, 2006).

Nos dois últimos estadios a doença apresenta uma progressão rápida temporal, quando comparativamente comparada aos estadios de classificação anteriores (Lees, 2006).

#### **2.1.4.1 Substadiamento por proteinúria**

O objetivo do substadiamento feito através da determinação do ratio proteína:creatinina urinário (UPC rácio) é identificar a proteinúria renal, uma vez excluídas as causas pré e pós-renais (IRIS, 2007).

O ratio proteína:creatinina urinário (UPC rácio), deverá ser determinado em todos os pacientes, certificando que não existe nenhuma inflamação do trato urinário ou hemorragia, uma vez que estes fatores influenciam marcadamente a análise. O nível de proteinúria é independente do estadiamento do paciente e por isso pode ocorrer em qualquer estadio da IRC e com qualquer nível de azotémia (IRIS, 2007).

**Tabela 3 - Substadiamento por proteinúria da IRC segundo IRIS (Adaptado de IRIS, 2007)**

<b>Valores de UPC ratio nos gatos</b>	<b>Substadiamento</b>
<b>&lt;0,2</b>	Animais não proteinúricos
<b>0,2 – 0,4</b>	Animais no limiar da proteinúria
<b>&gt;0,4</b>	Animais proteinúricos

### 2.1.4.2 Substadiamento por Pressão Arterial Sanguínea

Os pacientes são substadiados através da pressão arterial sanguínea, com vista a prever o risco de dano em múltiplos órgãos (IRIS, 2007).

Tabela 4 - Substadiamento por Pressão Arterial Sanguínea segundo IRIS (Adaptado de IRIS, 2007)

PS sistólica	PS diastólica		Substadiamento
<150	<95	<10mmHg acima do valor de referência	Risco mínimo
150 – 159	95 – 99	10 - 20 mmHg acima do valor de referência	Risco baixo
160 – 179	100 – 119	20 – 40 mmHg acima do valor de referência	Risco moderado
≥ 180	≥ 120	≥ 40 mmHg acima do valor de referência	Risco elevado

Tal como referido para a proteinúria, o nível de hipertensão não se relaciona com o estadiamento do doente, podendo esta estar presente em qualquer estadio da IRC, e de igual forma com qualquer nível de azotémia (IRIS, 2007).

### 2.1.5 Diagnóstico

Para otimizar o maneio e o prognóstico de um doente renal devem ser seguidos seis pontos obrigatórios. Primeiramente, tem lugar a confirmação de existência de doença renal, seguindo-se a diferenciação entre insuficiência renal aguda (IRA) e insuficiência renal crónica. Como terceiro passo protocolar, procede-se ao estadiamento clínico da doença, com recurso a avaliações bioquímicas e hematológicas e de seguida a determinação das complicações da IRC. Por fim, tem lugar o diagnóstico da doença renal primária e como

último passo protocolar realiza-se a identificação da presença de doenças concomitantes no paciente renal (Polzin, 2011).

**Tabela 5- Marcadores de dano renal (Adaptado de Polzin, Chronic kidney disease, 2011)**

<b>Marcadores sanguíneos</b>	<b>Marcadores urinários</b>
<b>Azotémia</b>	<b>Alterações na concentração urinária</b>
<b>Hiperfosfatémia</b>	<b>Alterações da diluição urinária</b>
<b>Hipoalbuminémia</b>	<b>Proteinúria</b>
<b>Hipercalémia</b>	<b>Cilindúria</b>
<b>Acidose metabólica</b>	<b>Hematúria</b>
<b>Hipocalcémia</b>	<b>Piúria</b>
<b>Anemia hipoproliferativa</b>	<b>pH da urina inapropriado</b>
	<b>Glucose urinária inapropriada</b>
	<b>Cistinúria</b>

Por um lado, o dano renal é definido com base na detecção macroscópica ou microscópica de patologia renal por visualização direta ou por biópsia dos rins respetivamente ou, por outro, através da determinação de marcadores de dano renal (apresentados na tabela 5) normalmente avaliados através de análises sanguíneas, de urina e estudos imagiológicos (Polzin, 2009 a).

Para a obtenção de um correto diagnóstico é necessária a recolha de uma boa anamnese, história clínica e um exame físico completo, dando-se especial atenção ao consumo de água e à produção de urina, ao estado de hidratação do animal, verificação da presença de edema subcutâneo ou ascite e realização de um exame da cavidade oral, de forma a detetar a presença de úlceras ou necrose das extremidades da língua. Ainda dentro do exame físico e com ênfase na palpação abdominal, avalia-se a localização, tamanho, forma, consistência e presença de dor em ambos os rins (DiBartola, 2010).

#### **2.1.5.1 Urianálise**

A urianálise é constituída por um conjunto de testes laboratoriais que avaliam as propriedades químicas e físicas de uma amostra de urina (Feldman & Synk, 2004).

O exame clínico geral deveria incluir sistematicamente a avaliação urinária, com particular destaque nos indivíduos doentes para acompanhamento de doença instalada ou, em

animais aparentemente saudáveis, para detecção de doença renal ou insuficiência funcional, sendo, por essa razão, considerada como um exame complementar essencial em animais com problemas do trato urinário (Barsanti *et al.*, 2004). Para além de auxiliar a descartar doenças não renais, a realização de uma urianálise completa é necessária para identificar desordens subclínicas das vias excretoras (por exemplo infeção do trato urinário, urolitíase), bem como para fornecer o contexto necessário para a interpretação adequada dos resultados dos testes usados para diagnóstico precoce de IRC (Couto & Nelson, 1998; Barsanti *et al.*, 2004; Lees, 2006; DiBartola, 2010).

A colheita de urina pode ser feita de três formas: micção espontânea, algaliação ou cistocentese. Tal como o nome indica, na micção espontânea a urina é recolhida para um recipiente quando o animal urina espontaneamente. Na algaliação a amostra de urina é obtida através da introdução de uma algália na bexiga, via uretra, sendo a amostra colhida por uma seringa acoplada à algália ou deixando a urina fluir para dentro de um recipiente apropriado. A cistocentese é a técnica asséptica pela qual se colhe urina, introduzindo-se uma agulha, ecoguiada ou não, na bexiga e aspirando urina diretamente da mesma. Este último método é o eleito, uma vez que evita a contaminação da amostra. O método de colheita deve ser registado para que as anomalias encontradas possam ser corretamente interpretadas (Feldman & Synk, 2004; Barsanti *et al.*, 2004; DiBartola, 2010).

A análise de urina passa por quatro fases importantes: determinar a sua cor e a turbidez, avaliar a tira de urina, medir a densidade urinária e fazer o exame microscópio do sedimento (Barsanti *et al.*, 2004).

#### **2.1.5.2 Densidade urinária**

A densidade urinária é medida através de um refratómetro. O médico veterinário deve verificar periodicamente a calibração do aparelho, utilizando água destilada que deverá acusar uma densidade de 1,000 g/ml. Podem ainda ser utilizadas tiras de urina para avaliar a densidade urinária, no entanto estas não são recomendadas, reservando-se o seu uso aos humanos (Barsanti *et al.*, 2004).

Em situações normais os valores de densidade urinária nos felinos devem ser superiores ou iguais a 1,035 g/ml. Uma urina com densidade inferior ou igual a 1,007 g/ml é chamada hipostenúrica. Esta urina indica que a função renal se encontra capaz de diluir o filtrado glomerular, dando a informação de que a insuficiência renal se encontra ausente. Uma urina com densidade 1,008 g/ml a 1,012 g/dl é chamada isostenúrica, indicando que os rins não alteram a concentração do filtrado glomerular. Se a densidade urinária se apresentar de 1,013-1,034 g/dl no gato, significa que se encontra concentrada, mas não o

suficiente para indicar uma boa função tubular. Urina com densidades normais, superior ou igual a 1,035-1,040 g/dl no gato, demonstram uma concentração suficiente, indicando uma função renal adequada para manter a homeostase normal (Barsanti *et al.*, 2004; Polzin, 2011).

### **2.1.5.3 Proteinúria**

Habitualmente a urina dos gatos contém apenas uma pequena quantidade de proteína, uma vez que a permeabilidade seletiva da parede capilar glomerular limita a filtração da maioria das proteínas plasmáticas com base no seu peso proteico e na sua carga elétrica. Proteínas que tenham um peso molecular superior a 60,000 a 65,000 Dalton (D) não estão presentes em grandes quantidades no filtrado glomerular normal. Estas proteínas de menor peso molecular, tal como aquelas que apresentam carga positiva que passam através da parede capilar glomerular são, na maioria, absorvidas pelas células epiteliais dos túbulos proximais. Essas proteínas podem ser posteriormente metabolizadas e usadas pelas células epiteliais ou podem retornar à corrente sanguínea. No entanto, essa reabsorção de proteínas pelos túbulos proximais tem um limite máximo de transporte e se esse limite for ultrapassado ocorre proteinúria (Couto & Nelson, 1998).

Quando se está perante um animal com proteinúria é importante identificar a sua origem. As suas causas podem ser fisiológicas ou patológicas. A proteinúria fisiológica é benigna, normalmente transitória e desaparece quando a causa subjacente é eliminada. Esforço físico aumentado, convulsões, febre, exposição ao calor ou ao frio e stress são exemplos de causas fisiológicas de proteinúria (Couto & Nelson, 1998; Grauer, 2001).

A proteinúria patológica pode dever-se a causas urinárias ou não urinárias. As causas não urinárias envolvem a produção de proteínas de baixo peso molecular que são filtradas pelos glomérulos e posteriormente ultrapassam a capacidade de reabsorção nos túbulos proximais. Aqui incluiu-se a produção de cadeias leves de imunoglobulinas (proteínas de Bence-Jones) por plasmócitos neoplásicos e a libertação de hemoglobina dos eritrócitos alterados, excedendo a capacidade de ligação a haptoglobina. A proteinúria patológica urinária, relativamente à sua origem, pode ser classificada como renal ou não renal. Proteinúria patológica não renal é frequentemente associada a hemorragia ou inflamação do trato urinário inferior. Alterações no sedimento urinário geralmente refletem uma causa subjacente (por exemplo urolitíase, neoplasia, traumatismo, cistite bacteriana). A proteinúria renal, por sua vez, é causada maioritariamente por lesões glomerulares. A glomerulonefrite e amiloidose alteram a permeabilidade seletiva dos capilares glomerulares, levando a uma proteinúria superior a 50 mg/kg/24h (Couto & Nelson, 1998; Grauer, 2001).

Tabela 6- Classificação da proteinúria (Adaptado de Couto & Nelson, 1998)

<b>Tipo de proteinúria</b>	<b>Causas</b>
<b>Fisiológica</b>	Excesso de exercício Convulsões Febre Exposição excessiva ao frio ou calor Stress Diminuição da actividade
<b>Patológica</b> <b>Não urinária</b>	Proteinúria de Bence Jones Hemoglobinúria ou mioglobinúria Insuficiência cardíaca congestiva Inflamação do tracto genital
<b>Urinária</b> <b>Não renal</b>	Cistrourolitíase Cistite bacteriana Traumatismo ou hemorragia Neoplasia Cistite medicamentosa
<b>Renal</b>	Lesões glomerulares Reabsorção tubular anormal Inflamação ou hemorragia do parênquima renal

Existem vários métodos para a pesquisa de proteinúria: testes de triagem e testes quantitativos que confirmam o significado da mesma (Alleman & Wamsley, 2007).

Os testes de triagem mais usados são os semi-quantitativos, como as tiras reativas de urina. As tiras de urina funcionam através de corantes que reagem com as proteínas e mudam de cor. A albumina é a proteína mais sensível a este método de pesquisa e as outras proteínas têm de se apresentar numa concentração elevada para reagirem com corante da tira e serem positivas (Alleman & Wamsley, 2007; Elliot & Grauer, 2007).

Os limites para a detecção de urina variam dependendo do teste, mas normalmente uma reação dá positiva quando as proteínas se encontram presentes numa concentração superior a 30 g/l (30 mg/dl) (Elliot & Grauer, 2007).

Considerando o pH da urina, uma urina marcadamente alcalina (pH>9) ou moderadamente alcalina (pH 7.5) com uma DU >1,035 g/ml, é o suficiente para causar um falso-positivo na reação de proteinúria na tira de urina. Um estudo revelou que os falsos positivos na tira de urina são mais comuns nos gatos do que nos cães. A especificidade deste teste é de 31% nos gatos e 69% nos cães comparado com o teste de ELISA para pesquisa de albumina (Alleman & Wamsley, 2007).

A hemorragia e inflamação nas vias urinárias podem influenciar os resultados da proteinúria. O primeiro passo para qualquer teste positivo para albuminúria ou proteinúria na tira de urina é a avaliação do sedimento, de preferência da mesma amostra de urina. Outro pressuposto igualmente importante é a avaliação da densidade urinária, para determinar se existem causas pré renais que levem ao aumento da creatinina (Lees G. E., 2006).

Na tira reativa, um traço ou 1+ é considerado um valor normal se a urina tiver uma DU  $\geq 1.035$ . Ao contrário, qualquer proteína numa urina com DU  $\leq 1.035$  é potencialmente anormal. Estes valores são apenas valores aproximados, uma vez que estes testes apresentam uma sensibilidade tão elevada que a proteína perdida numa urina com resultado de 4+ pode ter uma grande variação entre animais (Barsanti *et al.*, 2004).

Para além da tira reativa de urina pode usar-se o método do teste do ácido sulfossalicílico. Mistura-se quantidades iguais de urina com 5% de ácido sulfossalicílico e classifica-se a turvação numa escala de 0 a 4+. Este teste, tal como a tira reativa, também é mais sensível à albumina do que às globulinas, no entanto pode detetar proteinúria de Bence-Jones. Falsos positivos podem ocorrer se a urina estiver contaminada com agentes de contraste radiográfico, penicilina, cefalosporinas, sulfisoxazol ou com conservante de urina timol. Neste teste pode subestimar-se a quantidade de proteína, se a urina se encontrar turva ou se não for centrifugada. Falsos positivos podem ocorrer se a urina for alcalina ou se estiver muito diluída (Couto & Nelson, 1998).

Quando os testes qualitativos apresentam uma proteinúria persistente, deve quantificar-se a excreção de proteína urinária. Esta quantificação ajuda a avaliar a severidade da lesão renal e ajuda a monitorizar a resposta ao tratamento ou a avaliar a progressão da doença. A proteinúria renal ocorre primariamente como resultado de dano nos capilares glomerulares ou, em alguns casos, de doença tubular (Elliot & Grauer, 2007). O exame de eleição para avaliação da excreção de proteína pela urina devia ser realizado através da colheita de urina durante 24 horas, medição do volume e concentração de proteína perdida (mg proteína na urina/Kg) e calcular a quantidade exata de proteína excretada durante um dia. No entanto, este exame não é prático de ser realizado na prática clínica (Elliot & Grauer, 2007). A determinação do rácio proteína:creatinina urinário (UPC ratio) elimina a necessidade de se fazer uma análise de colheita de urina de 24h, uma vez

que foi comprovada uma relação com a excreção de proteína na urina durante 24h. A concentração de creatinina e proteína urinária é afectada pela concentração da urina total, enquanto que no UPC ratio isso não acontece (DiBartola, 2010). É um método mais preciso que a tira reativa e requer apenas uma amostra de urina aleatória para a sua realização. Tal como acontece nos métodos qualitativos, a hematuria e piúria alteram a amostra e este teste não nos fornece informação acerca da origem da proteinúria (Barsanti *et al.*, 2004). Os valores do rácio UPC devem ser inferiores a 1,0, no entanto, estudos recentes reavaliaram os valores de referência. Alguns investigadores usam o valor do rácio UPC <0,5 como valor de referência para animais não azotémicos e rácio UPC <0,4 em gatos azotémicos (Alleman & Wamsley, 2007).

Apesar da importância que a proteinúria possui no diagnóstico e prognóstico das doenças renais, a determinação do rácio UPC é ainda limitada na prática clínica devido à dificuldade de amostras de urina apropriadas. Para alguns clínicos, os resultados de UPC só são fiáveis quando a amostra é colhida através da técnica de cistocentese. No entanto, esta técnica tem algumas desvantagens (laceração da bexiga durante a punção, necessidade de imobilizar o animal durante o exame e dificuldade de localização manual da bexiga em alguns animais) que limitam o uso rotineiro da mesma. Por estas razões existem proprietários que não aceitam bem esta técnica, impossibilitando a recolha de amostras (Beatrice *et al.*, 2010).

Um estudo recente, realizado em cães, revelou que os valores de rácio UPC em amostras de urina colhidas por micção espontânea com um sedimento urinário inativo fornece resultados semelhantes a valores de rácio UPC em amostras de urina colhidas por cistocentese. O único pré-requisito essencial para obter o mesmo resultado, independentemente do método de recolha utilizado, é a presença de sedimento inativo na urina. Esta conclusão facilita a colheita de amostra, encorajando os clínicos a efetuar análises de rácio UPC de uma forma mais regular, levando a possibilidade de um diagnóstico mais precoce (Beatrice *et al.*, 2010).

Outro estudo indica que um rácio UPC inicial  $\geq 1,0$  está relacionado com um maior risco de desenvolvimento de crises urémicas, com a progressão da IRC e com a morte dos animais. O estudo sugere que as determinações de rácio UPC devem ser realizadas em cães e gatos que são diagnosticados com IRC, uma vez que ajudam no prognóstico da doença renal (Jacob *et al.*, 2005).

No entanto, há que ter em conta que nenhum dos métodos de pesquisa de proteína na urina substitui qualquer um dos outros, devendo estes ser usados de uma forma complementar (Lees G. E., 2006).

A proteinúria pré-renal (fisiológica e patológica – não urinária) e pós-renal (urinária patológica – não renal), assim como proteinúria renal inflamatória, podem, em geral, ser identificadas através de uma boa anamnese, dos achados encontrados no exame físico, e das alterações encontradas no sedimento urinário. Normalmente, uma proteinúria renal causada por uma reabsorção tubular anômala é acompanhada por glicosúria e perda anormal de eletrólitos pela urina, ajudando a diferenciar a proteinúria tubular da proteinúria glomerular. A identificação da fonte de proteinúria é importante, uma vez que a quantificação de proteinúria glomerular, como já foi referido anteriormente, é uma ferramenta útil para o prognóstico da doença (Couto & Nelson, 1998).

#### **2.1.5.4 Concentração plasmática de creatinina**

A creatinina é formada, de uma forma irreversível, pela metabolização não enzimática da creatinina e da fosfocreatinina presentes no músculo. Os valores de creatinina plasmática são calculados através do equilíbrio entre a produção de creatinina endógena, que é proporcional à massa muscular e à creatinina que é excretada (Couto & Nelson, 1998; Lees, 2006).

O maior fator intraespécie causador de variação na concentração plasmática de creatinina em cães é a idade e a massa muscular. A sua concentração é mais baixa em cachorros do que em cães adultos e atinge os níveis basais quando o animal atinge um ano de idade. Esta variação pode ser explicada pelo fato dos cachorros terem uma TFG maior e posteriormente pelo aumento da massa muscular até atingirem o tamanho adulto. Os valores de creatinina mantêm-se estáveis até por volta dos 8 a 10 anos e depois diminuem. A concentração de creatinina plasmática pode aumentar com a desidratação, mas normalmente não é alterada pelo exercício físico. No que diz respeito aos felídeos existe muito menos informação relativamente aos fatores inter-individuais que afectam a variação de concentração da creatinina (Heiene & Lefebvre, 2007).

Nos cães e nos gatos a excreção de creatinina ocorre, quase exclusivamente, através de filtração glomerular, não sofrendo uma reabsorção ou secreção significativa nos túbulos renais. A produção diária de creatinina é constante, uma vez que não existe grande variação na musculatura dia após dia, especialmente em animais saudáveis. No entanto, alterações na massa muscular (como por exemplo perda de massa muscular em animais geriátricos ou doentes crónicos) vão alterar a produção de creatinina ao longo da sua vida. Uma vez que a produção diária de creatinina é constante, a TFG é o principal fator que

altera a sua concentração. Cada vez que a TFG diminui para metade, a creatinina aumenta para o dobro (Couto & Nelson, 1998; Lees, 2006; DiBartola, 2010; Polzin, 2011).

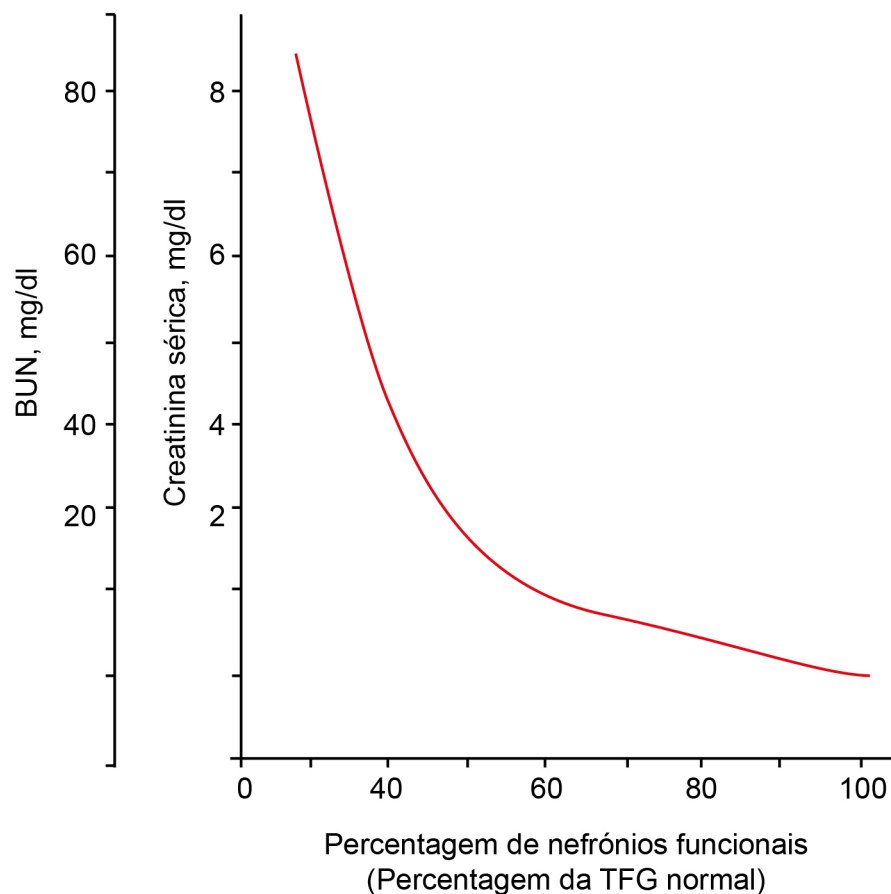


Figura 3- Relação entre a ureia sanguínea (BUN) e a creatinina sérica com a percentagem de nefrónios funcionais. TFG, taxa de filtração glomerular. (Adaptado de DiBartola, 2010).

Os valores normais de creatinina nos gatos estão entre 0.8 a 1.8 mg/dL (DiBartola, 2010).

As variações na TFG desencadeiam alterações na concentração de creatinina plasmática, no entanto para serem utilizadas como meio de diagnóstico precoce e acompanhamento da doença renal é necessário ter em conta duas considerações importantes. A primeira é o fato de os limites dos valores de referência para a concentração de creatinina plasmática em animais saudáveis ser bastante variável. A segunda é que as alterações nas concentrações de creatinina plasmática num doente renal em estadios iniciais são pequenas (Lees G. E., 2006). No entanto, se os valores de referência forem

demasiados estreitos perdem especificidade, uma vez que existem fatores extra renais que vão influenciar o valor da mesma (Polzin, 2011).

Os animais podem ter uma diminuição drástica na TFG e proporcionalmente um aumento da creatinina plasmática sem apresentarem um valor superior ao limite máximo de referencia normal. Isto significa que animais normais e animais com diminuição da TFG pela doença renal precoce podem ter valores de creatinina plasmática sobrepostos. Este facto impede o uso da concentração de creatinina plasmática para pesquisa de doença renal precoce em cães e gatos. No entanto, a possibilidade da concentração plasmática de creatinina ser usada para monitorizar animais com alterações na função renal não é excluída (Couto & Nelson, 1998; Lees, 2006).

Uma medida isolada de creatinina plasmática tem uma relação baixa com a TFG, embora para monitorizar animais com risco de IRC a avaliação de medições seriadas de creatinina plasmática seja bastante útil. Os resultados obtidos de um indivíduo deve apenas ser comparado com outros obtido no mesmo, e não com os outros de diferentes indivíduos, permitindo assim detetar alterações subtis. Para ser realmente útil, a precisão e a repetibilidade do método usado para medir a concentração plasmática de creatinina deve ser alta. Deve ser usado sempre o mesmo laboratório em amostras seriadas, de forma a evitar variações de calibração nos diferentes laboratórios (Lees, 2006; Polzin, 2011).

#### **2.1.5.5 Ureia Sérica**

A ureia é sintetizada no fígado, através do ciclo da ornitina a partir da amónia que deriva do catabolismo dos aminoácidos. Estes aminoácidos utilizados na produção de ureia surgem do catabolismo exógeno (alimentar) e de proteínas endógenas. A excreção de ureia ocorre através da filtração glomerular, sendo a sua concentração plasmática inversamente proporcionais à TFG. A ureia sofre uma reabsorção passiva nos túbulos renais, aumentando a sua reabsorção quando o fluxo tubular é mais lento, em situações de desidratação e depleção de volume. Uma vez que os valores de ureia não são bons indicadores da TFG, pode haver um aumento da concentração de ureia plasmática sem haver uma diminuição da TFG (Heiene & Lefebvre, 2007; DiBartola, 2010).

Quando existe um aumento de ingestão de proteína ou aumento do catabolismo proteico induzido por alterações patológicas há uma elevação da concentração de ureia plasmática. Após a alimentação foram observados aumentos significantes na concentração de ureia plasmática e por isso as medições devem ser feitas com os animais em jejum (10-12horas após a alimentação). Ocorrências como hemorragias do trato gastrointestinal, febre

ou infeções podem também levar ao aumento da ureia plasmática (Heiene & Lefebvre, 2007; DiBartola, 2010).

Por outro lado, a ureia pode apresentar-se diminuída quando os animais estão sujeitos a dietas com baixa proteína, em animais com falha hepática severa, em shunts porto-sistémicos, ou em casos de tratamentos com esteróides anabolizantes. Alguns medicamentos, como os glucocorticóides ou a azatioprina, podem levar ao aumento do catabolismo dos tecidos, e outros, como as tetraciclinas, podem levar à diminuição da síntese de proteínas. Normalmente estes efeitos são mínimos. Devido a todas estas razões, existem causas não renais para o aumento e diminuição da ureia, limitando a sua utilização como um indicador da TFG (Couto & Nelson, 1998; Heiene & Lefebvre, 2007; DiBartola, 2010).

#### **2.1.5.6 Diagnóstico por Ecografia**

A ultrasonografia sofreu nos últimos anos um rápido crescimento e aceitação por parte dos médicos veterinários, permitindo a detecção de anomalias estruturais (hidronefrose, quistos renais, entre outros) e lesões na anatomia ou arquitetura, que podem alterar a abordagem clínica do caso. É também utilizada para a condução de biópsias renais. O exame ultrasonográfico do trato urinário é normalmente realizado quando existem sinais clínicos de problemas neste trato ou pode ser apenas realizado num exame ultrasonográfico abdominal de rotina (Widmer *et al.*, 2005; McConnel & Dennis, 2007).

Em pacientes com doença renal, o exame ultrasonográfico não se limita apenas ao trato urinário. Dependendo do sintoma apresentado, pode ser indicado examinar outras partes do corpo (como por exemplo o exame das glândulas paratiroides, de forma a diferenciar uma IRA de uma IRC). Alterações secundárias à doença do trato urinário noutros órgãos ou causas subjacentes de doenças do trato urinário podem ser obtidas também através deste exame. Por estas razões, o exame deve ser feito ao longo de todo o abdómen do animal, de uma forma sistemática. A ultrasonografia dá-nos informação relativamente a estrutura dos rins, próstata e bexiga, sem ser necessário um exame contrastado e normalmente sem ser necessária uma anestesia geral (McConnel & Dennis, 2007).

A preparação do paciente é muito importante para se obter um bom exame ecográfico. Idealmente, o animal deve ficar algumas horas sem urinar antes do exame, de forma a ser realizado com a bexiga distendida. Se este se encontrar desidratado, a rehidratação está indicada, uma vez que irá melhorar a qualidade de imagem. O local de realização deste exame deve sempre que possível calmo e escurecido (McConnel & Dennis, 2007).

Para a realização do exame, em todo o trato urinário, o uso de um transdutor de alta frequência (7.5-12 MHz) é o ideal, com exceção de animais muito grandes ou obesos, onde a frequência deverá ser diminuída (5MHz), de forma a avaliar estruturas mais profundas e de maiores dimensões. A avaliação dos rins deve ser feita em pelo menos dois planos, transverso e sagital e, sempre que possível, também no plano dorsal (McConnel & Dennis, 2007).

Ambos os rins são simétricos em tamanho e forma, tanto no cão como no gato. Nos gatos a sua forma é oval e o tamanho é de aproximadamente 3.0-4.3 cm (D'Anjou, 2008). Ao exame ecográfico, os rins devem ser semelhantes em tamanho, o córtex renal deve ser uniforme e liso, sem saliências ou depressões. Normalmente podem ser identificadas três regiões distintas no seu interior: córtex, pélvis e medula (McConnel & Dennis, 2007).

O córtex renal normal possui uma textura fina e uniforme e apresenta-se sempre hiperecogénico relativamente à medula. A ecogeneidade cortical pode ser comparada com a ecogeneidade do baço adjacente (rim esquerdo), apresentando-se hipoecogénico em relação a este, ou com a ecogeneidade hepática (rim direito), possuindo ambos uma ecogeneidade semelhante. Em alguns animais a acumulação de vacúolos de gordura no córtex renal contribui para a sua hiperecogeneidade (McConnel & Dennis, 2007; D'Anjou, 2008; Biller, 2009).

Relativamente à medula esta apresenta-se muito hiperecogénica, podendo vir a ser mais ecogénica na zona adjacente à pélvis e podendo aparecer anecogénica em animais mais jovens. É constituída por pirâmides, que podem imitar quistos quando observadas obliquamente (McConnel & Dennis, 2007).

A pélvis renal normalmente não se observa, apenas em casos de dilatação. No entanto, em alguns cães e gatos normais, pode ser visualizada, especialmente em animais com fluidoterapia ou que estejam a ser tratados com diuréticos. Nestes casos o seu tamanho não deve exceder os 2mm (D'Anjou, 2008).

As alterações do parênquima renal são normalmente inespecíficas. Em situações agudas é difícil observar algum tipo de alteração. No entanto, em lesões crónicas o aumento da ecogeneidade cortical é um dos achados ecográficos mais comuns. Na IRC os rins podem apresentar-se pequenos e irregulares, com aumento da ecogeneidade do córtex e da medula e uma perda de definição da zona córtico-medular (Widmer *et al.*, 2005; D'Anjou, 2008; Biller, 2009).

A distinção entre uma IRA e uma IRC é difícil, usando-se outros parâmetros ultrasonográficos que podem ser úteis, como o tamanho, a forma, o contorno e a arquitetura interna do rim. Rins com nefrite intersticial crónica são normalmente pequenos, irregulares e apresentam uma hiperecogeneidade difusa. O aumento da ecogeneidade cortical é

resultado dos processos de remodelação, onde há substituição dos nefrónios lesionados irreversivelmente por tecido fibroso cicatricial. Pode ocorrer também mineralização, mais comumente na zona do sistema coletor, aparecendo como um foco hiperecogénico, causando sombra acústica. Esta alteração é difícil de diferenciar da que ocorre na nefrolitíase, que pode acompanhar a IRC (Couto & Nelson, 1998; D'Anjou, 2008). Apesar de ser um ótimo método de diagnóstico, o exame ultrasonográfico nunca deve ser usado como substituição do exame físico, da urianálise e do exame radiográfico (Widmer *et al.*, 2005).

### **2.1.5.7 Biópsia Renal**

As doenças renais crónicas são reportadas como estando entre as causas mais comuns de mortalidade em gatos e em cães. A partir do momento em que a doença renal se torna uma insuficiência ou falha renal torna-se difícil, ou quase impossível, identificar sua causa com base na história clínica, exame físico e testes laboratoriais. (Vaden & Brown, 2007; Polzin, 2009 c).

A biópsia renal permite, então, que o médico veterinário realize um diagnóstico histológico e deve ser considerada sempre que o seu resultado for influenciar as decisões tomadas relativamente à doença. Na maioria dos animais com doenças renais é necessário obter um diagnóstico para que haja uma escolha correta do tratamento a realizar, e na maioria das vezes é necessário a realização de uma biópsia para obter esse diagnóstico. Por outro lado, o prognóstico nas doenças renais é mais exato quando se tem em conta três variáveis: a gravidade da disfunção, a resposta ao tratamento e os achados histopatológicos (Couto & Nelson, 1998). Um estudo, realizado em medicina humana, revelou que o diagnóstico de 77% dos pacientes foi estabelecido por biópsia e, após a realização da mesma, a terapia de 19% dos pacientes foi alterada (Polzin, 2009 c).

Perda de proteína em doenças glomerulares, diferenciação entre IRA e IRC, renomegália, doenças renais genéticas, estabelecimento da resposta a terapia ou classificação da progressão da doença renal são algumas das indicações para a realização de uma biópsia renal. Alguns autores defendem que a biópsia renal está indicada sempre que exista uma apresentação de proteinúria (Polzin, 2009 c; DiBartola, 2010; Lees & Bahr, 2011).

Este meio de diagnóstico deve ser considerado apenas após a realização de exames menos invasivos e é contra indicado em animais que só possuam um rim, coagulopatias, hipertensão sistémica incontrolável, lesões renais com acumulação de líquidos (quistos renais, abscessos, hidronefrose), entre outras (tabela 7) (Couto & Nelson,

1998; Vaden & Brown, 2007). A biópsia renal normalmente não é indicada em IRC (estadio IV e possivelmente estadio III), uma vez que o seu resultado não vai alterar o prognóstico ou o tratamento destes doentes. Para além disso os doentes renais crónicos tem um maior risco de complicações após a realização da mesma (Vaden & Brown, 2007).

**Tabela 7- Contra-indicações da biopsia renal (adaptado de Vaden & Brown, 2007)**

---

<p><b>Insuficiência renal crónica em estágio III e IV</b> <b>Azotémia severa (creatinina sérica &gt; 4,99 mg/dl)</b> <b>Anemia severa</b> <b>Coagulopatias incorrigíveis</b> <b>Administração de AINES nos 5 dias anteriores</b> <b>Hipertensão incontrolável</b> <b>Hidronefrose severa</b> <b>Múltiplos quistos renais ou quistos renais com grandes dimensões</b> <b>Abcesso perirenal</b> <b>Pielonefrite extensível</b> <b>Inexperiência do operador</b> <b>Imobilização incompleta do paciente</b></p>
--

---

Antes da realização de uma biópsia deve haver uma avaliação sistemática do paciente, de forma a pesquisar a existência de contra-indicações para a sua realização. Esta avaliação deve conter a história pregressa, um exame físico completo, medição da PAS, análise das análises bioquímicas, uma contagem de células sanguíneas completa, urianálise, provas de coagulação, juntamente com a avaliação do tamanho, forma, contornos e arquitetura renal através do exame ultrassonográfico (Vaden & Brown, 2007). Cães e gatos com trombocitopénia moderada a severa, cães com aumento do tempo da protrombina, e gatos com o tempo de APTT aumentado, tem um risco aumentado de sofrerem hemorragias numa biópsia ecoguiada. Azotémia severa, administração de anti-inflamatórios não esteróides 5 dias antes e a inexperiência do clínico aumentam também o risco de hemorragia. Para além da hemorragia, infeções, fístula arteriovenosa, obstrução renal e amostra insuficiente fazem também parte das complicações que podem derivar da realização de biópsia renal (Vaden & Brown, 2007; Polzin, 2009 c).

O objetivo da realização de uma biópsia é adquirir amostras do córtex renal. A técnica menos invasiva e mais utilizada é a biopsia renal percutânea obtida através da orientação por exame ultrassonográfico. Esta técnica deve ser realizada por um clínico experiente de forma a evitar complicações (Polzin, 2009 c). Para além desta técnica, existem várias outras, entre elas a laparoscopia, laparotomia e biópsia renal às cegas

(DiBartola, 2010). A laparotomia é muitas vezes considerada a melhor técnica para a obtenção de amostras, uma vez que permite a visualização direta dos dois rins, e permite controlar as hemorragias pós-biópsia, no entanto é uma técnica muito invasiva (Couto & Nelson, 1998).

A camada cortical do rim é a região de eleição para a colheita de amostras, uma vez que evita a penetração da junção córtico-medular, evitando assim que os grandes vasos e os nervos sejam danificados, podendo causar hemorragia, isquémia ou enfarte da zona que é irrigada por estes. Para além disso, é no córtex que se encontra a maioria do tecido de interesse para a realização da biópsia. De facto, os glomérulos encontram-se neste local, e uma biópsia realizada para a avaliação de doenças glomerulares não é relevante se não possuir uma quantidade significativa de tecido cortical. Após a realização da biópsia é comum os animais apresentarem uma hematúria microscópica durante 1 a 3 dias, sendo conveniente tratar as complicações antecipadamente (Couto & Nelson, 1998; Lees & Bahr, 2011).

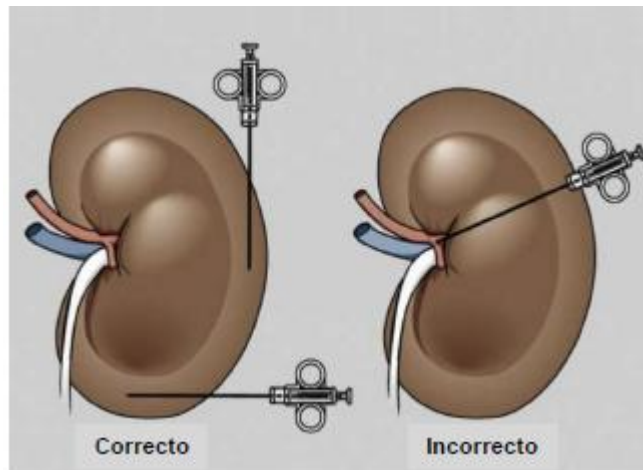


Figura 4- Demonstração da técnica de biópsia renal, ilustrando a colocação correta e incorreta dos instrumentos de biópsia no rim (adaptado de DiBartola, 2010).

Estão disponíveis no mercado vários dispositivos automáticos de biópsia que são satisfatórios quando usados corretamente. O tamanho da agulha utilizada, quer em diâmetro, quer em comprimento de penetração, deve ser escolhida de acordo com o tamanho da amostra que se pretende obter. Quando o córtex está mais fino, seja pelo tamanho do animal ou causado pela doença, é aconselhada a utilização de uma agulha mais curta, de forma a só recolher amostras do tecido cortical, mesmo que seja necessário a realização de mais do que uma colheita para se obter a quantidade de amostra necessária. Se a amostra se encontrar intacta e o for manipulada corretamente, as agulhas de biópsia de 18 Gauge (G) são satisfatórias. No entanto, agulhas de maior diâmetro (16 G) providenciam amostras mais informativas e, por isso, nos casos em que estas podem ser utilizadas com segurança, são preferenciais (Lees & Bahr, 2011).

Embora pareça que a biópsia é o método mais direto para se obter um diagnóstico definitivo, a verdade é que casos de IRC iniciais raramente são identificados pelo exame histopatológico. No entanto, quando o quadro de IRC já se encontra numa fase avançada, este exame permite identificar nefrite túbulo-intersticial e fibrose (Syme & Van Dongen, 2009).

Para uma boa fixação e manuseamento do tecido renal é importante contactar o laboratório de histopatologia, para assegurar que os métodos utilizados são os adequados. Quando estão disponíveis, devem ser preferidas técnicas de imunofluorescência ou imunohistoquímica e microscopia electrónica com vista a obter o máximo de informação diagnóstica (Couto & Nelson, 1998).

#### **2.1.5.8 Medição da Pressão Arterial Sistémica**

A hipertensão sistémica leva, em parte, à progressão da doença renal, através da transmissão da hipertensão para a rede de capilares glomerulares, dando origem a uma lesão glomerular. Este fenómeno ocorre particularmente em pacientes com IRC, uma vez que a autorregulação do fluxo sanguíneo, que em animais saudáveis protege os capilares glomerulares do excesso de pressão, se encontra alterada. Estudos realizados em cães e gatos confirmam que a redução da função renal é associada a uma vasodilatação pré-glomerular adaptativa, que permite a transmissão da hipertensão sistémica para os capilares glomerulares (Polzin, 2011). A hipertensão arterial sistémica pode ocorrer em qualquer estadio da doença renal crónica (Waki, Martorelli, Mosko, & Kogika, 2010).

O diagnóstico da hipertensão é feito com base na medição da pressão arterial sanguínea (PAS) durante pelo menos 3 visitas consecutivas ao hospital, exceto se a pressão for acima de 200 mm Hg e/ou o animal apresentar sinais clínicos de falha orgânica, o diagnóstico é rápido e não é necessário uma intervenção farmacológica (Polzin, 2009 b). Na classificação IRIS, os pacientes são subclassificados através da medição da PAS de acordo com o risco de falha orgânica e complicações (IRIS, 2007).

A IRC é uma das causas mais comuns de hipertensão no cão e no gato. Nestes animais, a hipertensão encontra-se associada a complicações renais, oculares, cardíacas e neurológicas. Em cães com IRC ou falha renal, os valores iniciais de PAS elevados tem sido associados a um maior risco de desenvolvimento de crises urémicas e mortalidade (Polzin, 2009 b). Nos humanos, consequências da hipertensão sistémica incluem retinopatia hipertensiva, doença coronária cardíaca, encefalopatia hipertensiva, acidentes cerebrovasculares e progressão da falha renal. Doenças hipertensivas, como a retinopatia também está documentada em cães. Em gatos hipertensos estão igualmente descritas

consequências como letargia, cegueira, descolamento e hemorragia retinal, hemorragia cerebral, convulsões, estupor e hipertrofia ventricular (Jacob, et al., 2003; Polzin, 2009 b).

A persistência de uma PAS elevada, deve ser monitorizada cada dois meses se o risco for moderado – 160 a 170mmHg, ou a cada 1 ou 2 semanas se a PAS for superior ou igual a 180 mmHg (IRIS, 2007).

#### **2.1.5.9 Determinação dos valores de fósforo sérico**

O fósforo é um dos constituintes maioritariamente presentes em todos os tecidos e é o maior componente do osso. Aproximadamente 85% do fósforo presente no corpo dos animais encontra-se no esqueleto e 14% é intracelular, sendo o maior anião intracelular do corpo. A concentração de fósforo presente no soro depende da ingestão do mesmo presente no alimento, da quantidade de ião reabsorvido no duodeno e no jejuno, da translocação nos locais intracelulares e da excreção urinária (Kidder & Chew, 2009). Os rins possuem um papel importante no metabolismo do fosforo, uma vez que estes são a primeira via de excreção do mesmo. A sua filtração ocorre nos glomérulos e é reabsorvido nos túbulos renais (Polzin, 2011).

Os valores normais de fósforo encontram-se entre 3,0 e 6,0 mg/dL nos adultos. No entanto, os animais mais jovens, gatos com menos de 6 meses, tendem a ter valores de fósforo mais elevados relativamente aos adultos. Nos gatinhos os valores encontram-se entre 4.0 e 8.0 mg/dL. Estes valores devem baixar para os valores de referencia dos adultos quando os animais atingem os 12 meses (Nelson *et al.*, 2004).

A hiperfosfatémia é um achado laboratorial encontrado frequentemente em pacientes com IRC, sendo esta a causa mais comum de hiperfosfatémia em cães e gatos. Normalmente, em pacientes renais crónicos, a concentração de fósforo é paralela à concentração de BUN, e as alterações no metabolismo do fósforo começam a surgir no início da doença. Em estadios precoces da IRC, existe uma regulação na concentração de fósforo pelo mecanismo compensatório de diminuição de absorção de fósforo nos túbulos renais e um aumento consequente na excreção de fósforo na urina. Esta adaptação ocorre devido ao aumento dos níveis de PTH. No entanto, quando a filtração glomerular se encontra abaixo dos 20%, este mecanismo compensatório deixa de existir, levando ao desenvolvimento da hiperfosfatémia (Kidder & Chew, 2009; Polzin, 2010). Ao mesmo tempo, ocorre uma redução na concentração da forma activa de vitamina D que diminui a absorção intestinal de cálcio que, em conjunto com a reabsorção tubular de cálcio prejudicada, diminui as concentrações plasmáticas de cálcio ionizado. As concentrações reduzidas de cálcio e vitamina D3 estimulam então a produção e libertação da PTH. O aumento desta hormona facilita a excreção renal de fósforo e eleva as concentrações séricas de cálcio devido ao

aumento da reabsorção renal de cálcio e da absorção de cálcio nos ossos e do trato gastrointestinal (Couto & Nelson, 1998).

As consequências da retenção de fósforo e hiperfosfatemia são progressão da IRC, hiperparatiroidismo secundário e osteodistrofia secundária a doença renal. Só por si, a hiperfosfatemia não é capaz de causar sinais clínicos. A concentração elevada de fósforo plasmático está diretamente relacionada com o aumento de mortalidade em humanos, gatos e cães com IRC (Polzin, 2011). Estas alterações levam a consequências graves como neuropatias, supressão da medula óssea e mineralização dos tecidos moles. Esta mineralização ocorre maioritariamente nos tecidos que se encontram lesados. Se ocorrer nos rins, a função renal pode ter um declínio progressivo. Se o produto das concentrações séricas de cálcio e fósforo ( $\text{Ca} \times \text{PO}_4$ ) for acima dos 50 a 70, o animal corre risco de calcificação distrófica com mineralização dos tecidos moles (Couto & Nelson, 1998). Dá-se a este processo o nome de calcificação metastática, mais comum em órgãos secretores de protões, como os rins e o estômago, que juntamente com a secreção de bicarbonato, resulta no aumento do pH promovendo a precipitação do cálcio hidrogénio fosfato. O miocárdio, os pulmões e o fígado também aparecem mineralizados em animais com IRC (Polzin, 2011).

Relativamente a osteodistrofia, os cães mais jovens tem maior probabilidade de apresentarem sinais clínicos relativos a esta alteração, primariamente nos ossos do crânio. Resultam em deformações do crânio e da mandíbula, associadas a dor. Cães que desenvolvem tecido fibroso na mandíbula apresentam um sinal clínico chamado “mandíbula de borracha”. No entanto, a maioria dos animais adultos não vivem tempo suficiente ou não tem a PTH elevada o suficiente para desenvolverem os sinais clínicos associados a osteodistrofia, apesar das lesões poderem ser observadas nos cortes histológicos de cães e gatos com IRC (Polzin, 2011).

## **2.2 Hiperparatiroidismo renal secundário**

O hiperparatiroidismo renal secundário desenvolve-se precocemente na IRC e por isso pode estar presente em muitos cães e gatos no momento do diagnóstico inicial da doença. Em gatos com IRC, a prevalência do hiperparatiroidismo reportada é de 84%. Pode estar presente em pacientes com valores de cálcio e fósforo normais. Em geral, a PTH acompanha o aumento da creatinina plasmática (Polzin, 2011).

O hiperparatiroidismo na IRC tem uma origem multifatorial. Estudos recentes sugerem que o factor de crescimento dos fibroblastos 23 (FGF-23) está envolvido nesta

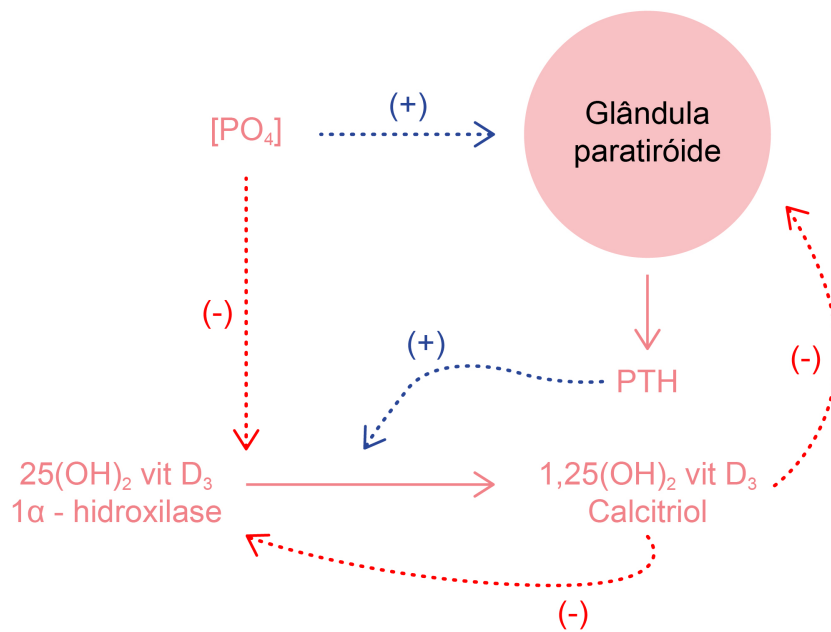
origem. A retenção de fósforo ocorre à medida que a TFG diminui no início da IRC e está intimamente relacionado com o aparecimento do hiperparatiroidismo renal secundário. O FGF-23 atenua a retenção de fósforo no início da doença, inibindo também a atividade da enzima 1 $\alpha$ -hidroxilase renal, que contribui para a diminuição dos níveis de calcitriol. Esta diminuição é uma das primeiras mudanças que ocorre no desenvolvimento do hiperparatiroidismo renal secundário (Polzin, 2011).

A redução na concentração da forma ativa de vitamina D diminui a absorção intestinal de cálcio que, em conjunto com a reabsorção tubular de cálcio prejudicada, leva à diminuição das concentrações plasmáticas de cálcio ionizado. As concentrações reduzidas de cálcio e vitamina D3 estimulam a produção e libertação da PTH. O aumento na concentração da PTH facilita assim a excreção renal de fósforo, elevando as concentrações séricas de cálcio devido ao aumento da sua reabsorção renal, da sua absorção de nos ossos e no trato gastrointestinal. Estas alterações levam a um hiperparatiroidismo secundário que apresenta consequências graves como osteodistrofia, neuropatia, supressão da medula óssea e mineralização dos tecidos moles (Couto & Nelson, 1998).

Consequências clínicas gerais do hipertiroidismo renal secundário incluem letargia, fraqueza, anorexia e um aumento da incidência de infeções devido a diminuição da imunidade do doente (Polzin, 2010).

O hiperparatiroidismo renal secundário pode estar associado a um aumento das glândulas paratiroides. É importante ter em conta este achado clínico no exame físico dos felinos, uma vez que estes podem apresentar um nódulo tiroideo, palpável, na zona cervical (Polzin, 2010).

Em pacientes renais crónicos mais avançados, a presença de toxinas urémicas previnem a inibição da proliferação celular da paratiróide induzida pelo calcitriol. Nesta altura, há apenas relação entre a concentração sérica de cálcio e a actividade da PTH. A absorção intestinal de cálcio prejudicada pelos baixos níveis séricos de calcitriol, desempenham um papel importante no hiperparatiroidismo dos pacientes com IRC avançada. Em gatos, é comum haver a redução nos valores de cálcio ionizado, ocorrendo hipocalcémia em 50% dos gatos que se encontram em estadio final da doença (Polzin, 2011).



- (+) Retenção de fosfato aumenta com a secreção da PTH
- (-) Retenção de fosfato inibe a acção da 1 $\alpha$  - hidroxilase renal para a conversão do metabolito da vitamina D<sub>3</sub> activa
- (-) Calcitriol é um inibidor da síntese da PTH
- (-) Calcitriol inibe 1 $\alpha$  - hidroxilase
- (+) PTH aumenta a actividade da 1 $\alpha$  - hidroxilase

Figura 5- Fisiologia do hiperparatoroidismo renal secundário (adaptado de Kidder & Chew, 2009)

### **3. OBJETIVOS**

**Tema:** Estadiamento da Insuficiência Renal Crónica em 100 Felinos, na região de Lisboa.

**Questão de investigação:** Qual a distribuição dos estadiamentos clínicos, baseado na escala IRIS, de Insuficiência Renal Crónica (IRC) em felídeos?

#### **Objetivo geral**

- a) Determinar a distribuição das frequência de ocorrência de casos de IRC nos diferentes níveis de estadiamento;

#### **Objetivos específicos**

- a) Determinar quais os sinais clínicos mais comuns na amostra;
- b) Caracterizar os parâmetros bioquímicos e clínicos de acordo com o estadiamento e substadiamento;
- c) Caracterizar os diversos estadiamentos de acordo com as características individuais (sexo, raça, idade);
- d) Determinar se os parâmetros bioquímicos têm relação com o estadiamento.

## **II. MATERIAL E MÉTODOS**

### **1. Caracterização da amostra**

O presente estudo foi realizado durante o estágio curricular realizado no Hospital Veterinário do Restelo (HVR). O estudo de série de casos retrospectivo, contemplou uma amostra de 100 gatos com Insuficiência Renal Crónica (IRC) apresentados à consulta ou internados no período compreendido entre Abril de 2011 e Maio de 2012. Como não foi possível acompanhar pessoalmente todos os casos, os seus dados foram recolhidos através de pesquisa das fichas clínicas dos animais que se apresentaram à consulta no HVR e que se encontram armazenados num sistema de gestão de base de dados para clínicas veterinárias. Esta base de dados contém toda a informação relativa aos pacientes do HVR e inclui historiais e fichas de consulta, resultados dos exames complementares de diagnóstico realizados, interna e externamente e tratamentos. Através de uma análise exaustiva das fichas clínicas e dos exames complementares de diagnóstico, pretendeu-se recolher todas as informações consideradas relevantes para este estudo, com o objetivo de selecionar os animais. Por cada animal estudado foram registados a raça, o sexo, a idade, a data de diagnóstico da doença, a densidade urinária. Quando realizados, o teste de ratio proteína:creatinina urinário (UPC ratio), medição da pressão arterial sistólica (PAS), e determinação dos valores de fósforo sérico foram também registados. Os valores recolhidos foram obtidos na intervenção de reavaliação imediatamente anterior.

### **2. Critérios de seleção dos casos**

Os gatos que apresentavam IRC foram selecionados com base na sua história clínica progressiva, exame físico, análises bioquímicas e urianálise. Todos os animais incluídos no estudo encontravam-se diagnosticados com IRC, apresentavam uma creatinina plasmática superior a 1,4 mg/dL, e uma densidade urinária entre 1,008 e 1,030 g/cm<sup>3</sup>, clinicamente designadas como 1008 e 1030.

### 3. Colheita e processamento de amostras

#### 3.1 Recolha de sangue

As amostras sanguíneas colhidas para a determinação dos compostos azotados sanguíneos (designados convencionalmente por ureia – BUN), creatinina e fósforo, foram obtidas por venopunção na veia jugular, cefálica ou femoral para tubos estéreis com Heparina Lítio no caso das bioquímicas e tubos com EDTA para a realização do hematócrito. Após acondicionamento nos recipientes referidos, as análises bioquímicas foram processadas internamente no HVR num curto espaço de tempo após colheita, com base em equipamento de análise por metodologia de química seca (SPOTCHEM EZ® – A. Menarini Diagnostics). Sendo que para o aparelho em questão, os valores de referência utilizados para os parâmetros bioquímicos são apresentados na tabela seguinte (Tabela 8).

**Tabela 8- Valores de referência utilizados para os parâmetros bioquímicos**

Bioquímica	Valores de referência (mg/dl)
Creatinina	0,9-1,9
Fósforo	2,4-7
Ureia	13-33

A determinação do hematócrito (HTC) foi igualmente processada no Laboratório interno do HVR, através da máquina LaserCyte Hematology Analyser IDEXX® (tabela 9).

**Tabela 9- Valor de referencia utilizado na máquina LaserCyte Hematology Analyser IDEXX®**

Descrição	Valores de referência (%)
HTC	30,0-45,0

#### 3.2 Recolha de urina

As amostras de urina com vista à determinação da densidade urinária e rácio UPC foram recolhidas, em todos os animais, através do método de cistocentese ecoguiada. A cistocente foi realizada utilizando uma agulha hipodérmica de 20 Gauge (20G), acoplada a uma seringa, para o interior da qual a urina era aspirada diretamente, sendo posteriormente

transferida para tubo estéril. A densidade urinária foi determinada sistematicamente através de um refratómetro clínico. Relativamente à determinação do rácio UPC urinário, a amostra foi submetida a refrigeração a uma temperatura de 4-5°C, sendo enviada posteriormente para um de três laboratórios externos com os quais existe protocolo de trabalho, citando-se, *Laboratório de Sanidade Animal e Segurança Alimentar*, *Laboratório de Análises Clínicas Dr. Joaquim Chaves*, ou para o *Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias*. Salienta-se que os valores de referência para o rácio UPC diferem ligeiramente entre os mesmos, seguindo na tabela em anexo (tabela 10) os utilizados respectivamente em cada um destes.

**Tabela 10- Valores de referência de UPC ratio nos diferentes laboratórios**

<b>Laboratório</b>	<b>Valores de referência para ratio UPC</b>
Laboratório de Análises Clínicas Dr. Joaquim Chaves	< 0,50 mg/dl
Laboratório de Sanidade Animal e Segurança Alimentar	0-0,33 mg/dl
Laboratório da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias	< 0,4 mg/dl

**Tabela 11- Valores de DU**

<b>Normal (adequada)</b>	<b>Hipostenúrica</b>	<b>Hiperstenúrica (não descarta função tubular adequada)</b>	<b>Isostenúrica</b>
≥1035	≤1007	1013-1034	1008-1012

Apenas 15% da amostra foi substadiada de acordo com o ratio UPC, sendo este aspeto importante para um substadiamento com valorização incidente a proteinúria. Os valores de referência adotados no âmbito desta dissertação, para o estadiamento dos pacientes, foram baseados nos valores de referência do IRIS – International Renal Interest Society.

### 3.3 Medição de Pressão Arterial

A pressão arterial foi determinada a nível da base da cauda do animal ou em alternativa, num dos membros anteriores, com recurso a medidor oscilométrico digital (PET MAP Ramsey Medical inc.). As cuf's utilizados eram escolhidos de acordo com o diâmetro do local onde as pressões eram medidas. O posicionamento protocolar correspondeu a decúbito lateral ou esternal, e a determinação ocorreu num ambiente calmo, repetindo-se a determinação por 4 medições repetidas, com vista à obtenção de uma média no final do processo. É necessário ter em conta que, apesar de a medição da PAS ter sido realizada sempre com o mesmo aparelho, os valores são influenciados pela experiência dos operadores, pelo temperamento do animal, e pelo meio ambiente envolvente (Henik *et al.*, 2005).

Os valores de referência para estadiamento dos pacientes foram baseados nos valores de referência do IRIS, apresentado anteriormente na introdução.

## 4. Análise de dados

Os programas utilizados para a apresentação de resultados e análise estatística compreenderam o programa de folha de cálculo *Microsoft Excel (Office for Mac 2011)*, e o programa de análise estatística *SPSS Statistics 16.0*.

A análise da distribuição das características individuais (sexo, raça e classe etária) nos estadiamentos, foi efetuada com base no uso do teste de Chi-quadrado, assim como para a análise da distribuição dos valores de fósforo e BUN nos estadiamentos de doença.

Com respeito à comparação dos valores numéricos de fósforo e BUN entre o estadiamento II, III e IV, preconizou-se o teste de Kruskal-Wallis, uma vez que a alternativa paramétrica ANOVA não pode ser executada, visto que os resultados não apresentaram uma distribuição normal.

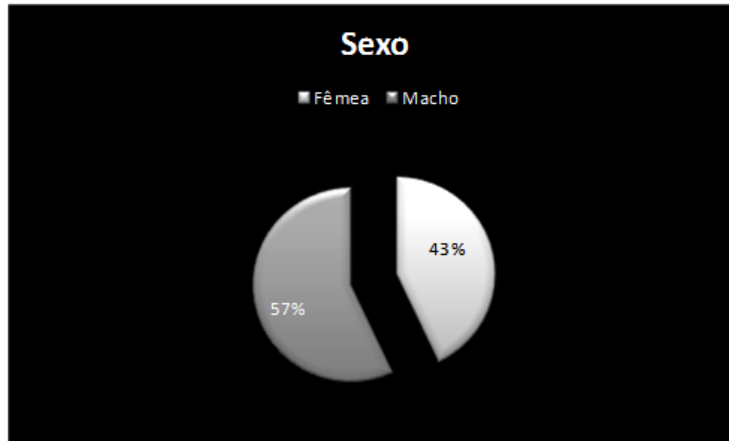
Uma vez que os valores de hematócrito compreenderam uma distribuição normal, optou-se por avaliar se existem diferenças no seu valor médio entre as três classes, através do teste ANOVA. Adicionalmente foram efetuadas análises POST-HOCS para tentar perceber qual ou quais os estadiamentos responsáveis pelas diferenças encontradas.

### III. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

#### Sexo dos animais da amostra

No que se refere à distribuição da amostra por sexo, no total de 100 gatos estudados, 57 eram machos (57% do total) e 43 eram fêmeas (43% do total).

Gráfico 1- Distribuição dos animais por sexo



#### Idade dos animais da amostra

A idade mínima dos indivíduos da amostra foi de 2 anos e a idade máxima registada situou-se nos 20 anos. A média de idades foi de 11 anos e 6 meses.

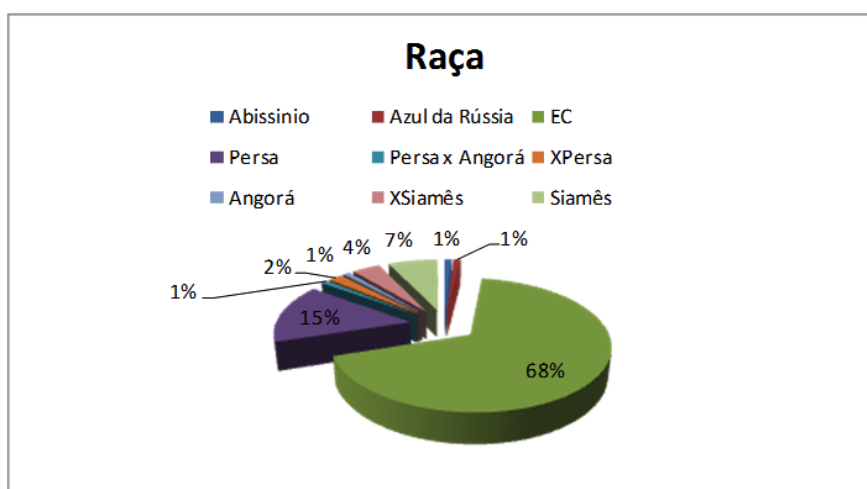
Gráfico 2- Distribuição da amostra por idades.



## Raça dos animais da amostra

Dos animais presentes no estudo, 68 foram registados como raça indeterminada (68%), 15 representando a raça Persa (15%), 7 Siameses (7%), 4 cruzamentos apurados de raça Siamesa (4%), 2 cruzamentos apurados de raça Persa (2%), 1 indivíduo resultante de cruzamento entre raças Persa e Angorá (1%), 1 indivíduo representando a raça Azul da Rússia (1%), 1 Abissínio (1%), e por fim 1 indivíduo representando a raça Angorá (1%).

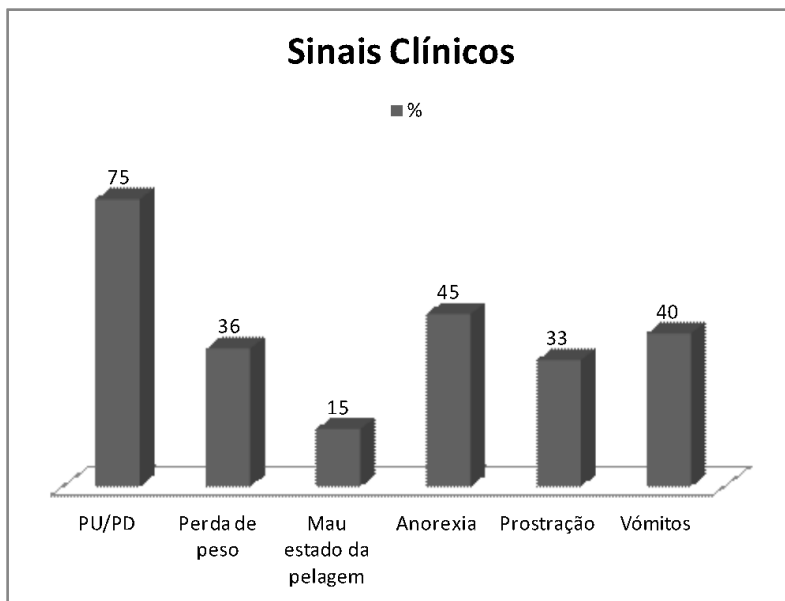
**Gráfico 3- Distribuição da amostra por raça.**



## Determinação dos sinais clínicos mais comuns na população

Durante as consultas ou durante o internamento dos animais foi elaborada a anamnese e o exame físico sendo os resultados registados na ficha clínica do paciente. Com base nesses dados constatou-se que os sinais clínicos mais observados na amostra em estudo foram Poliúria e Polidipsia (PU/PD) (75%), seguida de anorexia (45%) e vômitos (40%). Sinais clínicos não específicos como mau estado da pelagem, foram apenas registados numa fração inferior dos indivíduos da população (15%).

Gráfico 4- Distribuição dos sinais clínicos pela amostra



**Caraterização dos parâmetros clínicos e bioquímicos de acordo com o estadiamento e substadiamento**

Tabela 12- Média, mínimo, máximo, desvio padrão e IC95% dos parâmetros avaliados

Parâmetro	Média	Mínimo	Máximo	Desvio padrão	IC95%
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	3,34	1,6	10,90	1,94	[2,96-3,73]
<b>Fósforo (mg/dl)</b>	7,17	2,70	20	5,90	[5,99-8,34]
<b>BUN (mg/dl)</b>	53	16,0	200	42,42	[44,58-61,41]
<b>HTC (%)</b>	31,07	9,0	54	8,82	[29,31-32,82]

No que diz respeito a creatinina, verificou-se que a sua média no estadio II é de 2,17 mg/dl (IC95% [2,08-2,25]), no estadio III de 3,65 mg/dl (IC95% [3,24-3,88]), e no estadio IV de 7,6 mg/dl (IC95% [6,21-9,08]).

Uma vez que os valores de creatinina nos 3 estadios não seguiam uma distribuição normal, efetuou-se o teste de Kruskal-Wallis. Este teste comprovou que existiam, de acordo com o esperado, diferenças estatisticamente significativas (p-value < 0,001).

Todos os animais da amostra, como seria expectável apresentavam um valor de creatinina aumentado.

Após a determinação do parâmetro bioquímico fósforo verificou-se que a média deste parâmetro obtida no estadio II foi de 4,20 mg/dl (IC 95% [3,74-4,67]), de 9,16 mg/dl no estadio III (IC95% [6,91-11,52]) e de 14,15 mg/dl no estadio IV (IC95% [10,39-18,50]).

Dos animais estudados, 73% apresentava valores de fósforo normais, entre 2,4-7 mg/dl, e 27% apresentavam hiperfosfatémia, apresentando valores superiores a 7 mg/dl.

Relativamente à ureia sérica, da amostra em estudo, 41% dos animais tinham valores de BUN dentro dos valores de referência, enquanto que os restantes 53% apresentavam valores de BUN elevados.

A maioria dos animais estudados, 55%, apresentava valores de hematócrito dentro dos valores de referência, enquanto que 39% apresentavam um valor inferior, restando ainda 6% da amostra populacional com valores acima dos normais.

Com respeito à densidade urinária, após a determinação nas amostras, verificou-se que a maioria dos animais estudados (79% da amostra) apresentava uma densidade urinaria entre 1013 e 1034, ou seja ainda dentro de um intervalo de hiperstenúria, mas não indicativa de função tubular adequada, e os restantes (21%) apresentavam uma urina isostenúrica, em que os valores se encontravam entre 1008-1012.

## **Estadiamento da lesão renal**

O estadiamento da lesão renal realizado na amostra em estudo teve como base o valor da concentração plasmática de creatinina, utilizando os valores propostos pela IRIS.

Utilizando esses valores como referência, verifica-se que 53% dos animais da amostra se encontram em estadio II (animais com azotemia renal ligeira), 35% em estadio III (animais com azotemia renal moderada) e 12% da amostra em estadio IV (animais com azotemia renal severa).

Os valores de creatinina não diferem significativamente entre machos e fêmeas.

## **Substadiamento da lesão renal**

O substadiamento da lesão renal, segundo IRIS, é feito de acordo com a proteinúria (valores de UPC ratio) e pressão sanguínea dos animais em estudo.

### **Substadiamento com base na proteinúria**

Na avaliação do parâmetro bioquímico rácio UPC verificou-se que apenas 15% dos pacientes foram submetidos a um substadiamento relativo a proteinúria. A média encontrada foi de 0,80 (IC95% [0,28-1,32]), com desvio padrão de 0,93. O valor mínimo de ratio UPC determinado nas amostras foi de 0,02 e o valor máximo de 2,60.

Dos 15% de pacientes que foram avaliados relativamente ao substadiamento da proteinúria segundo IRIS, 46,67% apresentavam-se proteinúricos e 53,33% não proteinúricos.

Verificou-se que a média do ratio UPC no estadio II é de 0,55 (IC95% [0,08-1,18]) e no estadio III é de 1,17 (IC95% [0,14-2,20]).

### **Substadiamento com base no valor da pressão sanguínea**

A medição da PAS foi realizada em 33% da amostra em estudo. Os valores foram anotados e posteriormente utilizados para o substadiamento da IRC, com base nos valores propostos pela IRIS.

Após a recolha de dados clínicos do parâmetro de PAS verificou-se que apenas 33% dos pacientes foram submetidos a este exame. A média para a PAS diastólica foi de 103 mmHg (IC95% [95,58-110,57]), com desvio padrão 19,72 mmHg. A média para a PAS sistólica foi de 169 mmHg (IC95% [161,15-177,70]), com desvio padrão de 23,34 mmHg. O valor de PAS mínimo obtido foi de 60 mmHg e o valor máximo foi de 210 mmHg. Tal como pode ser observado no gráfico 9, dos 33% da amostra que incluía informação acerca dos valores de PAS, 9,09% dos animais apresentavam um risco mínimo, 9,09% apresentavam um risco baixo, 39,39% apresentavam um risco moderado e 42,42% apresentavam um risco elevado.

### **Caracterização dos diversos estadiamentos de acordo com as características individuais**

Para análise da distribuição das características individuais (sexo, raça e classe etária) nos estadiamentos, preconiza-se o teste de Chi-quadrado. Relativamente à raça, este teste sugere que não existe relação entre esta característica e o estadiamento (p-value=0,058).

No que diz respeito à distribuição da classe etária nos estadiamentos, o teste sugere que, tal como acontece na raça, não existe relação entre o estadiamento e a classe etária dos animais (p-value=0,114), acontecendo o mesmo em relação ao sexo, onde também não existe relação entre o estadiamento e o sexo (p-value=0,0753).

### **Determinação da relação entre os parâmetros bioquímicos e a duração da doença com o estadiamento**

Para análise da distribuição dos valores de fósforo nos estadiamentos, preconiza-se o teste de Chi-quadrado. Este teste sugere que existe relação entre o estadiamento e os valores de fósforo serem normais ou hiperfosfatémia (p-value<0,001), visto que os valores de fósforo aumentam de acordo com o estadiamento.

Adicionalmente comparamos os valores numéricos de fósforo entre o estadiamento II, III e IV, pelo teste de Kruskal-Wallis, uma vez que a alternativa paramétrica ANOVA não pode ser executada por incumprimento de pressupostos. O teste de Kruskal-Wallis sugere que existem diferenças estatisticamente significativas entre os valores de fósforo e as três

classes de estadiamento (p-value < 0,001) de acordo com o teste de Chi-quadrado efectuado. À semelhança do que sucede com o fósforo a BUN também apresenta diferenças estatisticamente significativas entre os estadiamentos (p-value < 0,001), aumentando estes dois parâmetros ao longo dos estadiamentos.

Uma vez que os valores de hematócrito seguem uma distribuição normal, optou-se por avaliar se existem diferenças no seu valor médio entre as três classes, através do teste ANOVA, sendo que este teste sugere existirem diferenças entre as médias do hematócrito nos 3 estadiamentos (p-value < 0,001). Adicionalmente efectuaram-se as análises POST-HOCS para tentar perceber qual ou quais os estadiamentos responsáveis pelas diferenças encontradas. O *post-hoc* de Bonferroni sugere que o estadiamento IV apresenta diferenças estatisticamente significativas quer para o estadiamento III como para o II (p-value<0,001), verificando-se que no estadiamento IV existem a maioria dos animais com valores de hematócrito abaixo do normal.

## IV. DISCUSSÃO DE RESULTADOS

Ao realizar a análise dos resultados obtidos no presente estudo, há que ponderar que existem algumas lacunas no desenho do mesmo e que devem ser consideradas quando é realizada a interpretação dos resultados. Todos os animais inseridos no estudo deveriam conter a mesma informação, no entanto isso não foi possível.

Idealmente deveria ter sido elaborado um protocolo de abordagem inicial idêntica a todos os pacientes, de forma a uniformizar os resultados obtidos e com o objetivo também de aumentar a fiabilidade na comparação entre os casos.

De acordo com Meyer (2004), a IRC pode ocorrer indiferentemente nos cães e gatos, de qualquer sexo, raça e idade. No entanto, este refere que os animais de idade avançada são mais afetados. A presente dissertação permitiu concluir de resultados idênticos. A idade mínima dos indivíduos da amostra foi de 2 anos e a idade máxima registada situou-se nos 20 anos. A média de idades foi de 11 anos e 6 meses, confirmando também que os animais de idade avançada são então mais afetados do que os animais mais jovens. Relativamente à raça, 68 foram registados como raça indeterminada (68%), 15 representando a raça Persa (15%), 7 Siameses (7%), 4 cruzamentos apurados de raça Siamesa (4%), 2 cruzamentos apurados de raça Persa (2%), 1 indivíduo resultante de cruzamento entre raças Persa e Angorá (1%), 1 indivíduo representando a raça Azul da Rússia (1%), 1 Abissínio (1%) e, por fim, 1 indivíduo representando a de raça Angorá (1%). Dos animais em estudo, 57 eram machos e 43 fêmeas. Através da análise estatística podemos confirmar que não existe nenhuma relação entre as características individuais (sexo, raça, classe etária) e o estadiamento da doença, tal como se encontra descrito na bibliografia.

Na apresentação clínica da doença, os sinais clínicos observados nos pacientes são variáveis, mas todos eles vão de acordo com a bibliografia atual e referenciada anteriormente na introdução do trabalho. Dos 100 animais em estudo, 75 deles apresentavam poliúria e polidipsia (PU/PD) (75%), 45 tinham diminuição do apetite (45%), 40 apresentavam-se com vômitos (40%), 36 apresentavam-se à consulta com perda de peso (36%), 33 com prostração (33%) e o sinal clínico menos comum foi o mau estado da pelagem, que estava presente em 15 gatos (15%). Estes valores apresentam-se ligeiramente superiores àquilo que é obtido por *Elliot & Barber* (1998), que num estudo de 80 gatos com IRC, 70% apresentava polidipsia, 31% poliúria, 33% diminuição do apetite e 22% vômitos.

No que diz respeito às análises bioquímicas realizadas, os parâmetros avaliados foram creatinina, fósforo, ureia sérica e hematócrito. Como era de esperar, todos os animais em estudo apresentavam uma concentração plasmática de creatinina acima dos valores normais, uma vez que se tratavam de insuficientes renais crónicos e, segundo a revisão bibliográfica, existe uma diminuição na taxa de filtração glomerular (TFG) sendo este o principal fator que altera a concentração plasmática de creatinina. Cada vez que a TFG diminui para metade, a creatinina aumenta para o dobro (Couto & Nelson, 1998; Lees, 2006; DiBartola, 2010; Polzin, 2011). Apesar de existirem causas não renais que causem aumento ou diminuição na concentração da ureia plasmática (Couto & Nelson, 1998; Heiene & Lefebvre, 2007; DiBartola, 2010), este parâmetro bioquímico é medido na maioria das vezes numa abordagem clínica de um doente renal. No estudo realizado, 53% dos pacientes renais apresentavam um aumento na concentração de ureia sérica.

Com respeito ao hematócrito, 39% dos indivíduos apresentavam valores que cursavam com anemia, 55% encontravam-se dentro de valores de referência de normalidade, e 6% um hematócrito aumentado. Segundo *Myott & Langston (2011)* a eritropoietina é um dos factores relevantes na substituição de eritrócitos semescentes e a sua produção pode estar diminuída em doentes com IRC.

Segundo *Polzin (2011)*, os rins possuem um papel importante no metabolismo do fósforo, e são a primeira via de excreção do mesmo. A sua filtração ocorre nos glomérulos e é reabsorvido nos túbulos renais. *Kidder & Chew (2009)* e *Polzin (2010)* afirmam também que a hiperfosfatémia é um achado laboratorial encontrado comumente em pacientes com IRC, sendo esta a causa mais comum de hiperfosfatemia em cães e gatos. No presente estudo, 27% dos pacientes apresentavam hiperfosfatémia, em concordância a bibliografia.

A creatinina sérica plasmática nunca deve ser interpretada sem a realização de uma urianálise, com especial enfoque à densidade urinária (Polzin, 2009). Todos os animais presentes no estudo foram submetidos a uma urianálise. Dos 100 animais, 79% da amostra apresentava uma densidade urinária entre 1013 e 1034, uma urina concentrada mas não o suficiente para indicar uma função tubular adequada e os restantes 21% apresentavam uma urina isostenúrica, em que os valores se encontravam entre 1008-1012. Estes valores vão de encontro ao esperado, uma vez que todos os animais incluídos na amostra sofrem de IRC.

Segundo a *International Renal Interest Society (IRIS, 2007)* o estadiamento da insuficiência renal crónica (IRC) é feito após o diagnóstico da doença, com o objectivo de facilitar o tratamento e a monitorização apropriada dos pacientes. Inicialmente o

estadiamento é baseado na determinação, em jejum, da creatinina plasmática, avaliada pelo menos duas vezes num mesmo paciente estável. No presente estudo, os valores de creatinina sérica foram obtidos na última visita ao hospital do animal, sem se saber se estes se encontravam ou não em jejum, podendo este fato influenciar os valores de creatinina sérica plasmática obtidos.

Usando os intervalos propostos pela IRIS, verificou-se que 53% dos animais da amostra se encontram em estadio II (animais com azotémia renal ligeira), 35% em estadio III (animais com azotémia renal moderada) e 12% da amostra em estadio IV (animais com azotémia renal severa). O fato de não ter sido registado nenhum paciente em estadio I poderá dever-se, provavelmente, ao fato de os animais só se apresentarem a consulta quando começaram a apresentar alguns sinais clínicos, assim como à seleção de indivíduos doentes para inclusão no estudo. Nesse momento, quando submetidos a análises bioquímicas, o valor de creatinina já é, na grande maioria das vezes, superior a 1,4 mg/dl. No estadio I, os valores são normalmente achados laboratoriais nas análises bioquímicas de rotina, não tendo isso acontecido com nenhum dos animais incluídos no presente estudo.

O subestadiamento baseado na medição do ratio proteína:creatinina na urina (rácio UPC) tem como principal objetivo identificar a proteinúria renal, excluindo causas pós-renais e pré-renais (IRIS, 2007). Ao contrário do que é proposto pela IRIS (2007), nem todos os doentes do presente estudo foram submetidos a este exame laboratorial. Segundo *Beatrice* (2010) a determinação do rácio UPC é ainda limitada na prática clínica devido à dificuldade de obtenção de amostras de urina apropriadas, particularmente porque nem todos os profissionais colhem a urina pelo mesmo método, nomeadamente pelo mais válido que é considerado para a cistocentese. Esta técnica, por ser ainda minimamente invasiva, possui algumas desvantagens, o que acarreta não ser bem tolerada por parte de alguns proprietários, impedindo assim a recolha por esta via. Com a realização do presente estudo podemos verificar que os resultados obtidos vão de acordo com aquilo que se encontra descrito na bibliografia. Dos 100 animais em estudo, apenas 15% foram submetidos a uma determinação do ratio UPC. Outra das hipóteses para se realizarem poucos UPC ratios é o fato de ainda não ser um exame requisitado rotineiramente por parte dos clínicos. Com base em limitações de ordem económica, os clínicos acabam por realizar outros exames que julgam ser, no seu ponto de vista, mais relevantes para o estudo e diagnóstico da doença.

Segundo *Couto & Nelson* (1998), para se obter a classificação de forma correta devem descartar-se a hemorragia e/ou a inflamação do trato urinário como causa da proteinúria. Esta informação pode ser baseada na anamnese, no exame físico e nas alterações do sedimento urinário. No presente estudo a presença de inflamação ou

hemorragia do trato urinário foram descartadas antes da urina ser enviada para a realização do ratio. Dos 15% de pacientes que foram avaliados relativamente ao substadiamento da proteinúria segundo IRIS (2007), 46,67% apresentavam-se proteinúricos e 53,33% não proteinúricos. Os animais proteinúricos encontravam-se no estadio II e III. No entanto, o nível de proteinúria não está relacionado com o estadiamento da doença, podendo ocorrer em qualquer estadio, tal como citado já anteriormente na parte introdutória da dissertação.

A pressão sanguínea é outra das avaliações clínicas utilizadas para subestadiar os doentes com IRC. Este subestadiamento tem como objetivo prever o risco de falha orgânica devido à hipertensão (IRIS, 2007). Segundo *Polzin* (2009), o diagnóstico da “hipertensão” é feito com base na medição da pressão arterial sistémica (PAS) durante pelo menos 3 visitas consecutivas ao hospital, exceto se a pressão for acima de 200 mmHg e/ou o animal apresentar sinais clínicos de falha orgânica, o diagnóstico é rápido. No presente estudo, apenas 33% dos animais foram submetidos a uma medição de PAS durante 3 visitas consecutivas ao hospital. Dos 33% da amostra que possui valores de PAS, 9,09% dos animais apresentavam um risco mínimo, 9,09% apresentavam um risco baixo, 39,39% apresentavam um risco moderado e 42,42% apresentavam um risco elevado. A percentagem mais elevada no risco elevado pode ir de acordo com a afirmação de *Polzin* (2009), que nos diz que a IRC é uma das causas mais comuns de hipertensão no cão e no gato, daí 42,42% apresentar um risco elevado de falha orgânica. Os animais que apresentavam um risco elevado, encontravam-se distribuídos entre os estadios II, III e IV. A hipertensão arterial sistémica pode ocorrer em qualquer estadio da doença renal crónica (Waki, Martorelli, Mosko, & Kogika, 2010).

Outro dos objectivos deste estudo foi verificar se existia relação entre os parâmetros bioquímicos, fósforo, BUN e HTC, e a duração da doença com o estadiamento. Relativamente ao fósforo e BUN, a análise estatística dos nossos dados sugere que existem diferenças estatisticamente significativas entre os valores de fósforo e as três classes de estadiamento, uma vez que este aumenta à medida que o estadiamento aumenta, acontecendo o mesmo com a ureia sérica. Estes resultados vão corroborar a bibliografia descrita na introdução, visto que, segundo os autores *Kidder & Chew* (2009) e *Polzin* (2009) é comum a concentração de fósforo ser paralela à concentração de BUN. Estes autores explicam ainda o fato de o fósforo e o BUN virem a aumentar ao longo dos estadiamentos. Em estadios precoces da IRC, existe uma regulação na concentração de fósforo pelo mecanismo compensatório de diminuição de absorção de fósforo nos túbulos renais e um aumento consequente na excreção de fósforo na urina. Esta adaptação ocorre devido ao

aumento dos níveis de PTH. No entanto, quando a filtração glomerular se encontra abaixo dos 20%, este mecanismo compensatório deixa de existir, levando ao desenvolvimento da hiperfosfatemia (Kidder & Chew, 2009; Polzin, Chronic Kidney Disease, 2010).

No que diz respeito ao parâmetro do hematócrito, os nossos resultados sugerem que existem diferenças entre as médias do hematócrito nos 3 estadiamentos. O estadiamento IV apresenta uma média mais baixa do que o estadiamento II e III, não havendo entre estes dois uma diferença significativa. Estes resultados podem dever-se ao fato de num estadio mais terminal o rim se encontra mais afetado e, conseqüentemente, a produção de eritropoetina também, aumentando assim a incidência de anemia não regenerativa neste último estadio.

## V. CONCLUSÃO

Durante a realização deste estudo foi possível identificar algumas limitações no estadiamento e substadiamento da doença, de entre as quais a não realização sistemática e protocolar de todos os exames complementares em toda a população estudada.

Os custos inerentes à avaliação clínica e laboratorial, a padronização dos exames complementares realizados e o tempo de acompanhamento dos animais em estudo, foram fatores que impediram a realização de um estudo mais detalhado, assim como estatisticamente mais significativo.

Contudo, o presente estudo permitiu, de uma forma geral, caracterizar a população de felinos afetada por esta doença e, de igual forma, permitiu o estadiamento e substadiamento de acordo com as recomendações IRIS.

Concluiu-se que a IRC é uma doença que ocorre indistintamente do sexo, raça e idade. No entanto os animais com idades mais avançadas apresentam uma maior predisposição para a ocorrência da doença.

O objetivo de identificação da principal sintomatologia e alterações clínico-patológicas associados à IRC foi igualmente cumprido, com identificação de PU/PD como o sinal clínico mais frequentemente apresentado, seguido de anorexia e vômito, de acordo com as fontes bibliográficas inerentes a esta temática.

Em respeito ao principal objetivo da dissertação, centrado na distribuição da frequência de ocorrência de casos de IRC de acordo com diferentes níveis de estadiamento, foi possível inferir que a maioria dos indivíduos da população alvo se encontravam no estadio II (animais com azotémia renal ligeira), vindo esta frequência a decrescer de forma concordante com o aumento do nível de estadio.

A identificação de felinos em estadio I verificou-se ausente uma vez que na globalidade das situações os indivíduos apenas são presentes a ato de consulta uma vez manifestada sintomatologia clínica, fato este que argumenta a favor da implementação de planos de deteção precoce de doença, ou planos anuais profiláticos de verificação de saúde.

Em relação ao subestadiamento da doença, baseado na medição do ratio proteína:creatinina na urina (rácio UPC) ou na medição da pressão arterial, concluiu-se que contrariamente ao que é proposto pela IRIS, na população de estudo alguns dos indivíduos com IRC não são substadiados, ou o mesmo não é executado da forma mais correta, fato este que influencia e se repercute no tratamento dos mesmos.

Ambos os parâmetros não têm qualquer relação com o estadiamento, podendo os animais apresentarem proteinúria e/ou hipertensão arterial em qualquer estadio da doença. Particularmente no subestadiamento baseado no ratio UPC foi possível verificar que este exame é ainda muito pouco utilizado na prática clínica, apesar de estar referenciado como um dado fundamental para a classificação da proteinúria e para um diagnóstico precoce e, por isso, determinante também na terapia a instituir.

No presente trabalho verificou-se que de entre os parâmetros bioquímicos avaliados, a Ureia e o Fósforo apresentaram uma relação direta com o estadiamento da doença. O presente estudo veio corroborar a bibliografia, concluindo que a concentração destes dois parâmetros é paralela, e que aumenta ao longo dos estadiamentos da doença.

Relativamente ao hematócrito, foi possível inferir que não existem diferenças entre os estádios II e III, no entanto os animais em estadio IV apresentam consistentemente um valor de hematócrito mais baixo, podendo ser justificado devido ao fato de em estádios terminais o rim se encontrar mais lesado e, conseqüentemente, a produção de eritropoetina também.

Para que a sobrevivência e a qualidade de vida dos animais aumente, é necessário que seja realizado um diagnóstico precoce da IRC. No entanto, verificamos que a disponibilidade financeira de alguns proprietários e limitações de acessibilidade aos testes laboratoriais utilizados na prática clínica, determinam que este diagnóstico seja realizado apenas quando os animais apresentam sinais clínicos compatíveis com a doença.

## VI. Bibliografia

- Alleman, R., & Wamsley, H. (2007). Complete urinalysis. In J. Elliott, & F. G. Grauer, *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology* (2nd ed., pp. 87-117). British Small Animal Veterinary Association.
- Aughey, E., & Frye, F. L. (2001). *Comparative Veterinary Histology with Clinical Correlates*. London: Mason Publishing Ltd.
- Barsanti, J. A., Lees, G. E., Willard, M. D., & Green, R. A. (2004). Urinary Disorders. In M. D. Willard, & H. Tvedten, *Small animal clinical diagnosis by laboratory methods* (4th ed., pp. 135-165). St.Louis: Saunders.
- Barr, F., Holt, P., & Gibbs, C. (1990). Ultrasonographic measurement of normal renal parameters. *J Small Anim Pract* , 31, pp. 180-184.
- Beatrice, L., Nizi, F., Callegari, D., Paltrinieri, S., Zini, E., D'Ippolito, P., et al. (2010). Comparison of urine protein-to-creatinine ratio in urine samples collected by cystocentesis versus free catch in dogs. *JAVMA* , 1221-1224.
- Biller, D. S. (2009). Imaging of the urinary tract: what modality is my best choice? *34th World Small Animal Veterinary Congress*. São Paulo, Brasil.
- Brown, S. (2011). Physiology of the kidneys. In D. J. Polzin, & J. Bartges, *Nephrology and Urology of Small Animals* (p. 10). UK: Wiley-Blackwell.
- Brown, S., Surdyk, K., & Brown, C. (2006). Medical Management of Chronick Kidney Disease. *World Congress WSAVA/FECAVA/CSAVA*, (pp. 796-798).
- Clarkson, C. E., & Fletcher, T. F. (2011). Anatomy of the kidney and proximal ureter. In J. Bartges, & D. Polzin, *Nephrology and Urology of Small Animals* (pp. 3-10). Wiley-blackwell.
- Couto, C. G., & Nelson, R. W. (1998). *Medicina Interna de Pequenos Animais. 2ª Ed.* . Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan.
- Elices-Minguez, R. (2009). Chronic renal failure. *International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians. Proceedings of the International SCIVAC congress* , 155-156.
- Ellenport, C. R. (1986). Aparelho Urogenital. In R. Getty, *Sisson and Grossman's The Anatomy of the Domestir Animals (5 Ed.)* (pp. 1481-1485). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Elliot, A., & Lefebvre, H. (2008). Chronic Renal Disease: The Importance of Nutrition. In P. Pibot, V. Biourge, & A. Elliot, *Encyclopedia of Canine Clinical Nutrition International Veterinary Information Service*. NY: Ithaca.
- Elliot, J., & Grauer, G. F. (2007). Proteinuria. In J. Elliot, & G. F. Grauer, *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology* (2ª ed., pp. 69-78). British Small Animal Veterinary Association.

- D'Anjou, M.-A. (2008). Kidneys and Ureters. In D. Penninck, & M.-A. D'Anjou, *Atlas of Small Animal Ultrasonography* (pp. 339-364). Blackwell Publishing.
- DiBartola, S. P. (2010). Clinical approach and laboratory evaluation of renal disease. In S. Ettinger, & E. Feldman, *Textbook of Veterinary International Medicine: Diseases of the Dog and the Cat (7th Ed.)* (pp. 1755-1787). St Louis: Saunders.
- Feldman, B. F., & Synk, C. A. (2004). *Laboratory Urinalysis and Hematology of the Small Animal Practitioner*. Jackson, WY: Teton NewMedia.
- Heiene, R., & Lefebvre, H. P. (2007). Assessment of renal function. In J. Elliot, & G. F. Grauer, *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology* (2nd ed., pp. 117-125). England: British Small Animal Veterinary Association.
- Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (2004). *Histologia Básica (10ª Ed.)*. Rio de Janeiro: Guanabara.
- Jacob, F., Polzin, D. J., Osborne, C. A., Neaton, J. D., Kirk, C. A., Allen, T. A., et al. (2005). Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. *JAVMA*, 393-400.
- Kidder, A., & Chew, D. (2009). Treatment options for Hyperphosphatemia in Feline CKD - What's out there? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 913-924.
- Lulich, J., Osborne, C., & O'Brien, T, et al. (1992). Feline renal failure: questions, answers, questions. *Compend Contin Educ Pract Vet*, 14, pp. 127-153.
- Lang, F. (2000). Rim, equilíbrio hidroeletrólítico. In S. Silbernagl, & F. Lang, *Fisiopatologia, texto e atlas* (pp. 110-114). São Paulo, Brasil: Artmed.
- Lees, G. E. (2006). Advances in Progressive Renal Disease Diagnostics. *North American Veterinary Conference*. North American .
- Lees, G. E., & Bahr, A. (2011). Renal biopsy. In J. Bartges, & D. J. Polzin, *Nephrology and Urology of Small Animals* (pp. 209-214). Oxford, UK: Wiley-Blackwell .
- Nelson, R. W., Turnwald, G. H., & Willard, M. D. (2004). Endocrin, Metabolic and Lipid Disorders. In M. D. Willard, & H. Tvedten, *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods* (pp. 171-172). Saunders.
- Myott, M., & Langston, C. E. (2011). Diferenciar entre a insuficiência renal aguda e crônica. *Veterinary Medicine*, 13, pp. 63-74.
- McConnel, F., & Dennis, R. (2007). Diagnosis imaging of the urinary tract. In J. Elliot, & G. F. Grauer, *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology (2ª Edição ed., pp. 126-158)*. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Meyer, H. P. (2004). The Diagnosis and Treatment of Chronic Renal Failure in the Dog & Cat. *29th World Congress of the World Small Animal Veterinary Association. World Small Animal Veterinary Association, Greece, October 6-9.*

- Polzin, D. J. (2010). Chronic Kidney Disease. In S. J. Ettinger, & E. C. Feldman, *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat, 7th ed.* (pp. 1822-1872). St. Louis, USA: Saunders.
- Polzin, D. J. (2011). Chronic kidney disease. In J. Bartges, & D. J. Polzin, *Nephrology and Urology of small animals* (pp. 433-468). UK: Wiley-Blackwell.
- Polzin, D. J. (2009). Diagnosis & Staging of Chronic Kidney Disease. *Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Congress*. São Paulo, Brasil (a)
- Polzin, D. J. (2009). Proteinuria and hypertension in Chronic Kidney Disease. *Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Congress*. São Paulo, Brasil (b)
- Polzin, D. J. (2009). The role of renal biopsy in dogs with proteinuric kidney disease - What are we learning? *Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Congress*. São Paulo, Brasil (c)
- Syme, H., & Van Dongen, A. (2009). A Practical Approach To Chronic Kidney Disease (CKD) In Cats: Improving Diagnosis. *Proceedings of the European Veterinary Conference Voorjarsdagen*, (pp. 23-25). Amsterdam, Netherlands.
- Syme, H., Barber, P., & Markwell, P, et al. (2002). Prevalence of systolic hypertension in cats with chronic renal failure at initial evaluation. *J Am Vet Med Assoc* , 220, pp. 1799-1804.
- Senior, D. F. (2006). Alteraciones urinarias. In M. Schaer, *Medicina Clínica del perro y el gato* (pp. 409-421). Masson.
- Reece, W. O. (2006). Função Renal dos Mamíferos. In W. O. Reece, *DUKES, Fisiologia dos Animais Domésticos* (12ª Edição ed., pp. 67-96). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Widmer, W. R., Biller, D. S., & Adams, L. G. (2005 jul 1-Julho). Ultrasonography of the urinary tract in small animals. *JAVMA* , 46-54.
- Vaden, S. L., & Brown, C. A. (2007). Renal biopsy. In J. Elliott, & G. F. Grauer, *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology* (2ª Edição ed., pp. 167-177). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Verlander, J. (2009). Fisiologia Renal. In J. G. Cunningham, *Tratado de Fisiologia Veterinária* (pp. 409-442). Barcelona, Espanha: Guanabara Koogan .