

Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Dissertação

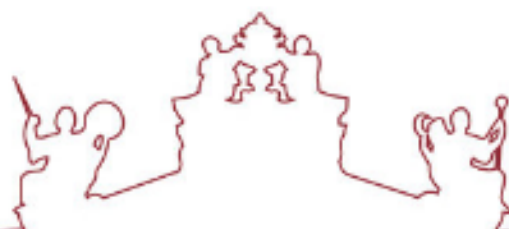
Doença renal crónica em Felídeos domésticos: Estudo retrospectivo do valor da creatinémia no primeiro episódio de internamento, como valor preditivo para o período da primeira agudização

Maria João Amaral Pereira Rodrigues

Orientador(es) | Nuno Miguel Alexandre

Ana Luísa da Fonte Oliveira

Évora 2021



Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Dissertação

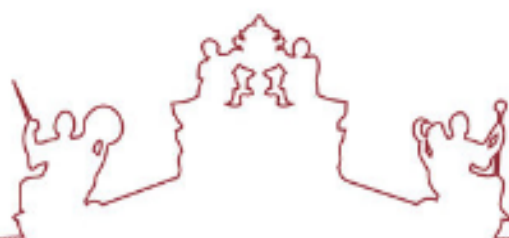
Doença renal crónica em Felídeos domésticos: Estudo retrospectivo do valor da creatinémia no primeiro episódio de internamento, como valor preditivo para o período da primeira agudização

Maria João Amaral Pereira Rodrigues

Orientador(es) | Nuno Miguel Alexandre

Ana Luísa da Fonte Oliveira

Évora 2021



A dissertação foi objeto de apreciação e discussão pública pelo seguinte júri nomeado pelo Diretor da Escola de Ciências e Tecnologia:

Presidente | Margarida Simões (Universidade de Évora)

Vogais | Nuno Miguel Alexandre (Universidade de Évora) (Orientador)
Rodolfo Oliveira Leal (Universidade Técnica de Lisboa - Faculdade de Medicina Veterinária) (Arguente)

AGRADECIMENTOS

Um Obrigada muito especial aos meus pais. Mamã, pelo amor e carinho que me dás todos os dias da minha vida. Papá, pela coragem e determinação que me transmites todos os dias da minha vida. Um Obrigada aos dois pela bagagem que me fez e faz crescer dia após dia. Palavras não chegam para os agradecimentos que vos devo. Foram e são um apoio incondicional durante todo o percurso que me tornou quem sou e me fez chegar onde cheguei.

Um Obrigada ao meu irmão, Zé Pedro, por ser o mais novo e, por isso, nunca me fazer esquecer do meu sentido de responsabilidade nem do meu talento para ser *bully*, mas principalmente por me fazer rir todos os dias.

Um Obrigada ao grupo de três, Té, Mimi e Abílio por serem a minha segunda casa, sempre.

Um Obrigada aos meus avós pelo calor dos seus abraços e pelas tardes doces de domingo.

Um Obrigada aos meus amigos. Aos amigos que me acompanham desde que nasci e aos amigos que fui fazendo nesta vida, ainda curta. Espero, com todas as forças, que continuem a ser meus. Não os posso enumerar a todos, não por ter medo de me esquecer de algum, mas por ter uma lista grande e um número contado de palavras para escrever. No entanto, sei, que cada um deles sabe que esta mensagem a eles se dirige e no que depender de mim, não será a última. Aos que conheci na muy ilustre e nobre cidade de Évora, um Obrigada. Eduardo, que vais para o inferno comigo, Bruna e o teu bom coração, Paulinha, a princesa rosinha, Raquel das partidas bonitas da vida. A todos os que me preencheram ao longo de 6 anos, o meu percurso deixava de fazer sentido se não os tivesse ao meu lado. Espero que continuem ao meu lado. Um Obrigada também aos “fixes” e a todas as histórias que vivi com cada um deles.

Um Obrigada especial à minha sempre companheira Nassar. Um parágrafo tinha que ser teu! Não há muito mais a dizer, nada que já não saibas. Um brinde a nós, mana!

Um Obrigada ao Gil, também um amigo especial, mas com quatro patas. Não vai ler isto, mas certifico-me todos os dias, que o amor destas palavras lhe é entregue.

Um Obrigada ao Centro Hospitalar Veterinário e a toda a equipa incansável, todos os médicos, enfermeiros e rececionistas. Acolheram-me durante longos meses de

trabalho, aprendi a errar para depois não falhar, fizeram-me crescer profissionalmente e pessoalmente, sempre com muita alegria e com a máxima de manter aquele ambiente familiar que tão bem os caracteriza. Um Obrigada também ao incrível grupo de zoobies estagiários, alguns que conheci graças ao CHV e aos outros que já partilhavam caminho comigo.

Do CHV e para a vida, um Obrigada à Luísa, amiga e orientadora, por esta ordem. Obrigada por todas as horas que estive sempre disponível para me ajudar e apoiar sem hesitar. Ela é especial. Afinal, a dupla “castigo” do Dr. André nunca fez tanto sentido!

Também do CHV e para o futuro, um Obrigada à Carolina e à Inês, duas pessoas muito especiais e que eu faço questão de não as deixar escapar da minha vida.

Um Obrigada à equipa Wevet, a cada um deles, por me aceitarem nos sucessivos verões e me incentivarem a continuar a gostar do que faço.

Um Obrigada ao meu mentor tio Vítor, por saber sempre as palavras a dizer.

Um Obrigada a uma das estrelas mais brilhantes do céu. O seu estetoscópio continua a acompanhar-me, juntamente com a enorme saudade que sinto.

Um Obrigada ao professor Nuno Alexandre pelas suas linhas orientadoras, pela sua disponibilidade, pelo seu tempo e pelos conselhos que foram sempre tão essenciais.

Um Obrigada à cidade do Porto por se ter tornado tão especial nesta fase da minha vida e por ter a certeza que, algures no futuro, voltará a fazer parte dela. Chica, um Obrigada a ti, por viveres o Porto comigo!

Um último Obrigada, mas não menos relevante, à Universidade de Évora, por continuar a formar excelentes profissionais, mas principalmente por incentivar o ser “humano”.

RESUMO:

A presente dissertação é composta por duas partes. A primeira parte contempla uma revisão bibliográfica sobre a doença renal crónica felina. A segunda parte corresponde a um estudo retrospectivo que surge de encontro ao tema.

O objetivo do estudo é verificar a existência de uma relação entre a creatinina sérica no momento da alta e o tempo de recidiva, comprovando a possibilidade de prever o período até uma agudização, através do valor da creatinina na alta. Adicionalmente pretende-se comprovar a existência de uma relação entre outros fatores de prognóstico e o tempo de recidiva.

Concluiu-se que não existe relação significativa ($p=0,908$) entre o valor da creatinina no momento da alta e os dias decorridos até à recidiva. O valor do hematócrito apresenta uma relação significativa ($p= 0,030$) com o tempo de recidiva, sendo que valores de hematócrito menores parecem estar associados a tempos de recidiva mais curtos.

Palavras chave: DRC, Felinos, Creatinina, Prognóstico, Recidiva

“FELINE CHRONIC DISEASE: A RETROSPECTIVE STUDY OF THE SERUM
CREATINE VALUE IN THE FIRST EPISODE OF HOSPITALIZATION, AS A
PREDICTIVE VALUE FOR RELAPSE”

ABSTRACT:

This dissertation is divided in two parts. The first part includes a literature review on feline chronic kidney disease. The second part describes a retrospective study that follows the theme.

The present study's objective is to verify the existence of a relationship between creatinine serum at the time of discharge and the time of relapse, proving the possibility of predicting the period until an exacerbation, through the value of creatinine at discharge. Additionally, it is intended to prove the existence of a relationship between other prognostic factors and the time of relapse.

It was concluded that there is no significant relationship ($p = 0.908$) between creatinine's value at the time of discharge and the days until relapse. The hematocrit's value has a significant relationship with the relapse time ($p = 0.030$), being that lower hematocrit's values seem to be associated with shorter relapse time.

Key Words: CKD, Felines, Creatinine, Prognostic, Relapse

ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS.....	IV
RESUMO:	VI
ABSTRACT:.....	VII
ÍNDICE DE FIGURAS.....	XII
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	XIII
INTRODUÇÃO:	1
PARTE I.....	3
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	3
1. ANATOMIA DO TRATO URINÁRIO.....	3
1.1. Rins e Ureteres:	3
1.1.1. Vasos renais:	5
2. FISILOGIA RENAL:	7
2.1. Filtração Glomerular:	9
2.1.1. Clearance Renal.....	11
2.1.1.1. Ureia:	11
2.1.1.2. Creatinina:	12
2.1.1.3. SDMA.....	13
2.1.1.4. Cistatina C:	13
2.1.1.5. FGF-23:.....	13
2.1.2. Reabsorção e Excreção.....	14
2.1.3. Regulação Hormonal:.....	16
2.1.4. Osmorregulação:	17
2.1.4.1. Mecanismo Contracorrente:.....	19
2.1.5. Equilíbrio Ácido-Base:.....	19
3. DOENÇA RENAL CRÔNICA	21
3.1. Epidemiologia e fatores de risco:	22
3.2. Etiologia	24
3.3. Fisiopatologia	26
3.3.1. Fibrose	28
3.3.2. Sistema renina-angiotensina-aldosterona	29
3.3.3. Hipertensão sistêmica.....	30
3.3.4. Hiperfosfatemia.....	31
3.3.5. Proteinúria	31
3.3.6. Hipóxia	32

3.3.7.	Anemia	33
3.3.8.	Stress Oxidativo	33
3.3.9.	Hiperparatiroidismo Renal Secundário	34
3.3.10.	Hiperaldosteronismo	35
3.3.11.	Urémia Vs. Azotémia.....	35
3.3.12.	Desidratação.....	36
3.4.	Diagnóstico	36
3.4.1.	Anamnese e Exame Físico:	37
3.4.2.	Exames Laboratoriais:.....	39
3.4.2.1.	Análises bioquímicas:	41
3.4.2.1.1.	Ionograma:	41
3.4.2.1.2.	SDMA:.....	42
3.4.2.2.	Hemograma:.....	42
3.4.2.3.	Urianálise:	43
3.4.2.3.2.	Densidade urinária:	43
3.4.2.3.3.	Sedimento Urinário:.....	44
3.4.2.3.4.	Urocultura:	44
3.4.2.3.5.	Proteinúria:.....	45
3.4.2.4.	Pressão arterial sistólica:.....	45
3.4.3.	Exames Imagiológicos:	46
3.4.3.1.	Radiografia abdominal:.....	46
3.4.3.2.	Ecografia abdominal:	47
3.4.4.	Biópsia renal.....	48
3.5.	Doença renal aguda, Doença renal crónica e Agudização de DRC	48
3.6.	Estadiamento de DRC:	49
3.6.1.	Subestadiamento:	51
3.7.	Controlo e tratamento de DRC	52
3.7.1.1.	Maneio da Desidratação:.....	52
3.7.1.2.	Maneio da Anemia:	53
3.7.1.3.	Maneio da hipertensão sistémica:	54
3.7.1.4.	Maneio da proteinúria:	55
3.7.1.5.	Maneio do hiperparatiroidismo secundário:	55
3.7.1.5.1.	Terapia com Calcitriol:	56
3.7.2.	Terapias paliativas sintomáticas e de suporte:	56
3.7.2.1.	Náuseas e vômitos:	56
3.7.2.2.	Obstipação:	56
3.7.2.3.	Perda de apetite:	57

3.7.2.4.	Hiperfosfatemia	57
3.7.2.5.	Hipocaliemia:	57
3.7.2.6.	Infeções do trato urinário:	58
3.7.2.7.	Convulsões:	59
3.7.3.	Manejo Nutricional:	59
3.7.3.1.	Proteína:	60
3.7.3.2.	Fósforo:	60
3.7.3.3.	Sódio:	61
3.7.3.4.	Potássio:	61
3.7.3.5.	Vitaminas do complexo B:	62
3.7.3.6.	Equilíbrio ácido-base:	62
3.7.3.7.	Outros Nutrientes:	62
	-Utilização de tubos de alimentação no manejo nutricional de DRC:	63
3.7.4.	Outras alternativas terapêuticas:	64
3.8.	Prognóstico:	65
3.9.	Evoluções importantes na área da nefrologia veterinária:	66
3.9.1.	Hemojuvelina Urinária:	67
3.9.2.	Elastografia por deformação:	67
3.9.3.	Células estaminais mesenquimatosas:	68
PARTE II:		69
ESTUDO RETROSPETIVO DO VALOR DA CREATINÊMIA NO PRIMEIRO EPISÓDIO DE INTERNAMENTO COMO VALOR PREDITIVO PARA O PERÍODO DA PRIMEIRA AGUDIZAÇÃO.		69
1.	INTRODUÇÃO AO ESTUDO:	69
2.	OBJETIVOS:	69
3.	MATERIAIS E MÉTODOS	69
3.1.	Materiais:	69
3.1.1.	Amostra e critérios de inclusão:	69
3.2.	Métodos:	70
3.2.1.	Recolha de dados:	70
3.2.2.	Desenho Experimental:	70
3.2.2.1.	Definiram-se então como variáveis:	71
3.2.2.2.	Realização de hemograma e perfil bioquímico (medição de fósforo sérico). Colheita de urina para urianálise (densidade urinária, cultura e TSA)	71
3.2.2.2.1.	Critérios para classificação da gravidade da anemia	72
3.2.2.2.2.	Intervalos de referência de creatinina sérica e fósforo sérico	73
3.2.2.2.3.	Classificação da urina em felinos de acordo com a sua densidade	73

3.2.2.3. Critérios de Estadiamento IRIS:	73
3.2.2.4. Critérios para a alta dos pacientes:	74
3.2.2.5. Critérios para consideração de uma recidiva de DRC:	74
3.2.3. Análise estatística:	74
4. RESULTADOS:	75
4.1. Caracterização da amostra:	75
4.2. Análise estatística da relação entre variáveis	82
5. DISCUSSÃO:	84
6. CONCLUSÃO	95
BIBLIOGRAFIA:	96

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1: SINAIS CLÍNICOS DE DRC	38
TABELA 2: PARÂMETROS BIOQUÍMICOS COMUMENTE AVALIADOS NO DIAGNÓSTICO DE DRC	41
TABELA 3: CLASSIFICAÇÃO DA URINA BASEADA NOS VALORES DE DENSIDADE URINÁRIA (ADAPTADA DA IRIS E (N. FINCH & HEIENE, 2018))	44
TABELA 4: ESTADIAMENTO IRIS (ADAPTADA DE IRIS)	50
TABELA 5: DISCREPÂNCIAS NO ESTADIAMENTO IRIS (ADAPTADA DE IRIS)	51
TABELA 6: CLASSIFICAÇÃO CONSOANTE O RPCU (ADAPTADA DE IRIS)	51
TABELA 7: CLASSIFICAÇÃO CONSOANTE A PRESSÃO ARTERIAL (ADAPTADA DE IRIS)	51
TABELA 8: CLASSIFICAÇÃO DA ANEMIA (ADAPTADA DE (TVEDTEN, 2005))	53
TABELA 9: FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS E RELATIVAS: RAÇA	75
TABELA 10: FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS E RELATIVAS: SEXO	76
TABELA 11: ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS: IDADE, PESO, CREATININA (ADMISSÃO, ALTA E VARIAÇÃO)	77
TABELA 12: FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS E RELATIVAS DO ESTADIAMENTO IRIS	77
TABELA 13: FREQUÊNCIAS RELATIVAS E ABSOLUTA: FÓSFORO SÉRICO	77
TABELA 14: ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS: HEMATÓCRITO	78
TABELA 15: FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS E RELATIVAS: CLASSIFICAÇÃO DA ANEMIA	78
TABELA 16: FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS E RELATIVAS: DENSIDADE URINÁRIA	79
TABELA 17: FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS E RELATIVAS: CULTURA DE URINA	79
TABELA 18: FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS E RELATIVAS: FLUIDOTERAPIA	80
TABELA 19: FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS E RELATIVAS: DIETA RENAL	80
TABELA 20: FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS E RELATIVAS: QUELANTE DE FÓSFORO	81
TABELA 21: FREQUÊNCIAS ABSOLUTAS E RELATIVAS: URETEROLITÍASE	81
TABELA 22: ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS: PERÍODO DE INTERNAMENTO, CREATININA DA RECIDIVA E DIAS DESDE A ALTA ATÉ À RECIDIVA	82
TABELA 23: RESULTADOS DAS CORRELAÇÕES E VALORES DE SIGNIFICÂNCIA DAS VARIÁVEIS	82

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: CORTES SAGITAL E TRANSVERSAL DO RIM, REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA.	7
FIGURA 2: REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS PROCESSOS DE REABSORÇÃO E EXCREÇÃO OCORRIDOS NO NEFRÔNIO.	16
FIGURA 3: GATO DOENTE RENAL CRÓNICO, COM FRACA CONDIÇÃO CORPORAL, DESIDRATADO E COM MAU ASPETO DO PELO. APRESENTA UM CATETER NO MEMBRO ANTERIOR DIREITO PARA ADMINISTRAÇÃO DE FLUIDOS.	39
FIGURA 4: RAIO-X LATERAL DIREITO DE FELINO DOENTE RENAL CRÓNICO COM URETEROLITÍASE ESQUERDA (CEDIDO POR CENTRO HOSPITALAR VETERINÁRIO).....	47
FIGURA 5: RAIO-X VENTRODORSAL DE FELINO DOENTE RENAL CRÓNICO COM URETEROLITÍASE ESQUERDA (CEDIDO POR CENTRO HOSPITALAR VETERINÁRIO).....	47
FIGURA 6: ECOGRAFIA RIM DIREITO CRÓNICO (CEDIDA PELO CENTRO HOSPITALAR VETERINÁRIO)	48
FIGURA 7: ECOGRAFIA RIM DIREITO CRÓNICO (CEDIDA PELO CENTRO HOSPITALAR VETERINÁRIO).....	48
FIGURA 8: GATO COM TUBO NASOESOFÁGICO PARA MANEIO DE NUTRICIONAL DE DOENÇA RENAL CRÓNICA	64
FIGURA 9: APARELHOS USADOS PARA O HEMOGRAMA E ANÁLISES BIOQUÍMICAS E TUBO DE EDTA E TUBO SECO COM SANGUE	72
FIGURA 10: REFRAÓMETRO	73

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADH – Hormona antidiurética ou vasopressina
AEE – Agente estimulador de eritócitos
BID–*Bis in die*, em português, uma vez por dia
Ca – Cálcio
CHCM – Concentração de hemoglobina corpuscular média
CHV– Centro hospitalar veterinário
CRFK – *Crandell-Rees feline kidney*
CUP– Cultura de urina positiva
DRA– Doença renal aguda
DRC – Doença Renal Crônica
ECA– Enzima conversora da angiotensina
FGF-23 – *Fibroblast growth factor 23*, fator de crescimento do fibroblasto 23
DTUIF– Doença do trato urinário inferior felino
H⁺– Ião hidrogénio
HCO₃⁻ – Ião bicarbonato
HPT– Hiperparatireoidismo
Ht – Hematócrito
HU– Hemojuvelina urinária
HUCR– Rácio hemojuvelina/creatinina urinária
IECA – Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IM – Por via intramuscular
IRA – Insuficiência renal aguda
IRIS – *International Renal Interest Society*, Sociedade Internacional de Interesse Renal
ITU – Infecção do tracto urinário
IV– Por via intravenosa
K⁺– Ião potássio
mEq– miliequivalentes
NH₄⁺ – Ião amónia
P– Fósforo
PA – Pressão arterial
PAS– Pressão arterial sistémica
PH – Pressão Hidrostática
PO – Por via oral
POC – Pressão oncótica coloidal
PU/PD – Poliúria e Polidipsia
PTH – Paratormona
PS– Pressão sanguínea
SC – Por via subcutânea
SDMA– *Symmetric dimethylarginine*, dimetilargina simétrica
SID– *Semel in die*, em português, uma vez por dia
SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TGF-β1– *Transforming growth factor beta1*, fator de transformação de crescimento beta1
TID– *Ter in die*, em português, três vezes por dia
RPCU – Rácio proteína/creatinina urinário

INTRODUÇÃO:

A doença renal crônica (DRC) é uma afeção de elevada prevalência em felídeos domésticos e representa uma das maiores causas de morbilidade e mortalidade em gatos. (King, Tasker, Gunn-Moore, & Strehlau, 2007) Esta evolui de forma progressiva e irreversível, por esse motivo é de grande relevância retardar ao máximo o seu quadro clínico e tentar estabelecer os melhores fatores de prognóstico para prolongar a vida do paciente, tendo sempre como objetivo primário o seu bem-estar. (C. A. Brown, Elliott, Schmiedt, & Brown, 2016)

Esta doença afeta principalmente gatos geriátricos entre os 9 e os 12 anos de idade, sendo que a prevalência desta vai aumentando com a idade do animal. (Cléroux, Alexander, Beauchamp, & Dunn, 2017) Estima-se que esta se encontre entre 1,0-3,0% em gatos em geral e vai aumentando com a idade, em geriátricos apresenta uma prevalência cerca de 80%. (Roura, 2019)

Devido à fisiopatologia renal e aos inúmeros processos nesta envolvidos, quando existe dano renal desenvolvem-se danos progressivos e irreversíveis nos rins, associados ao desenvolvimento de DRC (Reynolds & Lefebvre, 2013) Estes danos podem também surgir como fatores de risco para o desenvolvimento e progressão da mesma. Define-se como fatores de risco todas as condições que aumentam a possibilidade de ocorrência um acontecimento, neste caso específico, o surgimento de doença renal crônica. (Roura, 2019)

A raça, o sexo, a idade, a dieta, alguns fármacos, alterações iónicas e lesões renais agudas são fatores de risco comprovados que podem influenciar negativamente a evolução da doença. (Roura, 2019)

Rins saudáveis desempenham inúmeras funções no organismo. Resumidamente, as mais significativas são a filtração sanguínea e a produção e concentração da urina. Além disso, os rins também mantêm a homeostase eletrolítica, produzem hormonas e enzimas responsáveis pela regulação do organismo (nomeadamente a renina e a eritropoietina, importantes na regulação da pressão sistémica sanguínea e na produção de eritrócitos, respetivamente e também o calcitriol, envolvido na absorção de cálcio) e excretam resíduos nitrogenados prejudiciais ao mesmo. (Acierno, 2018; Meltzer, 2019;

Singh, 2017) Apesar das inúmeras funcionalidades destes órgãos, a taxa de filtração glomerular (TFG) representa o *gold standard* e a base para avaliação da função renal em gatos. (S. A. Brown, 2016)

A DRC pode surgir devido a qualquer condição (multifatorial e a maior parte das vezes de origem desconhecida) que provoque alterações funcionais e estruturais de um ou de ambos os rins durante um período de pelo menos 3 meses.(Reynolds & Lefebvre, 2013)

A DRC pode ser causada por condições congénitas (rins poliquísticos, amiloidose renal), infecciosas (peritonite infecciosa felina) e neoplásicas. (Acierno, 2018)

Recentemente a IRIS (*International Renal Interest Society*) atualizou as *guidelines* sobre doença renal crónica com o intuito de auxiliar a compreensão da doença nomeadamente no diagnóstico, estadiamento, terapêutica e prognóstico. Torna-se responsável por estabelecer diretrizes reconhecidas internacionalmente para o manejo da doença nos animais de companhia, não só para o médico veterinário, mas também para os tutores dos animais diagnosticados com DRC. (IRIS, 2019b)

Para que o diagnóstico de doença renal crónica seja feito da forma mais precoce possível é essencial uma boa anamnese, exame físico, realização de exames laboratoriais complementares, bem como exames imagiológicos.

Um diagnóstico precoce torna-se a chave para o melhor manejo da DRC, visto que os danos que esta doença causa são irreversíveis, logo a sua capacidade de progressão torna-se maior caso não haja uma atuação atempada. (N. Finch & Heiene, 2018)

O principal objetivo na terapêutica instaurada nestes pacientes é retardar ao máximo a progressão da doença, reduzir a quantidade de episódios de crises urémicas e tentar fazer o melhor manuseamento possível de complicações secundárias, melhorando não só a qualidade de vida do animal, como a qualidade de vida do tutor. (N. Finch & Heiene, 2018) É importante reter que não existe uma terapêutica universal que possa ser aplicada a todos os pacientes. Cada felídeo necessita de um tratamento individualizado pois as suas necessidades e respostas à progressão da doença vão ser diversas, bem como as do seu tutor. (N. Finch & Heiene, 2018)

PARTE I

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. ANATOMIA DO TRATO URINÁRIO

1.1. Rins e Ureteres:

Os rins têm uma consistência firme, são normalmente de coloração castanha avermelhada e a sua morfologia varia de espécie para espécie. (Singh, 2017)

Proporcionalmente, os rins dos felídeos são maiores que os dos cães e apresentam a forma típica de “feijão”, que é facilmente associada a estes órgãos. (Smith, 2017)

Nos gatos, o comprimento dos rins pode variar entre 3.0 cm a 4.3 cm, no entanto podem alcançar até 5.3 cm. Ambos os órgãos devem ter comprimentos semelhantes. O comprimento dos rins pode variar com o sexo, normalmente as fêmeas têm um tamanho renal menor que os machos e gatos inteiros também apresentam rins de menores dimensões. (Debruyn et al., 2012)

Os órgãos supracitados encontram-se dorsais na cavidade abdominal, um em cada lado da coluna vertebral, podendo ser diferenciados como rim direito e rim esquerdo. Encontram-se na maioria das vezes na região lombar, porém podem estender-se cranialmente às últimas costelas, raramente de forma simétrica. (Singh, 2017) Nos felinos, os rins estão situados mais caudalmente na cavidade abdominal. (Smith, 2017) O rim direito tende a ser mais cranial que o rim esquerdo, estendendo-se da primeira à quarta vertebra lombar. Encontra-se ventral e medialmente ao duodeno e lateral à veia cava caudal. O rim direito nos gatos não está parcialmente envolvido pelo fígado, o que o torna mais palpável e mais visível imagiologicamente. (Debruyn et al., 2012; Hudson & Holland, 2016; Smith, 2017) O rim esquerdo estende-se da segunda à quinta vertebra lombar, normalmente. (Smith, 2017)

Ao contrário do que acontece nos cães, os rins nos gatos são mais móveis. O facto de os rins estarem inteiramente caudais às costelas, bem como a lassitude da sua ligação à parede abdominal, facilita a sua visualização imagiologicamente e torna a sua palpação mais acessível. Essa característica anatómica permite imobilizá-los mais facilmente caso seja necessária uma biópsia renal não cirúrgica (percutânea). (Debruyn et al., 2012; Smith, 2017)

Cada um dos rins é composto por dois polos, um cranial e um caudal. Apresentam uma superfície dorsal e ventral. A face lateral do órgão é mais convexa e a face medial apresenta uma forma mais côncava. Nesta última o hilo representa o seu ponto médio, normalmente comparado a um “olho de feijão”. Nesta zona concentram-se todas as estruturas vasculares, nervosas e excretoras do rim. O peritoneu envolve a face ventral dos rins, protegendo estes órgãos de possíveis traumas e também evitando efusões abdominais em casos de hemorragias renais ou ruturas do ureter, pois permite que a efusão fique localizada junto à parede dorsal do abdómen. (Smith, 2017)

A gordura que envolve os rins também permite uma proteção contra pressões dos órgãos envolventes. O rim é constituído por parênquima renal e cápsula. Esta última, devido à sua consistência fibrosa, não confere elasticidade ao órgão, impedindo a expansão renal. Em situações de doença renal, o rim pode aumentar de tamanho, o que faz com que o tecido seja comprimido e haja comprometimento das trocas internas essenciais ao bom funcionamento renal. Num animal saudável a cápsula remove-se facilmente do órgão, no entanto, em caso de inflamação, esta adere-se ao rim como resposta ao processo inflamatório. (Singh, 2017) A cápsula renal dos gatos apresenta uma característica única que a distingue da dos outros mamíferos domésticos, as suas veias capsulares são visíveis. Geralmente, existem três ou quatro veias nas superfícies dorsais e ventrais do órgão. Têm origem no polo lateral e percorrem o rim até ao hilo onde drenam para a veia renal. No caso dos felinos domésticos, na sua cápsula existem veias acessórias que se ramificam formando um padrão em forma de árvore, tornando-se então visíveis. Este acontecimento torna muito maior o risco de hemorragia na realização de uma biopsia renal, por exemplo. (Smith, 2017)

O parênquima renal subdivide-se em córtex e medula. Quando se secciona o rim é possível observar toda a constituição anatómica do órgão. É notória uma zona externa mais escura e muito vascularizada, o córtex, que rodeia uma camada com tonalidade mais clara e estriada, a medula. (Clarkson & Fletcher, 2011; Singh, 2017)

A pélvis renal, juntamente com a cápsula, o córtex e a medula, constitui a última das quatro camadas que definem a estrutura macroscópica renal. A pélvis apresenta uma forma de bacia e é constituída por tecido fibroso, o que lhe confere uma coloração esbranquiçada. É também o local onde a urina se encontra antes de sair pelo ureter. (Aspinall & Cappello, 2015)

De uma forma esquemática e com base na figura 1, o córtex renal é constituído pelos glomérulos e a porção tubular dos nefrónios. Na medula também se encontram porções tubulares dos nefrónios bem como os ductos coletores. (Sebastiani & Fishbeck, 2005)

O córtex apresenta uma textura mais granular devido aos inúmeros glomérulos que existem nesta região. Para além dos glomérulos, o córtex também contém estruturas como as cápsulas renais e os túbulos contornados distais e proximais dos nefrónios. (Smith, 2017) No córtex dos gatos existe acumulação de gordura no citoplasma do epitélio tubular proximal. Esta acumulação pode estar associada a hormonas sexuais e à idade do felino e não parece estar relacionada com o peso do animal nem com possíveis patologias renais. (Debruyne et al., 2012)

Através da figura 1 é possível visualizar que a medula renal dos gatos é constituída por uma pirâmide única cuja base está adjacente ao córtex e o vértice, que forma a papila, abre-se na pélvis renal, extremidade dilatada do ureter. (Sebastiani & Fishbeck, 2005). Toda a medula também é composta por raios medulares que se projetam até ao córtex. (Clarkson & Fletcher, 2011) Da zona mais externa e com uma tonalidade mais escura da medula emerge também uma estrutura denominada de seio renal. (Freitas, 2010)

Fazendo referência à anatomia microscópica, a medula é constituída pelas ansas de Henle e pelas porções medulares dos túbulos coletores, mais conhecidas por ductos coletores. (O. Reece & W. Rowe, 2017)

Os ureteres são estruturas tubulares com paredes musculares que provêm do rim, nomeadamente da pélvis renal, que se encontra no seio renal, e acabam por terminar na bexiga. (Clarkson & Fletcher, 2011) O hilo é o local de saída de cada ureter em direção à bexiga pela cavidade dorso-abdominal, retroperitonalmente. Quando estes se aproximam da bexiga, cada um deles começa a adquirir um trajeto mais ventral para permitir o acesso à superfície dorsal da bexiga. Penetram a camada muscular desta, através de um ângulo oblíquo, antes de entrar no lúmen. O facto da entrada dos ureteres na bexiga ser inclinada, permite que quando a bexiga se estende, haja uma pressão sobre estes, impedindo o refluxo de urina no sentido dos ureteres e até rins. (Smith, 2017)

1.1.1. Vasos renais:

A aorta abdominal ramifica-se em artérias renais que vão irrigar para cada um dos rins. Na maioria dos casos cada artéria renal ramifica-se em ramo dorsal e ramo ventral

antes de entrar no hilo. Nesta zona, os ramos vão dar origem a artérias interlobares que nutrem o parênquima renal. Estas atravessam radialmente o córtex entre as pirâmides renais. (Clarkson & Fletcher, 2011)

Na junção corticomedular estas artérias vão formar as artérias arciformes, que atravessam todo o limite entre a zona cortical e a zona medular, de forma paralela à cápsula. Das artérias arciformes vão surgir as artérias interlobulares que se deslocam perpendicularmente à cápsula renal e suprimem os lóbulos renais, onde o córtex é dividido pelos raios medulares. (Freitas, 2010; Singh, 2017) As artérias interlobulares vão ramificar-se no córtex renal e dar origem às arteríolas aferentes dos glomérulos. (Smith, 2017)

Os capilares glomerulares vão fundir-se e dar origem a uma arteríola eferente que vai drenar uma segunda rede capilar que envolve os túbulos renais. O rim torna-se assim um órgão incomum visto que apresenta duas redes capilares ligadas entre si por uma arteríola, formando um sistema portal arterial. O glomérulo surge como a primeira rede capilar do rim. (Clarkson & Fletcher, 2011).

As arteríolas eferentes vão ramificar-se e dar origem a uma rede capilar peritubular que envolvem os túbulos contornados. As arteríolas que surgem dos glomérulos mais periféricos vão drenar os capilares peritubulares dos túbulos corticais e as arteríolas que surgem dos glomérulos justamedulares vão drenar os túbulos medulares. A rede capilar peritubular da medula forma-se entre as arteríolas eferentes descendentes e as vénulas em redor do córtex. Todo este conjunto de vasos é denominado por vasa recta. Estes têm um papel muito importante nas trocas contracorrente entre os vasos dos túbulos renais. (Clarkson & Fletcher, 2011)

Os glomérulos e os túbulos renais constituem os nefrónios, as unidades funcionais do rim. (Verlander, 2014b), assunto que será abordado de forma mais pormenorizada na secção sobre a fisiologia renal.

Todas as veias que estão envolvidas no sistema renal e que drenam para a veia cava caudal, são veias satélites. (Singh, 2017)

No gato, existem veias capsulares que se localizam no interior da cápsula ou imediatamente ventrais a esta. Estes vasos são proeminentes e percorrem a cápsula, contornando a periferia do rim até ao hilo, onde depois drenam o sangue para a veia renal. (Clarkson & Fletcher, 2011)

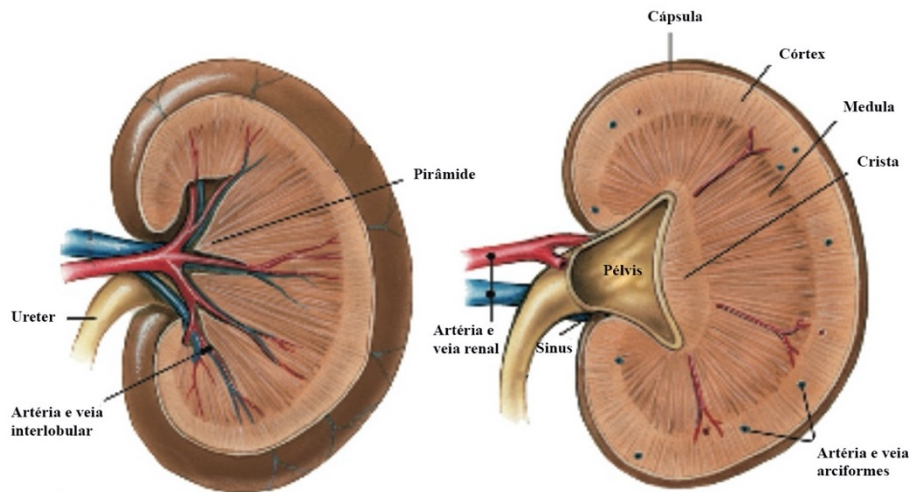


Figura 1: Cortes sagital e transversal do rim, representação esquemática. (adaptado de (Smith, 2017))

2. FISIOLÓGIA RENAL:

Os rins são dos principais órgãos responsáveis pela manutenção da homeostase do organismo. Nos mamíferos, neste caso nos felídeos domésticos, ambos os rins recebem aproximadamente 25% do output cardíaco. (Verlander, 2014b)

A principal função renal é a produção de urina. Através deste fenómeno é possível uma regulação do volume e da composição do líquido extracelular. (Syme & Jepson, 2017) Este processo baseia-se na produção de um ultrafiltrado de plasma através da excreção de resíduos metabólicos prejudiciais e também na filtração de substâncias que são necessárias ao bom funcionamento do organismo, como a água, glicose, eletrólitos e proteínas de elevado peso molecular. As funções referidas só são possíveis devido a uma enorme variedade de células que existem nos rins e que produzem respostas variadas e específicas consoante estímulos diretos e indiretos. Estas células constituem os nefrónios, as unidades funcionais do rim. (Verlander, 2014b)

Cada gato apresenta cerca de metade dos nefrónios de um cão, aproximadamente 200.000. (S. Brown, 2011) Os nefrónios são constituídos pelos glomérulos, que se

encontram na cápsula de Bowman, e pelos túbulos a eles associados, nomeadamente o túbulo contornado proximal, ansa de Henle, túbulo contornado distal e tubo coletor. (Verlander, 2014b)

A localização dos glomérulos e a profundidade de penetração das ansas de Henle na medula, são duas características que permitem distinguir os nefrónios. Os nefrónios corticais e corticomedulares tem esta denominação pois apresentam os seus glomérulos no córtex externo e médio. Caso a sua localização seja no córtex junto da medula, são denominados por nefrónios justamedulares. Estes últimos estão relacionados com as ansas de Henle que se localizam mais profundamente na medula, tornando-as mais longas e em alguns casos também presentes na pélvis renal. São também responsáveis por alterar e manter o gradiente osmótico de baixo para elevado, na medula mais externa e na medula mais interna, respetivamente. A percentagem de nefrónios justamedulares, varia de espécie para espécie, sabe-se que nos gatos é de 100%, sendo que todos os nefrónios dos felinos apresentam longas ansas de Henle . (O. Reece & W. Rowe, 2017)

O gradiente osmótico do fluido intersticial entre a medula externa e medula interna só é possível devido aos nefrónios justamedulares. (O. Reece, 2015d)

A produção de ultrafiltrado está dependente do número de nefrónios funcionais bem como da pressão hidrostática a nível dos glomérulos. Após a filtração, a composição do líquido é alterada consoante as necessidades do organismo de cada animal através da secreção e reabsorção de solutos e água que atravessa o nefrónio.(Syme & Jepson, 2017)

Em animais sem problemas que afetem o normal funcionamento renal, a percentagem de fluido que é filtrado através dos glomérulos e excretada pela urina é menor do que um por cento. (Syme & Jepson, 2017)

Para além de todos estes mecanismos, o rim também é responsável por processos endócrinos e regulação humoral. A renina é uma hormona produzida nas células granulares dos glomérulos e integra o sistema renina-angiotensina-aldosterona, controlado por processos intrarenais, que vão ser essenciais para a regulação da pressão sanguínea, através do controlo da vasoconstrição (angiotensina) e a capacidade de reabsorção dos iões sódio ao nível dos túbulos contornados distais (aldosterona). A eritropoietina é produzida nas células intersticiais peritubulares do córtex e medula externa e intervém no processo de produção de células sanguíneas. (S. Brown, 2011) Existem também hormonas que adquirem um papel importante na regulação produção de

cálcio e fósforo bem como no metabolismo ósseo (O. Reece, 2015d), temas que serão abordados mais adiante.

2.1. FILTRAÇÃO GLOMERULAR:

Os glomérulos são uma extensa e complexa rede de capilares cuja principal funcionalidade é reter componentes celulares e proteínas de médio e elevado peso molecular. (Verlander, 2014b) São considerados “um sistema de elevada pressão hidrostática”. (O. Reece & W. Rowe, 2017)

Da sua atividade resulta a produção de um filtrado glomerular, muito semelhante ao plasma, composto por água e eletrólitos, (Verlander, 2014b) porém, tem menor concentração de proteínas. Ao filtrado glomerular atribui-se o nome ultrafiltrado de plasma visto que os componentes de maior tamanho não são filtrados, como células sanguíneas e coloides. (O. Reece, 2015a)

A cápsula de *Bowman* envolve a rede capilar dos glomérulos. É composta por uma camada única de células epiteliais. A área entre esta e o glomérulo denomina-se de espaço de *Bowman*, neste local o filtrado glomerular é recebido para ser sequencialmente conduzido para o túbulo contornado proximal, ansa de Henle e túbulo contornado distal. Este último vai conduzir o fluido para o ducto coletor. (O. Reece & W. Rowe, 2017; Verlander, 2014b)

A barreira de filtração, seletiva e permeável, constitui a parede capilar dos glomérulos e é composta por 3 camadas distintas (designadas pela densidade e posição relativa); o endotélio capilar, a membrana basal e o epitélio visceral. A primeira camada da parede capilar, o endotélio, caracteriza-se por ser significativamente poroso e torna-se uma mais valia visto que facilita as movimentações de plasma e solutos para a cápsula de *Bowman* permitindo que as macromoléculas e as proteínas se mantenham no sangue. (O. Reece & W. Rowe, 2017; Verlander, 2014b)

A taxa de filtração glomerular (TFG), expressa em mililitros por minuto por quilograma de peso, é um importante indicador de função renal. Esta é determinada pela pressão oncótica e hidrostática do plasma e do ultrafiltrado ao nível do espaço de *Bowman*, a área de filtração e a permeabilidade capilar. (Verlander, 2014b)

A amplitude da filtração é determinada pela diferença entre as forças que favorecem o processo e as forças que se opõem ao processo. (O. Reece, 2015a) A equação

Starling surge como uma forma mais precisa para determinar a taxa de filtração glomerular. Nesta fórmula, a TFG resulta do produto entre a diferença da variação da pressão hidrostática nos glomérulos capilares e a pressão hidrostática do ultrafiltrado no espaço de *Bowman* e a variação da pressão oncótica dos glomérulos capilares e a pressão oncótica no espaço de *Bowman* por a constante de ultrafiltração. (Von Hendy-Willson & Pressler, 2011)

Para a formação do filtrado, que passará posteriormente para a reabsorção seletiva, sensivelmente 25% do plasma que passa através dos rins é filtrado nos glomérulos. Existem forças que não só permitem que esta filtração de plasma aconteça, como também que se mantenha o equilíbrio hidrostático e osmótico no envolvimento capilar noutros locais, salvo pequenas exceções. A contração do ventrículo esquerdo e o tónus das artérias aferente e eferente permitem que a pressão hidrostática (PH) nos capilares glomerulares seja elevada. Esta PH favorece a filtração. A presença de proteínas ao nível do glomérulo que estão impedidas de se movimentar devido à barreira de filtração, também gera a pressão osmótica coloidal (POC) do plasma que também se opõem à filtração, juntamente com a pH do filtrado. (O. Reece & W. Rowe, 2017)

A taxa de filtração glomerular pode variar consoante diversos fatores. O diâmetro das arteríolas aferentes e eferentes é um destes. Quando existe uma dilatação das arteríolas aferentes, há um aumento do fluxo sanguíneo ao nível do glomérulo que por sua vez leva também ao aumento da pressão hidrostática bem como a capacidade de filtração. A constrição das arteríolas eferentes, (a renina leva à conversão de angiotensionogénio em angiotensina, que por sua vez vai provocar vasoconstrição) bem como um bloqueio de uma veia causam um aumento da pressão hidrostática nos capilares amontante. Independentemente de haver uma diminuição do fluxo sanguíneo nestes casos, a taxa de filtração glomerular mantém-se, devido ao aumento da pressão hidrostática, continuando a formação de fração filtrada. A carga das moléculas que são filtradas é também um fator que influencia a taxa de filtração glomerular. Independentemente do tamanho das moléculas, as que são carregadas positivamente são preferencialmente filtradas quando comparadas com as que são carregadas negativamente. Isto deve-se ao facto de existirem aniões (principalmente proteoglicanos) na membrana glomerular que vão repelir as moléculas com a mesma carga. Na doença renal, pode ocorrer uma alteração da membrana glomerular e algumas moléculas que, em condições normais, seriam

restritas à filtração, passam a membrana e constituem o filtrado. (O. Reece & W. Rowe, 2017)

Apesar das variações da pressão sistémica, a tendência é que o fluxo sanguíneo ao nível renal e que a taxa de filtração glomerular sejam constantes. Este facto permite afirmar que o rim tem uma capacidade de autorregulação. (S. Brown, 2011)

Esta regularidade da TFG, independentemente de diversas condições, permite que se mantenha uma normal excreção dos resíduos, equilíbrio acido-base e conservação de água e eletrólitos. (Von Hendy-Willson & Pressler, 2011)

2.1.1. *Clearance Renal*

A *clearance* renal é um dos processos que melhor exprime a funcionalidade renal. (O. Reece, 2015c) Baseia-se na capacidade de os rins eliminarem substâncias a partir de um determinado volume de plasma, formando urina. A *clearance* renal é expressa em mililitros por minuto e calculada pela razão entre o produto de três parâmetros; a taxa de fluxo urinário, a concentração de soluto na urina e a concentração de soluto no plasma. (Syme & Jepson, 2017)

A taxa de filtração glomerular (TFG) rege-se pelo conceito de *clearance* renal. O melhor método de quantificar esta taxa de depuração é através da soma das taxas de filtração e excreção subtraídas à taxa de reabsorção de uma substância. (Salgado et al., 2010)

Rotineiramente, em veterinária, não é realizada a mensuração direta da taxa de filtração glomerular, o que seria o *gold standard* para a avaliação precisa e quantitativa da *clearance* renal. (Relford, Robertson, & Clements, 2016)

A inulina faz parte do conjunto de solutos que é totalmente filtrado no glomérulo, Não volta a ser reabsorvida nem excretada ao longo do nefrónio. Tendo em conta este facto, a inulina torna-se um ótimo avaliador de TFG visto que a sua saída do sangue está exclusivamente relacionada com a capacidade de filtração glomerular. Apesar da forte consistência deste método, existem outras possibilidades de quantificar e avaliar a TFG, tais como os níveis séricos de ureia, creatinina, dimetilargina simétrica (SDMA), cistatina C e fator de crescimento do fibroblasto 23 (FGF-23). (Salgado et al., 2010)

2.1.1.1. Ureia:

A ureia é uma proteína produzida no fígado através da metabolização da amônia. Esta proteína é filtrada ao nível do glomérulo e é reabsorvida posteriormente pelos túbulos renais. Quando existe uma diminuição da taxa de fluxo tubular, em casos de hipovolémia ou desidratação, os níveis de reabsorção de ureia têm tendência a aumentar. Utilizar esta proteína como marcador de taxa de filtração glomerular apresenta algumas limitações, visto que a sua produção, concentração e excreção não são constantes e estão relacionada com diversos fatores. (Chew, DiBartola, & Schenck, 2011; Syme & Jepson, 2017) A ingestão de uma refeição com elevado teor proteico, previamente à mensuração, pode aumentar os valores medidos, bem como em casos onde existe sangramento gastrointestinal, situações de aumento do catabolismo (infecções, fome, febre) e ingestão de alguns fármacos (que aumentem o catabolismo celular ou diminuam a síntese proteica), de uma forma menos significativa. A concentração de ureia pode também diminuir em casos onde exista uma alimentação do paciente baseada em dietas com baixo teor proteico, também por ação de esteroides anabólicos, insuficiência hepática grave e também em casos de shunt-portossistémico. (Chew et al., 2011; Syme & Jepson, 2017)

2.1.1.2. Creatinina:

A creatinina é um subproduto nitrogenado resultante do metabolismo muscular. É um dos marcadores usados para avaliar a função renal. Esta é filtrada no glomérulo e não volta a ser reabsorvida nem excretada pelos túbulos renais. A depuração da creatinina endógena torna-se então um dos métodos mais usados para concluir sobre a TFG visto que está intimamente relacionada com a massa renal. É também importante realçar que toda a concentração de creatinina encontrada no filtrado glomerular é equivalente à do plasma, pois como já foi referido, esta não volta a ser reabsorvida, logo a sua *clearance* está essencialmente relacionada com a taxa de filtração glomerular. (O. Reece, 2015c)

A creatinina endógena varia de animal para animal e também conforme as suas condições intrínsecas, principalmente a massa muscular e a dieta fornecida ao animal. (Salgado et al., 2010)

A creatinina sérica apresenta uma similitude inversa, mas não constante, com a taxa de filtração glomerular, ou seja, quando há uma diminuição elevada da TFG, a creatinina sérica aumenta de uma forma exponencial, o que leva a algumas limitações na sensibilidade do teste. É confirmado que o valor da creatinina sérica aumenta quando

existe dano funcional renal equivalente a 75%, o que torna esta medição mais dúbia em termos de deteção de doença precoce. (Relford et al., 2016)

2.1.1.3. SDMA:

A dimetilargina simétrica, SDMA, é uma molécula de carga positiva e de pequenas dimensões com origem nas proteínas intercelulares e desempenha um papel importante no metabolismo celular. É caracterizada por ser um importante biomarcador renal, pois tendo em conta as suas propriedades bioquímicas, é livremente filtrada pelo glomérulo e extensamente excretada pelo rim (cerca de 90%). Estudos comprovaram que o nível de SDMA, em caso de doença renal, pode estar aumentado 17 meses antes do aumento da creatinina sérica. Outro facto importante é que os níveis de SDMA não são alterados por fatores externos, o que torna este teste mais sensível na avaliação da taxa de filtração glomerular. (Relford et al., 2016)

2.1.1.4. Cistatina C:

A Cistatina C é uma proteína não glicosilada, de baixo peso molecular, que é eficazmente filtrada através do glomérulo e também completamente reabsorvida pelos túbulos renais. Apenas pequenas quantidades desta molécula são excretadas na urina. Estes factos tornam a Cistatina C um bom biomarcador de função renal, visto que a sua concentração sanguínea depende quase exclusivamente da taxa de filtração glomerular. (Salgado et al., 2010) Tal como a SDMA, a concentração desta molécula no organismo não está dependente da dieta, massa muscular nem de outros fatores externos ou intrínsecos ao animal. No entanto, comprovou-se que a administração de glucocorticoides pode levar a um aumento da concentração sérica desta proteína. Uma avaliação da funcionalidade da tiroide também deve ser considerada quando se pretende avaliar a Cistatina C visto que esta também pode alterar-se consoante certas doenças tiroideias. (Salgado et al., 2010)

2.1.1.5. FGF-23:

O Fator de crescimento do fibroblasto 23 é uma proteína de baixo peso molecular produzida pelos osteócitos e osteoblastos. Está envolvida no equilíbrio de fosfato e calcitriol do organismo, principalmente na regulação dos níveis de fosfato nos pacientes felinos. A excreção de FGF-23, estimulada pela retenção de fósforo nos rins, promove a

diminuição dos níveis de calcitriol (estimulando a libertação da paratormona) e a excreção de fósforo ao nível renal. Níveis elevados de FGF-23, antecedem o desenvolvimento de azotémia em gatos geriátricos e sugerem uma maior progressão e mortalidade de gatos azotémicos com DRC. Tem-se vindo a confirmar que esta proteína é um bom biomarcador de taxa de filtração glomerular visto que é filtrada ao nível do glomérulo e estudos revelam que o aumento da sua concentração é proporcional à diminuição da TFG. (C. A. Brown et al., 2016; Jonathan Elliott, 2015)

2.1.2. Reabsorção e Excreção

Diariamente o rim produz uma enorme quantidade de filtrado glomerular. Menos de 1% desse filtrado é convertido em urina. Apesar de existir uma grande quantidade de água e eletrólitos no filtrado, como já foi referido, é essencial que o organismo mantenha a sua homeostase e isto só é possível através da reabsorção tubular. Este processo ocorre segundo as necessidades do organismo. Diversos tipos de moléculas são reabsorvidos através dos túbulos contornados proximais, ansa de Henle e túbulos contornados distais dos nefrónios. (S. Brown, 2011)

Como é possível observar analisando a figura 2, ao longo dos segmentos de cada nefrónio e dos ductos coletores decorrem inúmeras ações que se resumem à modificação do filtrado ao longo do processo. Iniciando o resumo da esquemática ao nível da medula externa, no glomérulo, ocorre a filtração do sangue. Como já foi referido, forma-se um filtrado constituído por solutos, água, ureia e creatinina, maioritariamente. Seguidamente, ao nível do córtex no túbulo contornado proximal, ocorre a reabsorção de grande parte da água e dos solutos, como sódio, potássio e cloro principalmente, mas também bicarbonato, glicose e aminoácidos. A água é reabsorvida por osmose devido ao movimento dos iões de sódio. Alguns fármacos e toxinas são também excretadas para o filtrado. (Aspinall & Cappello, 2015; Verlander, 2014b) Em suma, o túbulo contornado proximal reabsorve aproximadamente 65% da água, sódio, cloro, bicarbonato e 100% da glicose e aminoácidos que teriam sido filtrados pelo glomérulo. (O. Reece & W. Rowe, 2017) Ao nível da medula interna, as trocas existentes na ansa de Henle permitem a manutenção da hipertonicidade da medula devido à saída de cloreto de sódio e água do filtrado e à entrada de ureia para o mesmo. (Verlander, 2014b)

As paredes da ansa descendente são permeáveis à água, mas não há reabsorção de sódio. O filtrado torna-se mais concentrado ao longo do seu percurso pela ansa e atinge o seu máximo de concentração no fundo desta. Posteriormente, na ansa ascendente, ocorre novamente reabsorção de sódio de forma ativa. As paredes desta porção da ansa são impermeáveis à água logo, é necessária movimentação desde o circuito descendente, não voltando a sair devido as características da parede ascendente. Nesta fase o filtrado torna-se mais diluído. (Aspinall & Cappello, 2015) No túbulo contornado distal, ocorre reabsorção de sódio, numa quantidade muito inferior à que se verifica ao nível do tubo contornado proximal, e também a reabsorção de cloro e catiões bivalentes, como magnésio e cálcio e excreção de potássio. No segmento que une o túbulo contornado distal com o túbulo coletor cortical, segmento conector, existem igualmente trocas para regulação de iões hidrogénio, bicarbonato, amónia, cálcio, sódio e potássio e excreção de água. Prosseguindo o trajeto, no ducto coletor cortical, acontecem as trocas efetuadas no segmento anterior, com exceção da reabsorção do cálcio (Ca). Ao nível da medula externa, nomeadamente no ducto coletor, há também regulação dos iões hidrogénio (H^+), da amónia (NH_4^+), do sódio (Na^+) e do potássio (K^+), bem como excreção de água (H_2O). Por fim, na medula interna, na porção final do ducto coletor, há regulação de água e ureia, sendo que a sua excreção é em maior quantidade que a sua absorção e ocorre também excreção de iões hidrogénio. (Verlander, 2014b)

Em suma, todo este processo descrito, resulta na formação de uma urina concentrada através de mecanismos de reabsorção e secreção a partir de um ultrafiltrado que atravessou a cápsula de *Bowman*. (Aspinall & Cappello, 2015)

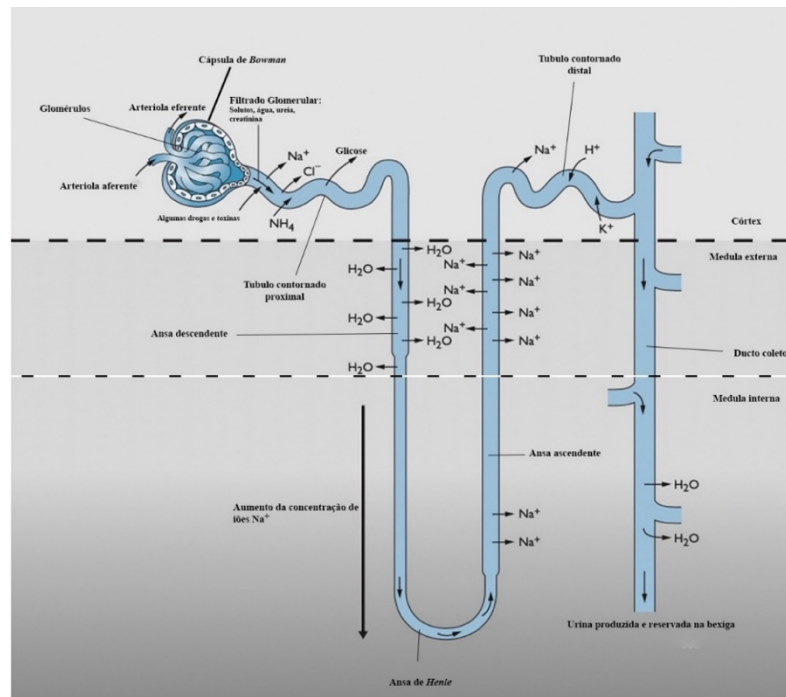


Figura 2: Representação esquemática dos processos de reabsorção e excreção ocorridos no nefrônio. (adaptada de (Aspinall & Cappello, 2015))

2.1.3. Regulação Hormonal:

Os rins são órgãos que apresentam uma elevada importância endócrina visto que são os responsáveis pela produção de algumas hormonas essenciais, que incluem o calcitriol, eritropoietina, prostaglandinas, quininas e renina. O calcitriol e a eritropoietina desempenham um papel muito importante na patogénese de consequências clínicas associadas a DRC. (S. Brown, 2011; DiBartola & Westropp, 2011; Meltzer, 2019; Verlander, 2014c)

A PTH controla a produção de calcitriol a nível renal (através da estimulação da enzima 1α -hidroxilase, que promove a ativação da Vitamina D). A PTH é excretada pelas glândulas da paratiroide (em resposta a uma baixa concentração de cálcio) e atua nos túbulos renais para aumentar a reabsorção de cálcio e promover a excreção de fósforo. (O. Reece, 2015a)

A eritropoietina é uma hormona glicoproteica, produzida pelos fibroblastos intersticiais presentes nos rins, nomeadamente no córtex interno e na medula externa, em resposta a uma diminuição da concentração de oxigénio, visto que os rins funcionam como um sensor de hipoxemia. (S. Brown, 2011; DiBartola & Westropp, 2011; Meltzer, 2019; Verlander, 2014c)

A PTH controla a produção de calcitriol a nível renal (através da estimulação da enzima 1α -hidroxilase, que promove a ativação da Vitamina D). A PTH é excretada pelas glândulas da paratiroide (em resposta a uma baixa concentração de cálcio) e atua nos túbulos renais para aumentar a reabsorção de cálcio promovendo, ao mesmo tempo, a excreção de fósforo. (Verlander, 2014c)

A PTH atua diretamente nos ossos e nos rins e, de forma indireta, nos intestinos, através da ação do calcitriol. Esta hormona é a líder na regulação da reabsorção renal de cálcio. Como já foi referido, esta hormona permite o aumento da síntese de calcitriol ao nível renal. Este, sobre a forma de vitamina D, vai consequentemente atuar ao nível intestinal, para aumentar a absorção de cálcio no local. O calcitriol vai também induzir a reabsorção do ião cálcio presente no filtrado glomerular, o que previne a sua saída através da urina, impedindo perdas de cálcio do organismo. (de Brito Galvao, Nagode, Schenck, & Chew, 2013; DiBartola & Westropp, 2011; Ko, 2017)

O calcitriol representa a forma ativa da vitamina D. Esta hormona é responsável pelo aumento da absorção intestinal de cálcio (e fosfato), pelo auxílio da reabsorção óssea de cálcio e fósforo, mediadas pela paratormona (PTH), permite também o aumento da reabsorção renal tubular de cálcio e promove um controlo por *feedback* negativo da síntese de PTH pelas glândulas da paratiroide. (DiBartola & Westropp, 2011)

Uma deficiência na absorção de cálcio, tal como o que acontece com a carência de vitamina D, está associada a hiperparatiroidismo secundário, hipofosfatémia ou osteomalacia. Os rins são, então, uns dos principais órgãos afetados pelas hormonas reguladoras do cálcio. A hipercalcémia com tendência para hipercalcúria está associada a uma fraca capacidade para a concentração de urina, alterações de volume, nefrocalcinose e nefrolitíase. (de Brito Galvao et al., 2013; DiBartola & Westropp, 2011; Ko, 2017)

2.1.4. Osmorregulação:

Uma das funções mais importantes do rim é manter a homeostase. Para além deste facto, o órgão também é responsável pelo controlo da quantidade de cloreto de sódio no organismo. Estes dois parâmetros garantem a osmorregulação. (Aspinall & Cappello, 2015)

O túbulo contornado proximal é responsável por reabsorver mais de 60% da água do filtrado e manter a tonicidade plasmática. (Verlander, 2014d) Esta reabsorção é controlada através de mecanismos de osmorregulação. Em casos de desidratação, quando o animal apresenta uma diminuição da pressão sanguínea e aumento da pressão osmótica, o rim vai responder através de uma maior reabsorção de água nos ductos coletores. Isto é possível devido à hormona antidiurética (ADH ou vasopressina) que é excretada pela glândula pituitária, alterando a permeabilidade dos ductos coletores à água. (Aspinall & Cappello, 2015)

O sódio é fornecido ao organismo através da alimentação. Existe em circulação através da sua forma ionizada (Na^+) e é essencial para determinar a pressão arterial sanguínea. A água movimenta-se por osmose devido às trocas destes iões. Consequentemente, o volume e a pressão do sangue vão aumentar e diminuir tendo em conta as variações da concentração deste ião no organismo. Os mecanismos de osmorregulação renais atuam a este nível. Quando existe uma diminuição da pressão arterial o glomérulo vai gerar uma resposta e produzir renina. (Aspinall & Cappello, 2015) Esta hormona é responsável pela conversão de angiotensionogénio em angiotensina, provocando vasoconstrição. (O. Reece, 2015b) Antecedida pela ADH, a angiotensina II encontra-se posicionada em segundo lugar como o vasoconstritor mais potente produzido no organismo. (O. Reece & W. Rowe, 2017) Por sua vez, a angiotensina II vai estimular a glândula adrenal a produzir aldosterona, uma hormona mineralocorticoide, que vai atuar nos túbulos contornados distais, regulando a reabsorção dos iões de sódio. (Aspinall & Cappello, 2015) A aldosterona está intimamente com a manutenção da homeostase de potássio. Esta regula a concentração do ião no fluido extracelular e também promove a sua excreção, sendo libertada quando as concentrações de potássio estão mais elevadas, em situações de hipercaliémia. Apesar da aldosterona acabar por promover a reabsorção de sódio, através da excreção de potássio, a ADH é a hormona responsável pela regulação da concentração deste ião. (O. Reece & W. Rowe, 2017; Verlander, 2014c)

O rim está também preparado para responder prontamente a alterações no equilíbrio hídrico. Este consegue produzir tanto urina concentrada como urina diluída, baseando-se em três processos principais; produzir um fluido medular intersticial hipertónico, tornando a urina mais concentrada; diluir o filtrado na ansa ascendente e túbulo contornado distal, excretando urina diluída e por fim, através da ação da ADH,

alterar a permeabilidade do ducto coletor, determinando a concentração final da urina. (Verlander, 2014d)

2.1.4.1. Mecanismo Contracorrente:

Para além da regulação hormonal envolvida nos processos supracitados, existe também um processo que torna possível uma reabsorção e excreção de água após a saída do filtrado dos túbulos contornados proximais. O mecanismo contracorrente vai tornar possível uma preparação do fluido intersticial da medula renal, elevando a sua osmolaridade, para a passagem do filtrado na ansa de Henle alterando-o previamente à sua chegada aos túbulos distais. Ao ocorrer um aumento da osmolaridade do fluido, que vai variar consoante o distanciamento ao córtex, atingindo o seu valor máximo nas zonas mais internas da medula, torna-se possível uma conservação ou excreção de água do filtrado. As trocas entre os capilares que constituem a vasa recta suprimem os processos da ansa de Henle, tornando possível o mecanismo contracorrente. (O. Reece, 2015b)

2.1.5. Equilíbrio Ácido-Base:

Diariamente os ácidos e bases fazem parte dos fluídos do organismo devido à sua ingestão através da alimentação ou através da sua produção, consequente ao metabolismo celular. Os rins e os pulmões permitem manter o equilíbrio entre estes dois componentes em caso de doença através de três procedimentos; tampões químicos (como a hemoglobina, fosfato, bicarbonado, carbonato existente no osso), alterações respiratórias consoante a concentração de dióxido de carbono no sangue e excreção de iões hidrogénio ou bicarbonato através dos rins. Estes representam a terceira linha de ação para a manutenção do equilíbrio ácido-base. (O. Reece & W. Rowe, 2017; Verlander, 2014a; Weiner & Verlander, 2013)

Os rins controlam o equilíbrio ácido-base principalmente através da excreção de urinas mais ácidas ou mais básicas. (Meltzer, 2019)

O metabolismo celular leva a uma produção constante de ácido. Não existir algumas alterações consoante a dieta, exercício físico e funções intrínsecas ao organismo. Para haver um equilíbrio do sistema, é necessário que haja adaptações a estas variações. (Verlander, 2014a)

O pH ideal do sangue encontra-se nos 7,4, não sendo ideal sofrer grandes alterações. Uma variação de 0.3 pode levar a uma redução ou aumento da concentração

de H^+ . A uma redução do pH no sangue atribui-se o nome de acidemia. Quando o valor do pH no sangue se encontra acima do normal, atribui-se a designação alcalemia. A acidose classifica-se como um excesso de ácido ou redução de base no fluido extracelular. A alcalose classifica-se como um excesso de base ou redução da concentração ácida neste fluido. (O. Reece & W. Rowe, 2017)

Os rins regulam o equilíbrio ácido-base devido a três diferentes mecanismos que atuam de forma conjunta, sendo eles: a anidriase carbônica (torna possível o transporte dos H^+ e do bicarbonato), o transporte dos H^+ das células epiteliais para o filtrado e do bicarbonato para o fluido intersticial e por último, tampões que diminuem a concentração de H^+ . (Verlander, 2014a)

O bicarbonato filtrado é majoritariamente reabsorvido nos túbulos contornados proximais e a secreção de ácido também ocorre a este nível (controlada pelos tampões intraluminais existentes). Na ansa ascendente surge também a reabsorção de bicarbonato, porém, são os ductos coletores que possuem a capacidade de determinar o pH final da urina. Estes reabsorvem bicarbonato e excretam H^+ . (Verlander, 2014a)

O metabolismo da amônia ao nível dos rins é um dos principais responsáveis para a manutenção do equilíbrio ácido base, pois promove a formação de bicarbonato bem como a excreção de ácido. A amônia existente no filtrado é proveniente da sua produção intrarenal (amoniogése) e a maior parte desta é excretada. O metabolismo da glutamina origina H^+ e bicarbonato, este processo ocorre ao nível dos túbulos contornados proximais. (Verlander, 2014a; Weiner & Verlander, 2013)

3. DOENÇA RENAL CRÓNICA

O termo doença renal crónica (DRC) caracteriza-se por uma perda das funções renais devido a um processo prolongado (presente num período de pelo menos três meses) e progressivo de um ou de ambos os rins. Esta doença causa perdas definitivas no número de nefrónios e evidencia afetar tanto a estrutura, como a função renal. No entanto, a apresentação clínica dos gatos que adquirem esta condição permite aferir mais sobre a extensão da lesão nas funções renais. Anteriormente teriam sido utilizados os termos insuficiência renal ou falha renal, porém veio-se a concluir que não seriam os mais adequados. Deste modo, a IRIS (Sociedade Internacional de Interesse Renal) definiu que o conceito mais adequado seria doença renal crónica. Estabeleceu também uma série de diretrizes para o estadiamento e subestadiamento desta doença, permitindo avaliar o grau de lesão renal entre outros parâmetros. (Polzin, 2017)

As causas que promovem o desenvolvimento de DRC ainda são desconhecidas. No entanto, sabe-se que o início da doença passa por uma redução do número de nefrónios funcionais do rim devido a uma lesão, os restantes, em resposta compensatória, hipertrofiam e aumentam a sua capacidade de excreção, nomeadamente dos compostos nitrogenados (creatinina e ureia). Este acontecimento vai implicar o início de um processo inflamatório, fibrose tubulointersticial, bem como uma perda adicional de funções renais. (Acierno, 2018)

O diagnóstico de DRC é uma prática bastante realizada em rotina de clínica de animais de companhia. Estima-se que em média, 1/3 dos gatos venham a desenvolver doença renal em alguma fase da sua vida. Sendo assim, torna-se essencial uma deteção o mais precoce possível. (Lourenço & Albuquerque, 2019)

Os gatos com doença renal crónica são classificados consoante as diretrizes da IRIS e podem encontrar-se entre o estadio I e o estadio IV de doença renal. As *guidelines* da IRIS permitem não só chegar a um diagnóstico, como também individualizar uma terapêutica e prognóstico para cada paciente. (Hall, Fritsch, Jewell, Burris, & Gross, 2019)

Existem algumas condições associadas a DRC que são causas de azotémia pré renal (desidratação, por exemplo), pós renais (obstrução ureteral, por exemplo) e doenças ativas renais. Algumas destas alterações podem ser contornadas eficazmente com uma terapêutica adequada, no entanto não se deve esperar uma melhoria ou reversão da função

renal visto que o rim já teria iniciado mecanismos compensatórios que levaram a uma perda progressiva de nefrônios funcionais, aquando o início do plano terapêutico. A este processo de adaptação com o objetivo de manter a homeostase do organismo, característico da doença renal crónica, atribui-se o nome de “progressão espontânea da DRC”. (Polzin, 2017)

As características irreversíveis e progressivas da doença, na maioria das vezes, não se alteram com o tratamento. (Polzin, 2017)

A implementação de uma terapêutica adequada baseia-se num diagnóstico precoce e completo do paciente em concordância com uma monitorização adequada, bem como uma resposta rápida em casos de crises agudas. A terapêutica deve reger-se por quatro pontos principais; fornecer ao animal um suporte nutricional adequado às condições renais, manter a homeostase do organismo através da correção dos desequilíbrios ácido-base e hidrolíticos, minimizar ao máximo o quadro clínico que envolve a DRC e, por fim, fornecer protetores renais para tentar diminuir a progressão e os efeitos nefastos da doença. (Polzin, 2009).

3.1. **EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO:**

A doença renal crónica é a doença mais comumente diagnosticada em gatos domésticos, principalmente em geriátricos, com pelo menos 12 anos de idade. (C. A. Brown et al., 2016) Caracteriza-se por ser a principal causa de morte em felídeos com mais de cinco anos de idade. A sua prevalência tem tendência aumentar consoante a idade do animal. Esta chega a atingir os 80% em gatos com mais de 15 anos de idade. (Conroy, Brodbelt, O'Neill, Chang, & Elliott, 2019)

Dependendo da gravidade dos danos renais causados pela DRC, estima-se que os dias de sobrevivência do paciente possam variar entre 21 a 1151 dias. (Conroy et al., 2019)

A doença renal crónica com manifestações clínicas provoca uma morbilidade considerável nos felinos. Verificou-se, no entanto, que aproximadamente 15% dos gatos com pelo menos 10 anos de idade e que aparentam estar saudáveis, apresentam DRC não diagnosticada nos exames de rotina. Este facto vem questionar a proporção da morbilidade da doença atribuída às populações de gatos geriátricos. (Conroy et al., 2019)

Anteriormente considerava-se que, para a DRC apresentar sintomatologia clínica evidente, seria necessário que aproximadamente 75% da função renal estivesse

comprometida, no entanto quando existe este grau de comprometimento renal desenvolve-se azotémia.(Conroy et al., 2019)

No momento do diagnóstico da DRC, a percentagem da lesão já é bastante marcada visto que os glomérulos intactos e funcionais são capazes de ocultar a perda de funcionalidade renal que restou após a lesão. (Böswald, Kienzle, & Dobenecker, 2018).

A progressão da doença pode variar consoante o animal. Alguns felinos, ao longo da sua vida, podem apresentar episódios de dano renal agudo, enquanto que outros podem apresentar uma lesão renal não tão acentuada, mas contínua. (H. Chen, Avital, Bruchim, Aroch, & Segev, 2019)

Uma vez que os danos nos nefrónios são irreversíveis, é essencial que a identificação e manejo dos fatores de risco (congénitos ou adquiridos), associados à doença renal crónica, seja efetuada. Deste modo é possível fazer um melhor controlo da progressão da doença bem como tentar diminuir as taxas de morbilidade e mortalidade esperadas nos estadios mais avançados da DRC. (Roura, 2019)

Existe uma dificuldade associada à deteção de fatores de risco de DRC, na maior parte das vezes esta é detetada em estadios mais tardios e torna-se difícil perceber a distinção entre fator de risco e a causa derivada da progressão da doença. (Roura, 2019)

Diversos estudos realizados têm vindo a provar que existem vários fatores e também sinais preditivos que levam a um aumento da probabilidade de um gato vir a desenvolver, ou já apresentar DRC. Baixas condições corporais, elevadas perdas de peso, desidratação marcada, episódios de vômito e alterações de apetite são alguns fatores que aumentam as probabilidades de diagnóstico. (N. C. Finch, Syme, & Elliott, 2016) (N. C. Finch et al., 2016)(N. C. Finch et al., 2016)Gatos com imunodeficiência felina (FIV), apesar de mais incidente em gatos com idades jovens, hipertiroidismo, doenças do trato urinário inferior, doença periodontal, (Finch, Syme, & Elliott, 2016; Polzin, 2011), cistite, urolitíase, doenças cardíacas e anomalias cardíacas detetadas à auscultação, diabetes e também infeções por agentes patogénicos, fazem parte de grupos de risco de desenvolvimento de DRC. (Roura, 2019)

Não existem estudos que reportem a existência de um maior risco de ocorrência de doença associado ao sexo do paciente. A raça do animal tem-se demonstrado um fator para o aumento do risco da doença. As raças como Main Coon, Absínio, Siames, Azul da

Rússia e Birmanês são alguns exemplos que sugerem com maior predisposição para o desenvolvimento de DRC. (N. C. Finch et al., 2016)

A doença renal crónica pode surgir em qualquer idade do animal, no entanto sabe-se que é mais frequente em animais geriátricos, comprovando a possibilidade de existir uma associação entre a idade do paciente e a predisposição para a doença. (Roura, 2019)

A dieta é um fator importante para o desenvolvimento de DRC. Alimentações comerciais acidificantes, com uma elevada concentração de proteína, quantidades excessivas de fósforo ou com défices de potássio (conduzem a situações de hipocaliémia), podem estar associadas a DRC. Subsiste também um estudo que demonstra que estas dietas podem levar não só a hipocaliémia como também a azotémia, no entanto a amostra deste estudo é limitada e são necessárias mais investigações. (N. C. Finch et al., 2016)

Existe ainda a possibilidade de a prática da vacinação anual subcutânea em gatos ser um potencial fator de risco para DRC. Esta hipótese deve-se ao facto de na cultura da vacina tripla anual felina se utilizarem células CRFK (*Crandell-Rees feline kidney*), relacionadas com o tecido renal endógeno que, durante o processo de formação da vacina, as proteínas CRFK, podem incorporar a mesma. Ao fazer-se a administração da vacinal no animal, o organismo pode desenvolver uma resposta imunológica a estas proteínas e causar dano renal. (N. C. Finch et al., 2016) Há também medicações que podem também levar ao desenvolvimento de DRC, como os aminoglicosídeos, as sulfonamidas, as polimixinas e outras. O dano renal agudo é igualmente considerado um fator de risco importante de DRC visto que qualquer dano glomerular ou tubulointersticial agudo causado por uma doença primária ou secundária pode levar ao desenvolvimento de doença crónica. (Roura, 2019)

Toda a compreensão sobre os fatores que intervêm para o aumento da probabilidade de desenvolvimento de doença renal crónica é essencial. Este conhecimento torna possível uma deteção e intervenção atempadas da doença, sendo essencial para retardar o dano renal. (N. C. Finch et al., 2016)

3.2. **ETIOLOGIA**

A causa que despoleta o surgimento de doença renal crónica ainda não é bem conhecida. É difícil encontrar a causa desencadeadora da DRC devido ao tempo de intervalo entre o início do desenvolvimento e o surgimento da sintomatologia. (Böswald

et al., 2018) Pensa-se que a doença renal crónica pode surgir devido a fatores genéticos, do próprio indivíduo bem como através de fatores ambientais. (Thornton, 2017)

As causas congénitas podem estar associadas à componente genética do felídeo. Logo, algumas raças apresentam maior predisposição que outras para determinadas doenças. A presença de rins poliquísticos está associada aos Persa e a cruzados da raça. A amiloidose renal observa-se mais frequentemente em raças como Abissínios, Siameses e gatos de raças orientais. Nos primeiros também é bastante comum a doença glomerular e displasia renal juvenil. (Reynolds & Lefebvre, 2013)

Associadas a DRC existem igualmente causas adquiridas e independentes de fatores intrínsecos ao indivíduo. A presença de urólitos no trato urinário superior é diagnosticada em cerca de 15% a 29% de gatos com DRC. As obstruções ureterais originam crises urémicas agudas e caso estas sejam recorrentes, levam a uma perda gradual de função renal. (Hilla Chen, Dunaevich, Kuzi, Mazaki-tovi, & Aroch, 2020; Polzin, 2017; Reynolds & Lefebvre, 2013)

Estudos também sugerem que 70% dos gatos com DRC apresentam nefrite tubulointersticial, 15 % apresentam glomerulonefropatias, 11% linfoma e 2% amiloidose. (Polzin, 2017) Pensa-se que é possível que agentes infecciosos tenham uma elevada prevalência no desenvolvimento de doença renal crónica. (Polzin, 2017) A nefrite piogranulomatosa causada devido a Peritonite infecciosa felina (PIF) é também uma possível causa para DRC. Outras doenças infecciosas como a leucemia felina (FeLV) mostram evidências de estar associadas a doença. Alguns vírus como paramixovírus e morbilivírus parecem estar associados a nefrite tubulointersticial. O hipertiroidismo é uma doença endócrina muito prevalente em gatos geriátricos e bastante observada em pacientes com doença renal crónica, pode não só exacerbar a sintomatologia de DRC como também mascarar-la. Após o tratamento da doença endócrina, a evolução da DRC mostra-se aparente em 15.3% a 39% dos gatos. Os fármacos nefrotóxicos (como os aminoglicosídeos) e intoxicações podem causar dano renal agudo. Caso essa lesão prévia não tenha recuperação total, pode levar ao desenvolvimento de doença renal crónica. (Reynolds & Lefebvre, 2013)

Em medicina humana sabe-se que a principal causa para o desenvolvimento de estádios mais severos de DRC é a presença de doenças concomitantes, como diabetes mellitus tipo dois, hipertensão e doença cardiovascular. No entanto o mesmo não se

confirma nos gatos. As lesões morfológicas que se observam mais frequentemente são nefrite tubulointersticial crónica, fibrose e mineralização (associada à primeira lesão), que são lesões inespecíficas. (Jepson, 2016; McLeland, Cianciolo, Duncan, & Quimby, 2015)

3.3. **FISIOPATOLOGIA**

O processo intitulado progressão espontânea de DRC ocorre como consequência de um mecanismo adaptativo após a perda dos primeiros nefrónios funcionais. A perda destes nefrónios vai resultar numa lesão contínua dos restantes que não teriam sido lesados primeiramente. Apesar de inicialmente ser um processo vantajoso, a longo prazo torna-se prejudicial visto que há uma exacerbação da perda de nefrónios funcionais e uma consequente diminuição da função renal (processos autodestrutivos através de vias que envolvem nefrite intersticial e fibrose). A progressão espontânea da doença é caracterizada por incluir alterações laboratoriais, como azotémia progressiva, proteinúria, hipertensão arterial e pode até levar à morte devido a crises urémicas. (Polzin, 2011)

A DRC é, então, diagnosticada tardiamente visto que os glomérulos que permanecem intactos adquirem uma enorme capacidade de ocultar a funcionalidade renal que restou do processo crónico. Nestas fases mais tardias, os órgãos apresentam um tamanho reduzido devido à perda de nefrónios funcionais e aos processos inflamatórios crónicos envolventes. (Böswald et al., 2018) Para que seja considerado DRC é necessário que decorra uma alteração estrutural e funcional do rim durante, pelo menos, um período de três meses. (van den Broek, Chang, Elliott, & Jepson, 2017)

Apesar de serem pouco conhecidas as causas que levam ao início do desenvolvimento da DRC em gatos, surgem hipóteses que sugerem que esta resulta de mecanismos de adaptação decorrentes do avanço da idade do felino. Há também estudos que afirmam que, tal como decorre em outras espécies, a DRC pode desenvolver-se devido a uma lesão crónica que pode desencadear um processo inflamatório irreversível com infiltração de células inflamatórias que, por sua vez, iniciam um processo de formação de tecido fibroso com consequências irreversíveis ao nível renal. (Polzin, 2017)

Foi proposto um modelo que, envolvendo seis passos sequenciais, clarifica o que conduz à progressão da doença renal crónica. Inicialmente é necessário ocorrer uma lesão glomerular persistente, que promova hipertensão glomerular, aumentando a taxa de filtração glomerular e consequentemente a presença de proteínas na urina.

Sequencialmente, a proteinúria será acompanhada por uma produção local de angiotensina II que leva a uma acumulação de células mononucleares intersticiais (matriz). Gera-se uma resposta imune com acumulação de macrófagos e linfócitos T que provoca o surgimento de uma nefrite intersticial. Esta inflamação vai afetar o epitélio tubular induzindo uma desagregação de células das membranas basais e células vizinhas adjacentes. As células epiteliais rapidamente se transformam em fibroblastos. Estes vão formar uma matriz colagénica que impede as funcionalidades da vasa reta e dos túbulos ainda sobreviventes. Por último, forma-se uma cicatriz acelular resultante de mecanismos de resposta renais. (Polzin, 2011)

Quando ocorre perda de nefrónios, gera-se uma redução marcada da resistência arteriolar glomerular, acompanhada com uma grande vasodilatação da arteríola aferente. De modo a contornar as perdas, os nefrónios sobreviventes transmitem a pressão sistémica arteriolar para os glomérulos (hipertensão intraglomerular). Como consequência da vasodilatação da arteríola, há uma elevação da pressão arterial sistémica no glomérulo (hipertensão intraglomerular), permitindo que haja um aumento acentuado do fluxo plasmático (hiperperfusão glomerular) e, secundariamente, um aumento da produção de filtrado (hiperfiltração glomerular). É de salientar que a hipertensão intraglomerular ocorre adaptativamente, como forma de manter a TFG após a perda de nefrónios funcionais. (Polzin, 2011)

A doença glomerular surge secundária a uma doença sistémica, que pode ser de origem neoplásica, infecciosa ou inflamatória. As doenças glomerulares primárias ocorrem raramente. Estudos vêm concluir que, associada ao aumento de creatinina plasmática, a presença de fibrose tubulointersticial que, por sua vez, é das alterações finais mais comumente diagnosticadas em felinos com DRC. O dano tubular surge muito precocemente na doença, sendo prévio à azotémia. (Reynolds & Lefebvre, 2013)

Um rim saudável é constituído por uma matriz composta de colagénio, fibronectina e glicoproteínas. Esta matriz envolve fibroblastos (intervém na manutenção da homeostase da matriz) e células dendríticas. Quando existe uma lesão, como já foi referido, o organismo vai iniciar processos inflamatórios de resposta em determinadas áreas do rim, com ativação de células mesenquimais e fibrinogénese. Este último processo é possível devido ao facto de as células inflamatórias produzirem citocinas profibroticas

[TGF- β 1] que ativam as células produtoras da matriz para a produção de fibrose quando existe DRC, há excreção de [TGF- β 1] pela urina. (Reynolds & Lefebvre, 2013)

3.3.1. **Fibrose**

A fibrose renal forma-se devido a uma resposta fibrinogénica excessiva e de expansão e acumulação da matriz, que vai destruindo o tecido renal normal. Ocorre também uma perda de microcirculação renal (aumento de stress oxidativo devido a uma hipoxia crónica, alteração bastante importante em DRC), infiltração de células inflamatórias mononucleares, atrofia e dilatação tubular bem como mineralização. (Jepson, 2016; Reynolds & Lefebvre, 2013)

Quando se desenvolve um processo de fibrose, os fibroblastos deixam de manter o equilíbrio da matriz e são transformados em miofibroblastos que vão produzir excessivamente proteínas da matriz, aumentando ainda mais a sua acumulação, conduzindo a uma extensão das lesões tubulointersticiais, deposição no interstício de fibronectina e disfunção renal. A formação de fibrose pode adquirir diferentes papéis neste processo. Esta pode surgir em duas situações distintas, como uma forma de compensar a perda estrutural que se inicia no rim após a lesão ou surgir de forma a interferir com a recuperação total do órgão. Se fosse feita uma intervenção na primeira situação, a prevenção da fibrose não teria sido significativa no decorrer da doença, no entanto, se fosse feita uma prevenção da formação de fibrose na segunda situação, poderia ser essencial para melhorar o desenvolvimento da doença. Este facto leva a concluir que, apesar da formação de fibrose ser um processo adaptativo normal durante a recuperação de uma lesão na DRC, esta pode surgir como inadequada. (Jepson, 2016; Reynolds & Lefebvre, 2013)

Em suma, as principais células envolvidas na formação de fibrose são os miofibroblastos, células inflamatórias (principalmente macrófagos), células endoteliais microvasculares (pericitos, que controlam a microcirculação) e células tubulares epiteliais. (Jepson, 2016; Reynolds & Lefebvre, 2013)

Estudos com roedores, vêm demonstrar que quando existe perda de nefrónios funcionais gera-se uma resposta hemoadaptativa, que se baseia numa hipertrofia glomerular, hipertensão e hiperfiltração cujo principal objetivo é o aumento ou manutenção da taxa de filtração glomerular. Nos felinos existem evidências de comportamento hemodinâmico e estrutural semelhante, porém mais difícil de quantificar e a sua extensão depende do grau de redução de massa renal. (Jepson, 2016)

3.3.2. **Sistema renina-angiotensina-aldosterona**

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempenha um papel de relevância na fisiopatologia da doença renal crônica, nomeadamente na regulação da pressão sanguínea e equilíbrio de fluidos, intervindo nas alterações de sódio, homeostase da água e tem também uma enorme relevância na hemodinâmica renal, bem como na filtração glomerular. Os rins possuem os componentes necessários para a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. (Jepson, 2016; Reynolds & Lefebvre, 2013)

A renina é uma enzima libertada pelas células justaglomerulares das arteríolas aferentes e eferentes do rim, quando há alterações no fluxo dos túbulos distais, ou seja, da perfusão renal, (como em casos de hipovolémia ou hipotensão). É responsável pelo aumento da conversão de angiotensionogénio em angiotensina I que será convertida em angiotensina II através da enzima conversora de angiotensina (ECA). Esta está localizada nas células do endotélio vascular, sendo o pulmão o maior contribuidor desta conversão, devido à sua vascularidade. (O. Reece, 2015a)

A concentração de angiotensina II é maior no tecido renal, quando comparada com a do plasma. Por conseguinte, quando se avalia a sua concentração no plasma, não significa que seja equivalente à sua ativação nos rins. A angiotensina II é responsável por induzir a vasoconstrição da arteríola eferente, provocando consequentemente, hipertensão glomerular, hiperfiltração e pode até intervir na alteração de permeabilidade da barreira de filtração glomerular. Torna-se assim um importante mediador da progressão de DRC devido ao dano renal que esta implica (como o desenvolvimento de glomeruloesclerose e de proteinúria). A angiotensina II é também responsável pela acumulação de matriz extracelular, mediada por ([TGF- β 1]), potenciando a fibrose ao nível dos rins, pois ocorre o aumento da transcrição e produção de moléculas inflamatórias e profibrogénicas. (Jepson, 2016; Reynolds & Lefebvre, 2013)

A aldosterona pode ser também um interveniente para o desenvolvimento de DRC através de mecanismos patogénicos. A sua produção é estimulada pela Angiotensina II e complementa a sua atividade. A aldosterona é responsável por mediar os processos de fibrose, aumento da resposta inflamatória (como estimulação do [TGF- β 1] e outros mediadores), produção de colagénio, aumento da proteinúria e doença glomerular bem como pelo aumento da absorção de sódio e excreção de potássio no córtex renal. (Jepson, 2016)

3.3.3. Hipertensão sistêmica

A hipertensão pode surgir devido a alterações em diversos sistemas que também se relacionam entre si, nomeadamente o sistema renal, sistema nervoso, vascular e cardiovascular. A hipertensão arterial pode ser classificada em primária ou secundária. (Chalhoub & Palma, 2017)

As evidências que afirmam que a hipertensão sistêmica contribui para o desenvolvimento ou progressão de DRC ainda não são asseguradas. Estudos com roedores afirmam observar alterações histopatológicas ao nível renal associadas a hipertensão, tais como arteriosclerose, glomeruloesclerose e atrofia tubular. No entanto, estudos epidemiológicos em gatos, comprovam que não se considera que a pressão sanguínea seja um fator de risco para o desenvolvimento de azotémia ou progressão de doença renal crónica. Felinos no mesmo estadió de DRC com hipertensão são mais proteinúricos do que os normotensos, sendo assim possível fazer uma associação entre o aumento da pressão sanguínea sistêmica e a progressão de DRC, visto que a proteinúria é um fator de risco evidente desta doença. (Jepson, 2016)

Cerca de 65-100% dos gatos que apresentam aumento da pressão sistêmica, demonstram ter perdas de função renal. Devido ao facto da existência de uma elevada prevalência (varia entre 20% e 65%) de gatos hipertensos com DRC, considera-se que esta doença é uma das principais causas de hipertensão secundária sistêmica. No entanto, a sua prevalência não parece aumentar com a gravidade da doença. (Chalhoub & Palma, 2017; Hori et al., 2018; Jepson, 2016)

Existem vários mecanismos envolvidos na fisiopatologia da hipertensão associada à doença renal crónica. A hipertensão sistêmica demonstra estar associada ao comprometimento da excreção de sódio, a um aumento do volume intravascular e a uma ativação excessiva do sistema renina-angiotensina-aldosterona (promove a hipertensão glomerular, agravando a proteinúria e aumentando o dano renal). Ocorre também uma estimulação simpática, alterações estruturais arteriais, disfunção do endotélio, diminuição local de óxido nítrico para mediar a vasodilatação, produção de endotelina vascular, aumento do stress oxidativo bem como aumento de moléculas reativas de oxigénio. (Chalhoub & Palma, 2017; Hori et al., 2018; Jepson, 2016)

Em gatos, parece também haver uma associação da fisiopatologia da hipertensão sistêmica com o aumento do tónus vascular. (Chalhoub & Palma, 2017)

3.3.4. **Hiperfosfatémia**

O aumento do fósforo sanguíneo pode ser justificado com o aumento da sua absorção ao nível intestinal, diminuição da sua excreção renal através da urina ou também devido a alterações de compartimentos intracelulares e extracelulares. A DRC é a principal causa de hiperfosfatémia em animais de companhia. (Mellanby, 2017)

O fósforo é filtrado livremente pelo glomérulo, logo a sua concentração está intimamente relacionada com a taxa de filtração glomerular. A hiperfosfatémia está associada à mineralização dos tecidos moles, que incluem os rins, logo contribui também para a progressão da DRC. A retenção de fósforo pode estar também implicado no desenvolvimento de outros fenómenos associados à progressão de DRC, nomeadamente a apoptose celular, stress oxidativo e degenerescência celular. Os estudos indicam que a cada aumento de 1mg/dl de fósforo no plasma, aumenta também o risco de progressão de doença renal crónica em cerca de 43%. (Hilla Chen et al., 2020; Jepson, 2016) É previsível que quanto maior for a concentração de fósforo no sangue, maior será o grau de gravidade da DRC. (Hilla Chen et al., 2020; Jepson, 2016) É também sabido que o aumento da concentração sérica de fósforo não é visível até pelo menos 85% dos nefrónios não serem funcionais. (Chew et al., 2011)

É de salientar que as dietas com quantidades excessivas de suplementação em fósforo parecem causar lesões ao nível renal, nomeadamente necrose dos túbulos contornados, calcificação e aumento em matriz extracelular. (Jepson, 2016)

3.3.5. **Proteinúria**

Os fatores como a hipertensão glomerular, a hiperfiltração e as alterações na permeabilidade seletiva da barreira de filtração glomerular, são causas de proteinúria. (Jepson, 2016)

É importante saber identificar a proteinúria em causa. Esta pode ter origem pré renal (hemólise, rabdomiólise), renal (glomerular ou tubular) e pós renal (urolitíase). A proteinúria glomerular, mais relacionada com DRC, está associada a perdas de albumina. Já os danos nos túbulos renais estão mais associados a defeitos congénitos ou a doença renal aguda adquirida. (Graham, 2017)

Os gatos que apresentam proteinúria estão mais propensos a apresentar doença glomerular, que parece ter um carácter mais progressivo que a doença tubular. Vários estudos demonstram também que a proteinúria pode desempenhar um papel de elevada

relevância na mediação de dano renal que está a ocorrer num animal. (Polzin, 2011) A presença de proteínas na urina, adquire efeitos pro-inflamatórios e pró-fibróticos, vão contribuir de forma direta para provocar danos tubulointersticiais. A proteinúria está também associada à conversão de células epiteliais tubulares em miofibroblastos, que estão relacionados com a formação de fibrose ao nível renal. (Polzin, 2011)

As proteínas de baixo tamanho molecular, como a albumina, são filtradas no glomérulo e reabsorvidas nos túbulos contornados proximais. Caso haja alterações em algum destes dois processos, há ocorrência de proteinúria. Em gatos com DRC, a presença de proteínas na urina acontece de forma natural. No entanto, a proteinúria atua como um fator de prognóstico para a sobrevivência destes animais, ou seja, a magnitude da proteinúria tem uma significância negativa no prognóstico de DRC. (Reynolds & Lefebvre, 2013; Syme & Jepson, 2017)

Em suma, a proteinúria é um parâmetro fundamental na patogénese envolvida na inflamação intestinal e na fibrose renal, portanto deve ser sempre avaliada em todos os pacientes com DRC. No entanto ainda são necessários mais estudos que comprovem a ligação efeito-causa entre a proteinúria e a progressão da doença renal crónica em felinos. (Jepson, 2016; Polzin, 2017)

3.3.6. **Hipóxia**

Nos rins, a perfusão cortical é muito mais elevada que a perfusão medular. Existe um mecanismo conta-corrente muito desenvolvido ao nível renal que permite uma vasta difusão de oxigénio. Logo, os rins tornam-se órgãos muito suscetíveis a alterações que provoquem modificações da disponibilidade de oxigénio. Apenas um episódio de isquémia renal pode induzir alterações estruturais crónicas, compatíveis com DRC, nomeadamente atrofia tubular, fibrose intersticial e inflamação mononuclear. (C. A. Brown et al., 2016; Jepson, 2016) Deste modo, a hipóxia torna-se um dos principais fatores que levam ao desenvolvimento e progressão da doença renal crónica. A hipóxia renal pode ser causada por stress e ativação excessiva do sistema nervoso simpático, pela idade avançada do animal, por hipermetabolismo tubular, anemia, qualquer outro fator que influencie a hemodinâmica dos rins (como hipertensão sistémica), bem como através da exposição a compostos com efeitos nefastos na normal vascularidade renal. Quando a DRC está numa fase inicial, ocorrem alterações hemoadaptativas, que tendem a aumentar a filtração glomerular bem como a pressão capilar a este nível. No entanto, estas

alterações levam a efeitos secundários, nomeadamente no suprimento de sangue e consequentemente de oxigénio, o que resulta em hipóxia. (C. A. Brown et al., 2016; Jepson, 2016)

3.3.7. **Anemia**

A anemia está muito associada a pacientes com DRC em estadios mais avançados. A gravidade da anemia torna-se proporcional à progressão da perda de função renal. A anemia associada a DRC é normocítica, normocrómica e não regenerativa. Esta condição está principalmente relacionada com a produção e secreção inadequada de eritropoietina pelos rins. Também pode desenvolver-se devido a perdas de sangue espontâneas ou iatrogénicas (hemorragias gastro intestinais), fraca/insuficiente nutrição (em proteína, ferro, folatos) inflamação/infeção crónica e hemólise dos eritrócitos (urémia). Nestas condições, torna-se difícil para o organismo do felino manter a quantidade necessária de eritrócitos, não só pela desregulação hormonal referida, mas também por carências nutricionais, perdas sanguíneas, fatores inibitórios da eritropoietina e mielofibrose. (DiBartola & Westropp, 2011; Polzin, 2017)

3.3.8. **Stress Oxidativo**

O stress oxidativo baseia-se num desequilíbrio, devido a falhas de resposta dos mecanismos de defesa, entre a quantidade excessiva de radicais oxidativos (moléculas reativas de oxigénio e moléculas reativas de nitrogénio) e a sua insuficiente degradação por sistemas antioxidantes. As moléculas reativas não são totalmente nocivas para o organismo. No entanto, um desequilíbrio pro/antioxidante, vai contribuir para uma situação de desregulação metabólica. (Cox, 2017; Jepson, 2016; Ling & Kuo, 2018)

Não se sabe ao certo qual é o papel concreto do stress oxidativo em DRC. Porém, é importante realçar que tem vindo a ser estudada a sua contribuição para a progressão da doença renal crónica, bem como para a perda de função renal. Os rins, particularmente as células tubulares renais, envolvem o consumo de muita energia, devido à sua elevada atividade metabólica que resulta na produção de radicais livres, que desempenham funções importantes na fisiologia renal. Estes órgãos tornam-se então, muito sensíveis a desequilíbrios, podendo desenvolver alterações (tanto no córtex como na medula). Em DRC, o stress oxidativo ocorre quando os nefrónios que permaneceram funcionais aumentam a produção de espécies oxidativas reativas aquando da hiperfiltração e

hiperfuncionalidade. Vão desenvolver-se alterações secundárias que variam entre variações do fluxo sanguíneo e retenção de sódio, inflamação, fibrose e proteinúria. (Cox, 2017; Jepson, 2016; Ling & Kuo, 2018)

3.3.9. **Hiperparatiroidismo Renal Secundário**

O hiperparatiroidismo renal secundário desenvolve-se precocemente no curso da DRC, deste modo pode estar presente em muitos felinos no momento do diagnóstico da doença. (Polzin, 2017) Um estudo relatou que a prevalência de hiperparatiroidismo renal secundário era de 84% em felinos em estádios finais de DRC e tinha uma prevalência de 47% em gatos assintomáticos com apenas com alterações bioquímicas características de DRC. (Polzin, 2011)

O hiperparatiroidismo associado a DRC tem origem multifatorial. Em doença renal, a retenção de fósforo promove de uma forma direta, a estimulação excessiva da paratiroide. A hiperfosfatémia, associada a uma diminuição da concentração de cálcio, juntamente com o aumento dos níveis de FGF-23 devido a perdas de função renal, provoca um aumento da excreção de PTH através das glândulas da paratiroide. Esta hormona atua em vários locais do organismo, nomeadamente ao nível ósseo, renal, cerebral e trato intestinal. A ação da paratormona vai provocar um aumento da reabsorção de cálcio. A PTH também tem vindo a ser reconhecida como uma toxina urémica que pode contribuir para um desenvolvimento de osteodistrofia renal, supressão da medula óssea, anemia e progressão da doença renal em medicina humana e em cães, porém não tem sido especificamente estudada em gatos. Sabe-se, no entanto, que uma diminuição dos níveis de calcitriol é das primeiras alterações que promovem o hiperparatiroidismo secundário renal. A PTH promove a formação da calcitriol ao nível renal. Por sua vez, o calcitriol vai inibir a síntese da hormona num mecanismo de *feedback* negativo. Sendo que a DRC provoca retenção de fósforo e de FGF-23, que apresentam efeitos inibitórios na produção de calcitriol (efeitos inibitórios ao nível dos túbulos renais), a síntese de PTH deixa de ser controlada. (Polzin, 2011)

Quando existe uma exposição crónica a um distúrbio eletrolítico, como o que acontece na doença renal crónica, inicia-se uma secreção autónoma da PTH, independentemente dos níveis séricos de cálcio. Irreversivelmente, geram-se quadros de hipercalcémia grave, hiperfosfatémia e hiperparatiroidismo (HPT). O hiperparatiroidismo vai acentuar a progressão da perda de função renal e a consequente mortalidade. O HPT

pode também estar associado a um aumento substancial das glândulas da paratiroide, que se tornam possíveis de palpar e por vezes são confundidas com massas na tiroide. (S. Brown, 2011; Mellanby, 2017; Parker, Gilor, & Chew, 2015; Polzin, 2017; van der Plas, Noltes, van Ginhoven, & Kruijff, 2019)

3.3.10. **Hiperaldosteronismo**

O hiperaldosteronismo, aldosteronismo primário ou síndrome de *Conn* é uma doença adrenocortical muito comum em gatos geriátricos. É caracterizado pela excreção excessiva de mineralocorticoides, maioritariamente a aldosterona, o que resulta em hipertensão arterial e/ou hipocaliémia. Os sinais clínicos associados à patologia estão relacionados com a hipertensão arterial sistêmica e a depleção do potássio. Secundária à hipertensão, os gatos apresentam, normalmente, tortuosidade dos vasos da retina, edema e descolamento da mesma. A hipocaliémia pode levar a fraqueza generalizada, paresia, membros posteriores em posição plantígrada e ventroflexão do pescoço. (Wasik & Behrend, 2020)

Tendo em conta as semelhanças nos achados laboratoriais da doença descrita e de DRC é importante distinguir as doenças para um diagnóstico correto. (Wasik & Behrend, 2020)

3.3.11. **Urémia Vs. Azotémia**

A urémia é uma condição clínica resultante da perda de função renal. As alterações ao nível glomerular, tubular e endócrino podem levar à retenção de metabolitos tóxicos, modificações de volumes, composição de fluídos e até mesmo ao excesso ou carência de hormonas. Os sinais clínicos associados a urémia refletem processos referidos anteriormente, no entanto ainda é necessário definir rigorosamente os fatores associados ao “síndrome urémico”, visto que são considerados efeitos de doença renal que ainda não são totalmente explicados. Os estudos recentes vêm confirmar que as concentrações de ureia em DRC apresentam uma elevada componente tóxica. (Vanholder, Gryp, & Glorieux, 2018) Esta molécula, por si só, induz alterações importantes no organismo. Promove mudanças relacionadas com a resistência à insulina, produção de radicais livres, apoptose e destruição da barreira protetora intestinal. A ureia está também relacionada com a origem do cianeto, amónia e compostos carbamilados, todos com um papel

importante nas alterações biológicas do organismo. (Palm, 2017; Polzin, 2017; Vanholder, Gryp, & Glorieux, 2018)

A azotémia é uma condição definida quando existem alterações nas concentrações de ureia, creatinina e outras substâncias nitrogenadas no sangue ou plasma. É um achado laboratorial e pode ter inúmeras etiologias, que não implicam a presença ou ausência de sintomas, visto que a azotémia pode ser motivada devido a causas não relacionadas diretamente a alterações renais logo, não deve ser imediatamente associada a doença renal. A azotémia pode ter origem pré renal, renal e pós renal, todas estas causas estão associadas a diminuição da taxa de filtração glomerular. A azotémia de origem renal é a que se encontra relacionada com a DRC. Esta confirma a presença de doença ou dano renal. (Palm, 2017)

É também de salientar que a azotémia pode existir na ausência de urémia ou doença renal (pré renal), no entanto a urémia não pode ocorrer sem a presença de azotémia, mas pode manifestar-se na ausência de doença renal (por perda de urina através dos ureteres ou bexiga para o interior dos tecidos, uroabdómen). (Polzin, 2017)

3.3.12. **Desidratação**

A desidratação pode amplificar os efeitos dos danos renais visto que vai provocar o aumento da reabsorção de toxinas no contexto da depleção de volume. Estudos em medicina humana comprovam que vários episódios repetidos de desidratação podem causar DRC. (Yang, Wu, & Li, 2020) Este facto explica-se através da patogénese do mecanismo da desidratação-associada a DRC. Concluiu-se também que é importante inquirir os pacientes sobre possíveis histórias de desidratação em casos com nefropatias isquémicas não explicadas. (Yang et al., 2020)

Os Gatos com DRC em estadios mais avançados, tendem a ser mais suscetíveis à desidratação crónica. A administração subcutânea de fluídos tem vindo a ser a melhor forma de prevenção e controlo para a evolução da desidratação associada à doença em ambulatório. (Segev, 2018)

3.4. **Diagnóstico**

Para ser possível alcançar um melhor controlo da doença renal crónica, bem como um melhor prognóstico da mesma, o diagnóstico de DRC deve basear-se em seis objetivos

principais; 1) Confirmação da presença de doença renal; 2) Distinção entre doença aguda e crónica; 3) Definição do estadio IRIS de DRC; 4) Identificação de complicações clínicas, bioquímicas e hematológicas de DRC; 5) Determinação do diagnóstico primário e 6) Identificar a presença de doenças concomitantes que possam estar presentes. (Alleman & Wamsley, 2018)

3.4.1. **Anamnese e Exame Físico:**

Anteriormente considerava-se que com a perda aproximada de 75% das funções renais a doença renal crónica se torna clinicamente perceptível, no entanto este facto tem vindo a ser contrariado visto que, ao longo da progressão da doença, a morbilidade evidencia-se significativamente bem como a exacerbação dos sinais clínicos. Os sinais clínicos mais comuns são a perda de peso, depressão e anorexia, poliúria (PU), polidipsia (PD) e vómitos. (Tabela 1) (Conroy et al., 2019) A maioria dos sinais são inespecíficos e para além dos referidos anteriormente, estes animais também podem apresentar inapetência, letargia e halitose. Ao exame físico é notória a fraca condição corporal, mucosas pálidas, desidratação, pelagem com má qualidade (figura 3) e achados anormais à palpação dos rins (tamanho reduzido ou com irregularidades, por exemplo) (Paepe & Daminet, 2013)

O diagnóstico clínico de DRC é feito com base na história clínica, exame físico e sinais clínicos compatíveis com a doença. Cada vez mais se torna possível o diagnóstico precoce de DRC. Diariamente, os clínicos estão a tornar-se mais capazes no diagnóstico de gatos não azotémicos em IRIS estadio I de doença renal crónica. (Groves, 2020)

É importante que os veterinários estejam atentos à idade do animal. Os Gatos sénior e geriátricos requerem atenção redobrada quando existe suspeita de qualquer sinal compatível com DRC, devido à sua maior suscetibilidade. Ter em atenção que a raça do paciente também é um dado importante bem como todos os outros fatores de risco referidos anteriormente. (Paepe & Daminet, 2013)

A anamnese, história clínica, é de enorme relevância. Os gatos com DRC podem encontrar-se em diferentes estadios da doença e a demonstração de sinais clínicos vai variar consoante este facto. (Paepe & Daminet, 2013)

Na recolha da história clínica, é importante que o médico veterinário perceba se foi um processo gradual ou agudo e como tem sido a progressão do quadro clínico. Fazer

questões sobre a quantidade de água ingerida diariamente bem como a frequência e volume de urina é também fundamental. (Ford & Mazzaferro, 2006)

No momento do exame físico é essencial ter em atenção os parâmetros que avaliam o grau de desidratação (prega de pele, posição do globo ocular, humidade das mucosas), avaliar o pulso (frequência, intensidade e amplitude). A avaliação da cavidade oral não deve ser posta de parte. A existência de úlceras (na mucosa bucal e língua principalmente-necrose das margens da língua) é uma das principais consequências de urémia, embora ocorram raramente em DRC. A observação da coloração das mucosas é um procedimento relevante. Edema, descolamento e hemorragia da retina podem também surgir como complicações mais raras associadas a doença renal. Os sinais clínicos relacionados com o trato gastrointestinal, em estádios mais avançados da doença, também estão intimamente relacionados com a urémia; e podem ser inespecíficos, como diminuição do apetite, perda de peso, náusea e anorexia, ou mais específicos como halitose (“hálito urémico”), vômitos e diarreia (desenvolvimento de enterocolites urémicas), podem também desenvolver melena e hematoquécia. (N. Finch & Heiene, 2018; Ford & Mazzaferro, 2006)

A prevalência da obstipação associada a DRC ainda não foi reportada, no entanto é uma condição comum em gatos. A sua etiologia associada a doença renal está relacionada com a desidratação (reabsorção compensatória no cólon) e a hipocaliémia, que pode alterar a motilidade do cólon. (J. M. Quimby, 2016)

Nos gatos é possível palpar os dois rins quando da palpação abdominal, é necessário avaliar o tamanho, forma, consistência, existência ou não de dor (sensibilidade) e a sua localização na cavidade abdominal. (N. Finch & Heiene, 2018; Ford & Mazzaferro, 2006) A palpação da bexiga é também um passo relevante. Esta é avaliada quanto à sua posição no abdómen, grau de distensão, sensibilidade e presença de massas. A presença de uma bexiga cheia, num animal desidratado, sem obstrução uretral, sugere poliúria, sinal característico de DRC. (Bartges & Polzin, 2011)

Caso seja possível no momento, o médico veterinário deve também fazer uma medição da pressão sanguínea. (N. Finch & Heiene, 2018; Ford & Mazzaferro, 2006)

Tabela 1: Sinais clínicos de DRC

Anamnese:	Exame físico:
Idade, Raça, sexo	Mucosas pálidas
PU/PD	Fraca Condição Corporal
Perda de Peso	Desidratação
Prostração/Anorexia	Rins anormais à palpação
Vómitos	PAS elevada
Halitose	Doença periodontal/gengivite/Estomatite/Ulceração da mucosa bucal/ Halitose
Alterações na pelagem	Fraca pelagem/ Mau aspeto do pelo

Em suma, torna-se importante tentar recolher toda a informação considerada essencial no momento da consulta (descrita na tabela 1), para que desse modo seja possível compreender melhor a evolução da doença e tentar agir precocemente.



Figura 3: Gato doente renal crónico, com fraca condição corporal, desidratado e com mau aspeto do pelo. Apresenta um cateter no membro anterior direito para administração de fluidos. (imagens cedidas pelo Centro hospitalar veterinário)

3.4.2. **Exames Laboratoriais:**

A todos os animais com suspeitas de DRC, para além de uma anamnese pormenorizada e de um exame físico completo, devem também ser realizados testes que avaliam a patologia clínica, nomeadamente o painel bioquímico, o painel hematológico, urianálise com exame do sedimento e urocultura bacteriológica. A realização de exames imagiológicos também não deve ser descartada. É importante a realização de uma radiografia e ecografia abdominais. Todos os procedimentos referidos são essenciais para uma avaliação do estadio da doença e um consequente plano terapêutico adequado, bem como uma avaliação do prognóstico do paciente. (S. A. Brown, 2016)

Todos os exames que nos permitam avaliar a TFG são benéficos visto que esta representa o melhor indicador de função renal. É importante para o diagnóstico, prognóstico e acompanhamento dos pacientes, os níveis de azotemia presentes visto que a concentração de ureia e creatinina são bons avaliadores da TFG. No entanto, podem ser afetados por outros fatores. A concentração de creatinina pode ser afetada pela hidratação e pela massa muscular, também a concentração de ureia pode variar com inúmeros fatores extra renais. A densidade urinária deve ser também avaliada. Normalmente, gatos diagnosticados com azotemia renal devido ao aumento da creatinina sérica, apresentam uma densidade urinária baixa, inferior a 1.035. (N. Finch & Heiene, 2018; Groves, 2020)

A magnitude da azotemia não pode ser utilizada para determinar a sua origem (pré renal, renal ou pós renal). Antes de qualquer tratamento, o local ou a causa da azotemia presente deve ser identificado com a ajuda da anamnese e exame físico. (Ford & Mazzaferro, 2006)

Apesar da ureia e creatinina serem normalmente medidas em simultâneo, existe uma preferência pela creatinina para avaliação da TFG visto que esta é afetada por menos fatores extra renais, quando comparada com a ureia. (Groves, 2020)

A medição dos níveis de SDMA tem sido uma prática cada vez mais frequente. Como já foi referido anteriormente, a mensuração deste parâmetro permite inferir sobre a função renal do animal pois a sua concentração é inversamente proporcional à TFG e aumenta muito antes do aumento da creatinina, o que permite uma deteção mais precoce da doença. No entanto, uma medição única deste parâmetro não é suficiente visto que ocorrem flutuações diárias que podem ser afetadas pela hidratação, ingestão de toxinas e substâncias medicamentosas. (Parker, 2018)

É de salientar, que não se deve fazer um diagnóstico definitivo de DRC tendo por base apenas um resultado elevado de creatinina ou SDMA. É necessário que estes resultados sejam persistentes, pelo menos num período de três meses, sendo que após se verificar um valor alterado, deve ser feita uma repetição do exame passado esse período. Caso as concentrações estejam, inicialmente, no limite, o paciente deve ser reavaliado após duas semanas, para confirmação do valor e, posteriormente, a cada três meses para avaliação da função renal. O quadro clínico do paciente deve ser revisto na sua totalidade, nunca analisando um parâmetro singular, mas sim todo o conjunto de alterações clínicas para, deste modo, ser possível alcançar o diagnóstico final. (Grauer, 2019; Parker, 2018)

3.4.2.1. Análises bioquímicas:

Como já foi referido anteriormente, a azotémia (medida através dos valores de ureia e creatinina) e a hiperfosfatémia (numa fase mais avançada) são achados comuns em DRC.

Rotineiramente, através de análises bioquímicas, é possível ter o acesso rápido a esses valores e deste modo torna-se exequível avaliar o grau da doença renal. Os valores e os parâmetros referidos encontram-se descritos na tabela 2.

Tabela 2: Parâmetros bioquímicos comumente avaliados no diagnóstico de DRC

Parâmetros Relevantes:	Valores de Referência (mg/dl)
Creatinina (CREA)	0.8-1.6
Ureia (BUN)	15-35
Fósforo (P)	2.5-5.0

Nas análises bioquímicas podem também ser avaliados os valores da albumina devido à possibilidade de existência de nefropatias com perda de proteína. No seguimento deste facto, o síndrome nefrótico pode estar presente (apesar de menos comum), associado à nefropatia e a perdas de proteína na urina. Este é caracterizado pela presença de proteinúria, hipoalbuminémia, acumulação de fluido extracelular e hipercolesteronémia. A hipercolesteronémia pode surgir como consequência fisiopatológica da diminuição da pressão oncótica, bem como pela estimulação hepática (devido à hipoalbuminémia) que promove a hiperlipidémia. No entanto, as opiniões existentes sobre o desenvolvimento de hipercolesteronémia ainda divergem. A hipoalbuminémia é uma consequência direta da proteinúria, em pacientes com síndrome nefrótico. (Pressler, 2011)

3.4.2.1.1. Ionograma:

O ionograma pode também ser considerado no diagnóstico de DRC para avaliação dos desequilíbrios eletrolíticos presentes.

Sódio: A hipernatrémia pode estar presente em pacientes com DRC crónica descompensada devido aos elevados estados de desidratação ou consequente à retenção deste ião devido à perda de nefrónios funcionais. Hiponatrémia também pode acontecer em casos mais esporádicos caso tenha ocorrido retenção de água. (Chew et al., 2011)

Potássio: A maioria dos animais apresenta os níveis de potássio normais. A hipercaliémia apenas ocorre em situações de oligúria ou anúria. A hipocaliémia pode ocorrer entre 10-30% dos gatos que apresentem anorexia, perda de massa muscular, vômitos e poliúria associados e também ingestão inadequada de potássio. A hipocaliémia pode surgir devido a DRC, mas também pode ser um fator de risco para promover a doença. A falta deste ião contribui para anorexia, depressão e fraqueza generalizada. (Chew et al., 2011; Polzin, 2017)

Cálcio: A concentração sérica de cálcio em DRC, encontra-se normalmente entre valores de referência. É importante avaliar a concentração de cálcio ionizado pois a mensuração do cálcio total não deve ser o único parâmetro para avaliar o animal, de modo a não obter erros de interpretação. A hipercalcémia pode contribuir para DRC e esta pode também contribuir para a elevação da concentração de cálcio, no entanto, apenas a hipercalcemia ionizada (fração biologicamente ativa) pode causar DRC (provoca danos renais devido a vasoconstrição e mineralizações tubulares) (Chew et al., 2011)

3.4.2.1.2. SDMA:

A medição dos níveis de SDMA, como teste de função renal em complemento da mensuração da creatinina, para diagnóstico mais precoce de doença renal, foi incorporada pela IRIS. Aumentos persistentes de 14mg/dl no SDMA e valores de creatinina sérica de 1,6mg/dl, sugerem que a função renal esteja reduzida e que haja uma possibilidade do paciente se encontrar no estadio I de DRC. Os valores de SDMA participam no auxílio do diagnóstico de pacientes nos estadios iniciais da doença (I e II), visto que nestes os níveis de creatinina não aumentaram para valores superiores aos de referência. (Lourenço & Albuquerque, 2019; Relford et al., 2016)

3.4.2.2. **Hemograma:**

Uma contagem completa das células sanguíneas é um passo essencial para o diagnóstico de DRC. Permite detetar a presença de anemias (não regenerativas, normocrômicas e normocíticas), comuns na doença renal. No entanto as anemias podem estar mascaradas devido à desidratação, que causa hemoconcentração, logo o hematócrito é um dos parâmetros que deve ser corretamente verificado. Pode também estar presente um leucograma de stress (neutrofilia madura e linfopenia) os níveis de plaquetas

encontram-se, normalmente, dentro dos valores de referência. (Chew et al., 2011; Syme & Jepson, 2017)

3.4.2.3. Urianálise:

A análise de urina não deve ser descartada na realização de um diagnóstico de DRC. A cistocentese tem vindo a ser a técnica de colheita de urina mais utilizada. É um método rápido e atraumático e a amostra colhida não é contaminada. (Barber, 2004; Hutting, 2016)

A urianálise inclui a avaliação da tonalidade, aspeto e clareza da urina, a análise microscópica do sedimento urinário, a medição da densidade urinária bem como a presença ou ausência de proteinúria, eritrócitos e leucócitos, bactérias, cristais e também pigmentúria (análise química urinária). (Parker, 2018)

3.4.2.3.1. Tonalidade e clareza:

A tonalidade da urina pode variar consoante a dieta, administração de determinadas medicações e estado de hidratação. A urina pode também variar entre clara a turva, consoante a quantidade de partículas existentes na mesma. A exame microscópico do sedimento urinário é essencial para a investigação da variação da tonalidade e clareza da urina. (Piech & Wycislo, 2018)

3.4.2.3.2. Densidade urinária:

Na maioria das vezes, a capacidade de concentração urinária já está alterada muito previamente ao aumento sérico da ureia e da creatinina. Estudos afirmam que esta função é comprometida quando existem aproximadamente 2/3 de dano renal, enquanto que a azotémia desenvolve-se quando ocorre uma perda de 3/4 dos nefrónios funcionais. Os valores normais de densidade urinária nos gatos variam entre 1.035 a 1.060. No entanto é importante ter em atenção que a normalidade pode variar com alguns fatores, principalmente o estado de hidratação do paciente. (Parker, 2018; Watson, Lefebvre, & Elliott, 2015) Os valores de referência para classificar a urina consoante a densidade, estão descritos na tabela 3.

Tabela 3: Classificação da urina baseada nos valores de densidade urinária (adaptada da IRIS e (N. Finch & Heiene, 2018)

Tipos de Urina	Densidade Urinária
Hiperestenúrica	>1.035
Hipostenúrica	<1.008
Intervalo de concentração mínima	1.013-1.034
Isostenúrica	1.008-1.012

A isostenúria está presente quando existe uma perda de 67% dos nefrônios funcionais. A incapacidade de concentrar a urina quando existe desidratação é forte indicador de doença renal e quando acompanhada por azotemia, a falha ou doença renal deve ser fortemente considerada. Um aumento da concentração urinária que não seja acompanhado com azotemia, normalmente não é compatível com DRC, no entanto não se deve descartar doença renal em gatos que apresentem um aumento da concentração urinária (1.040 a 1.045) e estejam azotêmicos, visto que estes animais têm uma elevada capacidade de concentração da urina. (Chew et al., 2011; Watson et al., 2015)

3.4.2.3.3. Sedimento Urinário:

A análise do sedimento urinário é também uma etapa importante para o diagnóstico da DRC, nomeadamente para inflamações do trato urinário e infeções bacterianas. É um teste semiquantitativo que permite avaliar a presença de células, microorganismos, cristais e cilindros e concluir sobre uma possível doença do trato urinário. O sedimento urinário de um gato saudável contém leucócitos e eritrócitos, gotículas lipídicas e, por vezes, cristais e cilindros. Uma análise de sedimento sem alterações não é sinónimo de inexistência de doença renal. (Alleman & Wamsley, 2018; Barber, 2004)

3.4.2.3.4. Urocultura:

A urocultura é um teste para o diagnóstico de infeções do trato urinário (ITU) e podem também estar presentes mesmo com o sedimento urinário inativo. (Barber, 2004; Chew et al., 2011)

As culturas de urina positivas (CUP) em gatos geriátricos são frequentemente assintomáticas. As fêmeas parecem apresentar maior risco de CUP, tal como animais com idade mais avançada. A maioria das diretrizes associadas a doenças comuns em animais geriátricos, nomeadamente a DRC, incentivam as culturas de urina como testes de rotina

e o tratamento é fortemente recomendado de modo a reduzir os riscos de infecções ascendentes e exacerbação dos danos ao nível renal. Um estudo concluiu que cerca de 30% dos gatos com DRC apresentam cultura urinária positiva e a *Escherichia coli* representa o agente infeccioso mais comum em ITU. (White, Stevenson, Malik, Snow, & Norris, 2013)

3.4.2.3.5. Proteinúria:

Os Animais saudáveis podem apresentar pequenas quantidades de proteína na urina sem necessariamente da existência de uma patologia associada. Uma excreção de 30mg/kg de proteína na urina são valores considerados normais nos gatos. (Barber, 2004)

Quando se observa proteinúria (concentração anormal de proteínas na urina), a presença de proteínas na tira reativa, na ausência de hematúria e/ou piúria, torna-se necessário avaliar a gravidade desta patologia e para tal é necessário realizar a medição da proteína na urina ao longo de 24 horas, ensaios imunológicos para a albuminúria ou realizar a proporção entre proteinúria e a creatinúria (rácio PCU). Este último deve ser avaliado juntamente com o sedimento urinário visto que a presença de células sanguíneas e/ou bactérias pode influenciar os resultados. (Chew et al., 2011; Grauer, 2016)

Foi demonstrado que o rácio PCU é um excelente método de avaliação e diagnóstico visto que correlaciona eficazmente a excreção medida de proteína na urina em 24h, tornando-se assim um método de eleição. (Barber, 2004)

3.4.2.4. **Pressão arterial sistólica:**

A pressão sanguínea (PS) pode ser medida através de técnicas diretas e indiretas. Apesar das primeiras serem o *goldstandard*, estas envolvem procedimentos mais invasivos (cateterização arterial), logo as técnicas indiretas são mais aplicáveis clinicamente. (Barber, 2004)

A pressão sanguínea pode ser medida indiretamente com o *doppler*, oscilometria e técnicas de fotopletismografia. Usualmente a oscilometria é preferível em prática clínica devido à facilidade associada à técnica. (Hori et al., 2018)

A gravidade da hipertensão aumenta com a progressão da DRC. Sabe-se que se a pressão arterial sistólica (PAS) for superior a 180mmHg, o animal apresenta um elevado risco de desenvolvimento de cegueira e de dano renal grave. As retinopatias desenvolvem-se em 60% dos gatos hipertensos. Os sinais clínicos comuns incluem letargia, cegueira, hemorragia e descolamento da retina, hemorragia cerebral, convulsões e hipertrofia ventricular. Os gatos com DRC apresentam um aumento significativo da

pressão sanguínea. Um estudo recente que classifica a pressão sanguínea sistêmica baseado nas *guidelines* do *American College of Veterinary Internal Medicine*, avaliou a prevalência de hipertensão associada à gravidade da DRC. Concluiu que esta é diagnosticada em 32,5% dos gatos com DRC e a prevalência de hipertensão em estádios mais avançados da doença é significativamente mais elevada. Também concluiu que gatos que apresentem valores de creatinina sérica superiores a 3,7 mg/dl, apresentam maior risco de desenvolver hipertensão grave. Existe também uma associação entre hipertensão e o aumento da proteinúria, amplificando consideravelmente os danos renais. Controlar a hipertensão para diminuir os efeitos da proteinúria parece ser um objetivo a alcançar para o controlo da DRC. (Hori et al., 2018; Polzin, 2017)

3.4.3. **Exames Imagiológicos:**

Em DRC é possível observar, imagiologicamente, um ou ambos os rins com tamanhos reduzidos e com irregularidades. Podem também apresentar alterações devido a mineralização ou cálculos. Caso esteja apenas um rim afetado, o órgão contralateral pode apresentar uma hipertrofia compensatória e aumentar o seu tamanho. (Hudson, 2020)

3.4.3.1. **Radiografia abdominal:**

Num gato com DRC é comum observar um ou ambos os rins com margens irregulares, tamanhos reduzidos e opacidades minerais. (Hudson, 2020)

Radiografias abdominais podem ser benéficas a identificar cálculos radiopacos (oxalato de cálcio) no trato urinário e observar as dimensões dos rins. Em DRC, é comum que os rins se apresentem com dimensões reduzidas, no entanto pode ser identificada nefromegália unilateral caso o órgão tenha hipertrofiado em resposta a perdas de função renal no órgão contralateral. (N. Finch & Heiene, 2018)

Torna-se vantajosa a realização de projeções ventrodorsais e laterais (figuras 4 e 5), para ser possível uma visualização mais ampla e completa de todo o abdómen do animal, nomeadamente do trato urinário. (Hudson, 2020)



Figura 5: Raio-x ventrodorsal de felino doente renal crónico com ureterolítase esquerda (cedido por centro hospitalar veterinário)

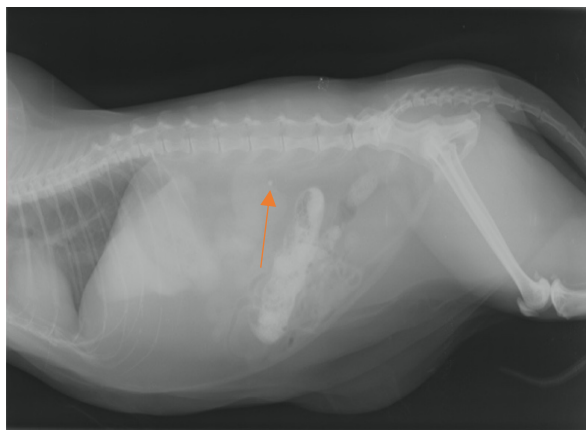


Figura 4: Raio-x lateral direito de felino doente renal crónico com ureterolítase esquerda (cedido por centro hospitalar veterinário)

3.4.3.2. Ecografia abdominal:

Este exame complementar de diagnóstico representa uma das melhores escolhas imagiológicas pois permite uma excelente visualização dos rins, nomeadamente o tamanho, forma e arquitetura interna (figuras 6 e 7). (Debruyn et al., 2012; Hudson & Holland, 2016; Pollard & Phillips, 2017)

Os rins podem surgir normais na ecografia, no entanto pode também ser possível a observação de alterações (redução) da definição corticomedular, redução ou aumento da espessura cortical em relação à medula, dilatação pélvica renal e alterações focais ou difusas da ecogenicidade. (Debruyn et al., 2012; Hudson & Holland, 2016; Pollard & Phillips, 2017)

Em gatos com DRC é comum observar irregularidades ou ondulações da margem capsular, lesões corticais segmentares ou outras alterações na ecogenicidade cortical, que normalmente apresenta-se hiperecótica e ocasionalmente hipoeecótica e a arquitetura interna renal é fracamente discernível. Em estadios mais avançados da doença podem observar-se pequenas zonas de mineralização, representadas como focos hiperecóticos com ou sem sombra acústica. Estes focos formam-se devido a deposições patológicas de cálcio e fósforo. (Debruyn et al., 2012; Hudson & Holland, 2016; Pollard & Phillips, 2017)

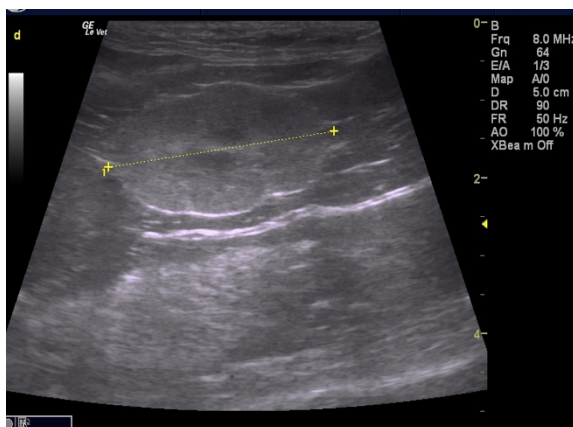


Figura 7: Ecografia rim direito crônico (cedida pelo Centro Hospitalar Veterinário)

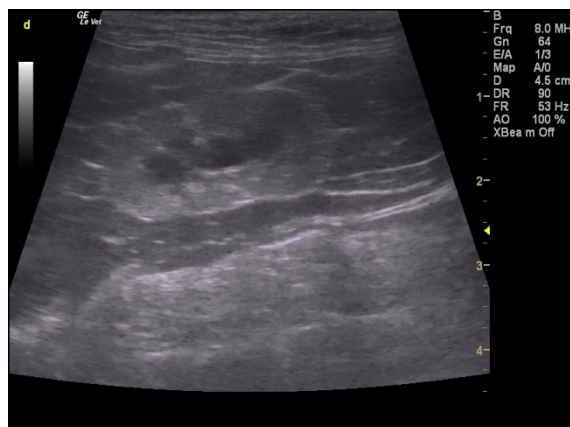


Figura 6: Ecografia rim direito crônico (Cedida pelo Centro Hospitalar Veterinário)

3.4.4. **Biópsia renal**

A biópsia renal permite estabelecer o diagnóstico histológico correto e deve ser sempre considerada após a completa avaliação clínica do paciente e quando a sua realização, poderá ser indispensável para o melhor manejo e prognóstico da doença. (Chew et al., 2011; Elliott et al., 2018)

A biópsia renal está indicada quando existe presença de proteinúria severa num paciente não azotémico, agravamento da proteinúria num paciente com DRC, DRC em animais jovens, nefromegália e dano renal agudo (biópsia surge como indicador de prognóstico). O seu principal objetivo é obter uma amostra de córtex renal suficientemente significativa de modo a conter pelo menos cinco glomérulos. existem inúmeras complicações associadas às diversas técnicas, nomeadamente a possibilidade de hemorragia, a complicação mais comum (pode ser subcapsular ou para a cavidade peritoneal), enfartes lineares (muito comum nos felinos devido ao reduzido tamanho dos rins) e hidronefrose. Estão descritas a técnica percutânea, a laparoscópica, aberta e a ecoguiada. (Chew et al., 2011; Elliott et al., 2018)

3.5. **DOENÇA RENAL AGUDA, DOENÇA RENAL CRÓNICA E AGUDIZAÇÃO DE DRC**

A doença renal crónica e a doença renal aguda estão interrelacionadas e a presença de uma representa um fator de risco para a outra. É importante saber diferenciar um

processo renal agudo de um processo renal crónico visto que as consequências de um e de outro são diferentes a curto e longo prazo. A expressão da lesão renal depende da natureza, localização e gravidade do dano renal durante a doença. As duas doenças apresentam diferenças significativas ao nível do exame físico, exame laboratorial e urianálise, torna-se então importante perceber as distinções entre estes aspetos para o diagnóstico ser o mais correto. (Barber, 2004; Hilla Chen et al., 2020; Cowgill, 2012; Yerramilli, Farace, Quinn, & Yerramilli, 2016)

A doença renal aguda é caracterizada por um dano súbito renal que, ocasionalmente, é acompanhado com uma diminuição da função renal. Esta doença é, geralmente, reversível e com taxas de sobrevivência aproximadamente de 50%. O prognóstico é variável e dependente de vários fatores, nomeadamente da etiologia, gravidade da lesão, envolvimento de outros órgãos e resposta às terapias. A DRC é um processo progressivo e irreversível, que resulta numa diminuição continua da função renal. A sua manifestação clínica vai depender do estadio da doença e da gravidade que o processo alcançou. Por vezes, animais com DRC experienciam uma diminuição aguda da função renal. (Barber, 2004; Hilla Chen et al., 2020; Cowgill, 2012; Yerramilli et al., 2016)

Recentemente foi realizado um estudo retrospectivo cujo objetivo foi caracterizar a etiologia, achados clínicos e patológicos e o prognóstico a longo e curto prazo da agudização da doença renal. (Hilla Chen et al., 2020) Concluiu-se que as obstruções ureterais, pielonefrites presuntivas e eventos isquémicos são comumente identificados como etiologias de agudizações de DRC. A curto prazo, este fenómeno pode ser comparado com doença renal aguda (devido às semelhanças sintomatológicas e a uma elevada dificuldade de determinação concreta da etiologia), no entanto a longo prazo o prognóstico torna-se reservado. Concluiu-se também que o fósforo sérico é um excelente avaliador de prognóstico a curto prazo. Sabe-se também que exacerbações de DRC afetam o prognóstico dos gatos a longo prazo, aumentando a progressão da doença e diminuindo o tempo de sobrevivência. (Barber, 2004; Hilla Chen et al., 2020; Cowgill, 2012; Yerramilli et al., 2016)

3.6. **ESTADIAMENTO DE DRC:**

A doença renal crónica é bastante comum e afeta uma grande percentagem de felinos domésticos. Para promover uma categorização mais uniforme da doença, nomeadamente das manifestações clínicas mais comuns, diagnóstico e especialmente do tratamento e do prognóstico, a *International Renal Interest Society* (IRIS), propôs um sistema de estadiamento gradual para cães e gatos. A medição da creatinina sérica para estimar a função renal é o parâmetro utilizado para o estadiamento primário de cada paciente. A medição dos valores de SDMA nos parâmetros de estadiamento da IRIS permite um diagnóstico mais precoce da doença, bem como traçar o melhor tratamento possível. Adicionalmente, também é utilizada a hipertensão arterial sistémica e a existência ou ausência de proteinúria para uma melhor classificação. A IRIS recomenda a interpretação dos valores séricos da creatinina e de SDMA de uma forma complementar, visto que ambos permitem inferir sobre a viabilidade da capacidade excretora renal. Felizmente, o sistema de estadiamento de DRC da IRIS foi adotado internacionalmente de forma a ser possível uma uniformidade no manejo da doença por parte dos médicos veterinários, pois este fornece todas as diretrizes necessárias para tal. (Cowgill, 2012; IRIS, 2019a) Os valores de referência da creatinina e do SDMA, para o estadiamento de DRC, encontram-se descritos na tabela 4.

Tabela 4: Estadiamento IRIS (Adaptada de IRIS)

Estadio IRIS	Creatinina mg/dl	SDMA µg/dl
I	<1,6	<18
II	1,6-2,8	18-25
III	2,9-5,0	26-38
IV	>5,0	>38

I: Neste estadio, os valores de creatinina encontram-se normais. Os valores de SDMA estão normais ou ligeiramente aumentados (SDMA >14 µg/dl persistentemente pode ser indicativo de DRC precoce). Os pacientes encontram-se não azotémicos. Podem, no entanto, existir outras alterações urinárias como uma capacidade inadequada de concentração de urina. Podem também existir alterações à palpação ou imagiológicas. (IRIS, 2019a; Sparkes et al., 2016)

II: Neste estadio a creatinina encontra-se normal ou ligeiramente aumentada. Existe uma ligeira azotémia bem como um pequeno aumento dos valores de SDMA. Neste grau de

doença renal, os animais podem apresentar sintomas ligeiros ou até mesmo ausentes. (Sparkes et al., 2016)

III: Neste estadio existe um grau de azotémia moderado. Existência de sinais clínicos renais e extra renais. Caso haja sinais clínicos marcados, pode considerar-se que o animal se encontra no estadio III avançado, caso os sinais estejam ausentes, pode considerar-se que o paciente se encontra num estadio III mais precoce. (IRIS, 2019a; Sparkes et al., 2016)

IV: Neste estadio da doença, existe um grau de azotémia muito marcado e um risco bastante elevado de sinais clínicos sistémicos bem como crises urémicas. (IRIS, 2019a; Sparkes et al., 2016)

Tabela 5:Discrepâncias no Estadiamento IRIS (adaptada de IRIS)

SDMA (µg/dl)	Creatinina (mg/dl)	Discrepâncias
Persistentemente >18	<1,6	Paciente (estadio I baseado na creatinina) deve ser pertencer ao estadio II e ser tratado consoante essa classificação.
Persistentemente >25	1,6-2,8	Paciente (estadio II baseado na creatinina) deve pertencer ao estadio III e tratado consoante esta classificação.
Persistentemente >38	2,9-5,0	Paciente (estadio III baseado na creatinina) deve pertencer ao estadio IV e tratado consoante esta classificação.

3.6.1. **Subestadiamento:**

O subestadiamento da DRC é feito com base nos valores da proteinúria e da pressão sanguínea. Os valores de referência para a classificação encontram-se descritos nas tabelas 6 e 7.

Tabela 6:Classificação consoante o RPCU (adaptada de IRIS)

RPCU	Classificação
<0.2	Não proteinúrico
0.2-0.4	<i>Borderline</i> Proteinúrico
>0.4	Proteinúrico

Tabela 7: Classificação consoante a Pressão arterial (adaptada de IRIS)

Classificação	PAS (mmHg)	Risco de dano no órgão
Normotenso	<140	Mínimo
Prehipertenso	140-159	Baixo
Hipertenso	160-179	Moderado
Hipertensão grave	>180	Severo

3.7. **CONTROLO E TRATAMENTO DE DRC**

Os dois principais objetivos a ser cumpridos no tratamento de DRC são: 1) Assegurar e prolongar a qualidade de vida do paciente e 2) Tentar aumentar o tempo de sobrevivência do mesmo. (Sparkes et al., 2016)

Para os objetivos descritos serem cumpridos, é essencial controlar os sinais clínicos presentes, bem como as complicações sistémicas associadas. É também importante travar ao máximo a progressão da doença e para tal é relevante tratar a causa primária da patologia, quando possível. A prevenção da progressão da doença é primordial, visto que quando o paciente já se encontra num estadio terminal da doença, o manejo torna-se muito dispendioso e com taxas de sucesso muito baixas. (Barber, 2004)

Devido à natureza crónica da doença, é essencial uma monitorização regular. Existe também uma elevada probabilidade de serem necessárias inúmeras intervenções ao longo da vida do animal. Por este motivo, é importante que exista uma boa relação e comunicação entre o médico veterinário e o tutor do paciente pois torna-se mais acessível a individualização dos planos de manejo, tendo sempre em consideração a capacidade de adaptação do tutor bem como as necessidades do paciente. (Sparkes et al., 2016)

Depois de uma avaliação detalhada do paciente, nomeadamente a deteção e manejo das doenças concomitantes que possam existir, o estadiamento e subestadiamento no sistema IRIS (após estabilização), é necessário avaliar as prioridades terapêuticas, estudar a probabilidade da ocorrência de agudizações da doença, bem como o grau de progressão que esta poderá atingir. (Sparkes et al., 2016)

3.7.1.1. **Manejo da Desidratação:**

Um dos objetivos principais no manejo de DRC é minimizar a azotemia pré renal presente, para tal é necessário assegurar uma hidratação adequada bem como promover uma melhoria da perfusão renal. Para além da necessidade de disponibilidade contínua de água ao paciente, a administração de fluídos intravenosos é uma solução eficaz em períodos de crises agudas da doença. Paliativamente, como medida mais conservadora para manter uma hidratação contínua do paciente em casa, recorre-se à administração de fluídos subcutâneos. O Cloreto de sódio a 0,9% (NaCl 0,9%) e Lactato de Ringer são as escolhas preferenciais. O volume de líquido a ser administrado deve ser calculado consoante o grau de desidratação do paciente e tendo em conta doenças concomitantes que possam existir, nomeadamente doenças cardíacas. (Cox, 2017; IRIS, 2019c)

3.7.1.2. Manejo da Anemia:

A correção da anemia estimula o apetite e consequentemente o aumento do peso, diminui a prostração e promove o aumento da temperatura corporal. No entanto, a correção da anemia deve ser avaliada cuidadosamente e específica para cada indivíduo. As opções de tratamento da anemia podem incluir transfusões sanguíneas e administração de agentes estimuladores de eritrócitos (AEE). Estes últimos devem ser considerados quando o hematócrito se aproxima dos 18-20%. A hemorragia gastrointestinal, as infeções e também inflamações crónicas são algumas das complicações secundárias à DRC que podem levar ao desenvolvimento de anemias e devem ser contornadas o mais rapidamente possível. A sua identificação e tratamento é a chave para contornar o estado anémico do paciente. Os AEEs são bastante utilizados quando existe uma deficiência em eritropoietina. Os estimuladores disponíveis incluem a eritropoietina humana recombinante-darbopoetina alfa (Aranesp) e a epoetina alfa (Epogen, Procrit). A darbopoetina alfa tem sido a escolha de eleição devido a uma aparente menor prevalência de produção de anticorpos e produção inadequada de eritrócitos. O uso deste estimulador implica que o hematócrito seja controlado regularmente (semanalmente e semi-mensalmente durante três meses e de seguida mensalmente ou bimestralmente). É também necessária a suplementação em ferro bem como o controlo da pressão arterial sistémica, visto que a hipertensão é um efeito secundário da terapia com AEEs. (Cox, 2017; J. M. Quimby, 2016)

Tabela 8: Classificação da Anemia (Adaptada de (Tvedten, 2005))

Classificação da Anemia	Hematócrito (Ht%)
Ligeira	20-26
Moderada	14-19
Grave	10-13
Muito grave	<10

3.7.1.3. Maneio da hipertensão sistêmica:

O tratamento da hipertensão é recomendado com o objetivo de não intensificar o dano renal e danos noutros órgãos alvo (olhos, cérebro, coração e vasos). Medir frequentemente a pressão arterial sistólica (PAS) é essencial para um melhor manejo desta patologia. A manutenção da PAS com valores inferiores a 140/90 mmHg é o principal objetivo no manejo da hipertensão sistêmica em DRC. No entanto, PAS com valores inferiores a <160 mmHg é um valor razoável para minimizar riscos de dano renal progressivo e também hemorragias e descolamentos da retina. (Cox, 2017; S. S. Taylor et al., 2017)

A **amlodipina** (0,625-1,25mg/gato per os, SID), é um bloqueador dos canais de cálcio que demonstra ter um excelente efeito para controle da hipertensão em gatos, apresentando resultados mais efetivos que os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA). A amlodipina é um dilatador arterial periférico potente que atua diretamente no músculo liso, causando uma redução da pressão arterial. Geralmente, ocorre uma diminuição da PAS de 30 a 70 mmHg em gatos após o tratamento. 60-100% dos gatos responde a este medicamento como monoterapia, podendo ser necessárias algumas alterações na dosagem. Reações adversas parecem ser pouco comuns. (Cox, 2017; S. S. Taylor et al., 2017)

O **telmisartan** (2mg/kg PO, SID) é um bloqueador dos receptores da angiotensina, inibindo os efeitos pró-hipertensivos (vasoconstrição, retenção de cloreto de sódio, hipertrofia dos músculos vasculares e cardíacos) e pró-fibróticos no sistema renal e cardiovascular. (Glaus, Elliott, Herberich, Zimmering, & Albrecht, 2019)

Os Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA) (enalapril ou benazepril- 0,5mg/Kg per os, SID) também se apresentam como opção para o controle da hipertensão sistêmica, porém menos eficazes que a amlodipina. No tratamento com IECA é necessária uma monitorização mais rigorosa da azotemia e hipercaliemia durante

o seu uso. O benazepril é recomendado em gatos que apresentam proteinúria e o RPCU >0,4. (Cox, 2017; S. S. Taylor et al., 2017)

Caso o paciente seja refratário à monoterapia, deve considerar-se o uso de IECA em combinação com a amlodipina. (Cox, 2017)

3.7.1.4. Maneio da proteinúria:

Como já foi referido, a existência de proteinúria é um indicador de prognóstico negativo em pacientes com DRC. A redução desta alteração laboratorial pode passar por utilizar bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através de IECAs ou bloqueadores dos recetores de angiotensina. Em medicina humana são bastante notórios os benefícios da utilização desta terapêutica para travar a progressão de DRC, porém, em medicina veterinária ainda não foram comprovados benefícios na sobrevivência. (Cox, 2017; Vaden & Elliott, 2016)

O telmisartan (1mg/kg PO a cada SID) demonstrou ser eficaz no controlo da proteinúria em gatos com DRC. (Glaus et al., 2019)

Inibidores da renina também são muito requisitados em medicina humana, porém não têm sido utilizados beneficemente em animais de companhia. O controlo da hipertensão tem sido um dos principais objetivos para o controlo da proteinúria e os bloqueadores do SRAA tem efeitos anti-hipertensivos, pois também vão diminuir a hipertensão capilar glomerular.(Cox, 2017; Vaden & Elliott, 2016)

A magnitude da proteinúria pode também ser controlada através da modificação da dieta, facto que será esclarecido mais adiante.

3.7.1.5. Maneio do hiperparatiroidismo secundário:

Como já foi referido anteriormente, o hiperparatiroidismo é uma síndrome caracterizada por um aumento da concentração sérica da paratormona (PTH), secundariamente à doença renal crónica (provoca uma redução da síntese de calcitriol e hipocalcémia ionizada, bem como hiperfosfatémia). No tratamento de hiperparatiroidismo secundário a doença renal, recomenda-se que um controlo das concentrações de fósforo sérico, através da redução deste ião na dieta e, caso necessário, a administração de quelantes de fósforo. Outra terapêutica recomendada, passa pela administração de calcitriol, de modo a reduzir as concentrações da paratormona, bem como revertendo a hiperplasia das glândulas responsáveis pela sua produção, iniciando com um dose de 2ng/Kg per os a

cada 24 horas, monitorizando o efeito na paratormona e no cálcio ionizado semanalmente durante quatro semanas consecutivas, de modo a evitar a hipercalcémia e/ou hiperfosfatémia (potenciais desvantagens do uso de calcitriol). Após as quatro semanas o controlo pode ser feito a cada três a quatro meses. (Cox, 2017; Parker et al., 2015)

3.7.1.5.1. Terapia com Calcitriol:

Está provado que as concentrações de calcitriol (vitamina D ativa) apresentam-se reduzidas em várias espécies com DRC. Esta diminuição pode ser atenuada com a limitação de ingestão de fósforo. No entanto, com a progressão da doença, torna-se necessária uma suplementação de calcitriol para que a sua concentração se mantenha em valores normais. Estudos confirmaram que uma terapia com calcitriol parece atenuar a progressão da doença renal crónica em cães e em humanos, no entanto ainda não é claro que o mesmo acontece quando esta é aplicada aos felinos. São necessários mais estudos que refutem ou corroborem os benefícios da terapia com calcitriol em gatos. (Polzin, 2013)

3.7.2. Terapias paliativas sintomáticas e de suporte:

3.7.2.1. Náuseas e vômitos:

Os antieméticos são frequentemente utilizados no manejo de suporte de DRC. O Maropitant (1mg/Kg SC, SID), O ondansetron/dolasetron (0,1-0,5 mg/Kg IV, SC ou PO, BID-TID) e a Mirtazapina (1,88mg/dia PO, a cada 72h). A utilização de maropitant tem-se mostrado bastante eficaz no manejo de doença renal crónica felina, nomeadamente no controlo paliativo dos vômitos, no entanto não parece ter relevâncias significativas na melhoria do apetite e consequentemente ganho de peso em estadios mais avançados da doença. (Cox, 2017)

3.7.2.2. Obstipação:

A obstipação pode surgir secundária a desidratação devido à progressão da falha renal. A administração de fluídos subcutaneamente, bem como a utilização de laxantes, como polietilenoglicol (¼ de colher de chá na comida, BID) e lactulose (0,5mg/Kg PO, BID-TID) é uma técnica terapêutica a ser considerar quando se verifica que o paciente apresenta repetidamente um esforço ou dor aquando a defecação, ou quando a frequência média de defecação for consideravelmente baixa quando comparada com a normalidade. Caso não ocorram alterações no estado do paciente, um intensificador da motilidade

intestinal deve ser considerado, como a cisaprida (2,5-5mg/gato PO, SID-TID), bem como a realização de enemas (lactulose 5-10ml/gato). (Cox, 2017)

3.7.2.3. Perda de apetite:

O tratamento da hiporexia não deve ser desvalorizada no manejo de pacientes com DRC. Em gatos com agudizações da doença, deve ser feita uma intervenção assistida quando estes apresentam ingestão inadequada de alimentos durante mais de três a cinco dias. O suporte calórico é essencial para que a recuperação seja eficaz durante a crise. Os tubos de alimentação podem também ser considerados na gestão da hiporexia. É importante, então, saber gerenciar as complicações da doença renal que possam alterar o apetite, como a desidratação, náusea, anemia, hipertensão e desequilíbrios eletrolíticos. Existem algumas estratégias que podem ser implementadas para inverter a falta de apetite e melhorar o manejo alimentar, como alterar a temperatura dos alimentos, o local de alimentação e, também, recorrer ao uso de estimulantes de apetite. Caso a ingestão calórica não seja suficientemente adequada às necessidades do paciente, as sondas de esofagostomia ou gastrostomia podem ser consideradas.(J. Quimby, 2017)

A ciproheptadina (2mg/gato PO, SID-BID) tem vindo a ser utilizada como estimulante de apetite e apresenta alguma eficácia em inúmeros pacientes, no entanto o seu efeito nunca foi avaliado cientificamente. A Mirtazapina (1,88mg/dia PO, a cada 72h) tornou-se, então, o estimulante mais utilizado e estudos recentes demonstram uma elevada eficácia no manejo de pacientes felinos com DRC, no entanto doses elevadas são muito associadas a contraindicações (hiperexcitabilidade, vocalização, tremores). A Mirtazapina apresenta também propriedades antieméticas, tornando-a um complemento bastante útil no manejo da doença. Verificou-se eficácia na administração transdérmica de Mirtazapina composta no gel Lipoderm (1,88-3,75mg/0,1ml a cada 48h). (J. Quimby, 2017)

3.7.2.4. Hiperfosfatémia

Com a progressão da doença renal, a restrição dietética em fósforo pode não ser suficiente para evitar o desenvolvimento de hiperfosfatémia, logo, pode ser necessária a administração de quelantes de fósforo, como o Hidróxido de alumínio (30-90 mg/kg/dia PO). (Cox, 2017)

3.7.2.5. Hipocaliémia:

A hipocaliémia manifesta-se em aproximadamente 20-30% dos gatos em estadio II e III da IRIS, devido a uma diminuição do seu consumo na dieta, aumento do dano renal e ativação do SRAA. A hipocaliémia ligeira pode ser tratada através da suplementação oral de potássio (gluconato de potássio- 2mEq/4,5kg, SID), com monitorização frequente. Alternativamente também pode ser adicionado cloreto de potássio (20mEq em cada litro de soro) aos fluídos administrados subcutaneamente. (Cox, 2017)

3.7.2.6. Infeções do trato urinário:

As ITUs bacterianas apresentam uma frequência entre 15-30% em gatos com DRC, sendo que existe um, risco mais elevado em fêmeas mais velhas. (Sparkes et al., 2016). A maior parte das infeções são subclínicas (>70%), no entanto podem existir alterações evidentes na urianálise (cerca de 85%) (Olin & Bartges, 2016; Sparkes et al., 2016)

As ITUs podem ser classificadas como cistites bacterianas esporádicas (por vezes referidas como simples não complicadas) e cistites bacterianas recorrentes (três ou mais episódios de cistite clínica ao longo de 12 meses).

As ITUs assintomáticas parecem ser mais prevalentes em gatos que apresentem uma densidade urinária mais baixa, muito comum em DRC e hipertiroidismo e tendo em conta este facto, torna-se importante realçar a enorme relevância da necessidade de realização de urianálise e urocultura em gatos com DRC. As diretrizes para o manejo de doenças geriátricas felinas recomendam culturas de urina de modo a reduzir os riscos de infeções ascendentes e exacerbações dos danos renais. (Barber, 2004; White et al., 2013)

O diagnóstico é feito com base na presença de sinais clínicos de trato urinário inferior e, preferencialmente, que suportem a presença de cistite bacteriana (hematúria, piúria). A urianálise completa, incluindo a densidade urinária e o exame de sedimento para observar cristalúria são considerados uma base de dados mínima para avaliação de suspeita de ITU. A cultura de urina e o teste de sensibilidade a antibióticos devem ser sempre considerados para confirmar a presença de infeção e verificar resistências bacterianas. A ultrassonografia é um procedimento importante, não só no auxílio da cistocentese, mas também para observação de possíveis anomalias como urólitos ou massas. (Weese et al., 2019)

As *guidelines* da Sociedade Internacional de Doenças Infeciosas de Animais de companhia sugerem que ITUs esporádicas devem ser tratadas num período compreendido

entre três a cinco dias e que uma infecção subclínica não deve ser tratada com antibioterapia. (Hindar, Syme, Chang, & Jepson, 2020)

A terapia empírica deve consistir em amoxicilina (11-15 mg / kg PO q8h) ou trimetoprim-sulfadiazina (15 mg / kg PO q12h). Após os resultados da cultura de urina, pode ser ou não necessário fazer alterações na antibioterapia instaurada, dependendo da suscetibilidade do agente patogénico presente, efeitos adversos e uso prudente de certas classes de antimicrobianos. As fluoroquinolonas e cefalosporinas de 3ª geração devem ser reservadas para situações onde as escolhas empíricas não foram suficientes para o tratamento da cistite esporádica. (Weese et al., 2019)

3.7.2.7. Convulsões:

As convulsões podem ocorrer em estados terminais de falha renal e podem surgir devido a hipertensão, acidente vascular cerebral secundário ou agravamento de distúrbios metabólicos (como a azotémia, hipocalcémia, desequilíbrios eletrolíticos). Os anticonvulsivos podem ser utilizados paliativamente a curto prazo, no entanto, estados convulsivos indicam muito mau prognóstico em que o desfecho será provavelmente morte ou eutanásia. O Fenobarbital (2-2,5 mg/Kg PO, TID) e o Diazepam (0,25-0,5mg/Kg retal-para controlo em casa) são os fármacos de eleição para o controlo de convulsões. (Cox, 2017)

3.7.3. Maneio Nutricional:

As dietas renais são especialmente formuladas para o melhor manejo de gatos com doença renal crónica. Geralmente são aconselhadas a pacientes com doença moderada a grave. Estas dietas têm vindo a ser consideradas uma terapia *standard* para manejo da DRC e tem estado na base de vários estudos clínicos que comprovam a sua eficácia. (Polzin & Churchill, 2016)

O manejo nutricional na DRC, através da prescrição médico-veterinária de dietas específicas, tem quatro principais objetivos: 1) Fornecer quantidades de energia suficientes de modo a manter uma boa condição corporal do paciente; 2) Atenuar os sinais clínicos característicos de urémia; 3) Minimizar os distúrbios eletrolíticos, ácido-base e de fluídos e 4) Retardar ao máximo a progressão da doença renal. (Danks, 2015)

Para que sejam cumpridos os objetivos descritos, é essencial que as modificações passem por reduzir as quantidades proteicas incorporadas na dieta, incluindo também a redução do fósforo e do sódio, aumentando as quantidades de potássio, aumentando os ácidos gordos ômega 3 polinsaturados, a fibra, os antioxidantes, a vitamina B e criando um efeito neutro no pH sistêmico. (Polzin & Churchill, 2016)

3.7.3.1. Proteína:

Ao longo de vários anos, estudos vieram comprovar que a restrição grave de proteínas não é benéfica para retardar a doença renal tubulointersticial em gatos. No entanto, a grande maioria das dietas renais produzidas comercialmente são moderadamente restritas em proteína, de modo a reduzir a carga renal, mas sempre tendo em conta as necessidades proteicas de cada paciente e minimizando qualquer risco de balanço proteico negativo, torna-se assim necessário a utilização de proteínas de elevada qualidade. (Codi, 2016; Danks, 2015)

A recomendação proteica na dieta necessária para gatos com DRC, varia entre 28%-35%. (Codi, 2016)

Uma dieta moderadamente restrita em proteína e de alta qualidade é recomendada nos estadios II e IV da IRIS e sempre que existam sinais clínicos de doença renal (como náusea, vômito e letargia). Apesar de uma dieta restrita em proteína não ser fulcral para retardar a progressão da doença, melhora os níveis de compostos nitrogenados no sangue, reduzindo os sinais de urémia e azotémia, melhorando assim a qualidade de vida do paciente. (Codi, 2016; Danks, 2015)

3.7.3.2. Fósforo:

Tal como referido anteriormente, sabe-se que a retenção de fósforo devido a uma diminuição da filtração glomerular, está associada a uma diminuição do tempo de sobrevivência em gatos com DRC bem como a desenvolvimento de hiperparatiroidismo secundário e hipocaliémia. Como tal, tornou-se bem estabelecido que uma restrição dietética de fósforo é a chave para retardar a progressão da doença renal, através da diminuição da PTH bem como através da prevenção de lesões renais como mineralizações e fibrose. (Codi, 2016; Danks, 2015)

A recomendação de fósforo na dieta dos felinos, deve variar entre 0,3%-0,6%. (Codi, 2016)

Após o início de uma dieta restrita em fósforo, é necessário fazer-se uma reavaliação no prazo de duas a quatro semanas para que seja assegurada a diminuição deste ião no organismo. Caso os valores se mantenham inalterados ou se o paciente não ingerir a dieta aconselhada, devem ser introduzidos no tratamento quelantes intestinais de fosfato, que auxiliam na excreção intestinal de fósforo, diminuindo assim a carga renal. (Codi, 2016; Danks, 2015) Os quelantes de fósforo devem ser administrados com a alimentação. Caso o felino não esteja a alimentar-se, os fármacos não vão atuar da melhor forma visto que a sua ação consiste em transformar o fosfato alimentar em sais insolúveis que não são absorvidos. (Sturgess, 2015)

3.7.3.3. Sódio:

A restrição de sódio também é um tema controverso. Como já foi referido, o manejo da hipertensão em doentes renais crónicos é muito importante devido ao seu efeito prejudicial a nível renal (e posteriormente ocular, cardíaco e cerebral). Previamente pensava-se que a restrição em sódio poderia ser benéfica para o controlo da hipertensão, no entanto não existem estudos que corroborem este facto, bem como o atraso da progressão da DRC. (Codi, 2016) Atualmente as medicações anti-hipertensivas são a escolha de eleição para o tratamento de gatos com hipertensão e não a restrição alimentar de sódio. No entanto, a limitação de sódio na dieta pode ser justificada para a redução do stress oxidativo, sendo que a sua recomendação como componente na dieta felina é menor que 0,4%. (Codi, 2016)

3.7.3.4. Potássio:

A hipocaliémia pode desenvolver-se devido à perda de potássio consequente ao dano renal, dietas com quantidades inadequadas do ião, bem como dietas acidificantes. A suplementação de potássio deve ser considerada caso o paciente apresente baixas concentrações séricas deste ião, sendo que a sua recomendação como componente da dieta varia entre 0,7% e 1,2%.

O gluconato de potássio e o citrato de potássio são fontes de suplementação de eleição por via oral. O cloreto de potássio deve ser evitado devido às suas propriedades acidificantes. (Codi, 2016)

3.7.3.5. Vitaminas do complexo B:

Devido à anorexia, desidratação e poliúria associada à DRC, pode ser necessária uma suplementação em vitaminas do complexo B. Estas vitaminas são solúveis em água e os doentes renais podem apresentar défices devido às perdas causadas pelo dano renal. Podem ser realizados testes para verificar as concentrações de cobalamina (B12) e folatos (B6), no entanto se a dieta renal aplicada for completa e equilibrada, pode não ser necessária uma suplementação adicional destas vitaminas. Caso haja uma doença gastrointestinal associada, esta suplementação já deve ser considerada. A administração pode ser feita através da injeção subcutânea ou intravenosa de complexos da vitamina B, bem como administração subcutânea de vitamina B12. (Codi, 2016) Esta última deve ser administrada semanalmente durante seis semanas e após este período, a cada 14 dias ao longo de seis semanas e por fim uma injeção a cada 30 dias. Após um mês deve ser avaliada a concentração sérica da cobalamina. (Wynn G., 2011)

3.7.3.6. Equilíbrio ácido-base:

A acidose metabólica na doença renal crónica apresenta-se multifatorial. A terapia com bicarbonato parece melhorar a ingestão de alimento, nomeadamente a absorção calórica e de proteína, permitindo a manutenção da massa corporal, diminuindo a progressão da DRC em humanos. (Sparkes et al., 2016) A acidose metabólica está reportada em aproximadamente 50% dos gatos em estadios avançados de DRC, sendo assim, as dietas renais comerciais apresentam elevadas concentrações de bicarbonato e estão formuladas para minimizar a acidose e manter uma boa hidratação dos felinos. Com uma correta dieta renal, raramente é necessária uma terapia adicional, no entanto pode ser desejável a suplementação oral com citrato de potássio (40-75mg/Kg PO) com o objetivo de manter os níveis de bicarbonato sanguíneo ou CO₂ total entre 16-24 mmol/L. (Sparkes et al., 2016)

3.7.3.7. Outros Nutrientes:

Estudos realizados sugerem que dietas renais com elevadas concentrações de ácidos gordos ómega-3 estão associadas a um tempo de sobrevivência mais longo. Como já foi referido, os gatos com DRC evidenciam apresentar maior stress oxidativo quando comparados com outros gatos saudáveis. Sendo assim, dietas com terapia antioxidante

(Vitamina E, C e beta carotenos) parecem ser benéficas na redução desta complicação. Outros suplementos dietéticos, como o ruibarbo chinês (*Rheum palmatum* e *Rheum officinale*), que demonstrou ter propriedades antifibróticas e anti-inflamatórias no tratamento de inúmeras doenças em medicina tradicional chinesa, bem como na diminuição da proteinúria e do progresso da DRC em modelos roedores. E a suplementação com pré e pró bióticos, demonstram também efeitos benéficos no manejo nutricional da DRC. (Hanzlicek, Roof, Sanderson, & Grauer, 2014; Sparkes et al., 2016)

Apesar dos inúmeros benefícios da dieta renal, é necessário que os pacientes consumam a quantidade de alimento adequada às suas necessidades. É sabido que os gatos são especialmente seletivos nas suas preferências alimentares, torna-se então essencial que o clínico garanta que os seus pacientes atinjam as metas nutricionais impostas, certificando-se que haja uma ingestão de calorias ideal, monitorizando regularmente o peso, criando um *score* de condição corporal e anotando o progresso que o paciente vai demonstrando. O contacto permanente com o tutor é de enorme relevância sendo que educar o tutor é um passo essencial para o processo. (Polzin & Churchill, 2016)

É também importante perceber que a introdução da dieta renal deve ser feita quando as condições são as mais adequadas. Quando o animal se apresenta em crise urémica e necessita de ser hospitalizado, se se fizer a introdução da nova dieta, este pode criar aversão alimentar e este não aceitar a mudança, logo é importante que seja feita uma terapia sintomática primeiramente. Sendo assim, para que a dieta renal resulte a longo prazo é essencial que o animal se encontre num ambiente confortável, sentindo-se bem e no seu ambiente habitual. (Polzin & Churchill, 2016)

-Utilização de tubos de alimentação no manejo nutricional de DRC:

Muitos tutores apresentam uma postura relutante quando é sugerida a colocação de tubos de alimentação nos seus animais. Esta alternativa, a longo prazo, permite que haja um melhor manejo nutricional, de hidratação e de administração de medicação a pacientes doentes, bem como prevenir a diminuição da condição corporal. Os tubos de alimentação (figura 8) são de colocação acessível e melhoram consistentemente a qualidade e longevidade da vida dos pacientes renais crónicos. (Ross, 2016)

A colocação de tubo de alimentação deve ser considerada quando os pacientes demonstram uma hiporexia persistente e uma perda de condição corporal progressiva,

bem como de massa corporal. Após o controlo do vômito, os tubos de alimentação nasoesofágicos conferem uma opção de suporte nutricional e hídrico a curto prazo e normalmente a maioria dos gatos tolera o uso desta opção. Os tubos de esofagostomia devem ser considerados se o suporte nutricional for necessário mais tempo do que o previsto. Os Gatos em estadio III e IV da IRIS apresentam elevadas dificuldades na manutenção de uma condição corporal estável com dieta renal *ad libitum*, bem como uma hidratação adequada, torna-se então necessária a utilização de tubos de alimentação como terapia nutricional de DRC. Em pacientes que iniciam a hemodialise considera-se também uma opção essencial no manejo da doença. (Ross, 2016)



Figura 8: Gato com tubo nasoesofágico para manejo de nutricional de doença renal crónica
(imagem cedido pelo Centro hospitalar veterinário)

3.7.4. Outras alternativas terapêuticas:

A hemodiálise ou diálise peritoneal, são técnicas que podem ter sucesso quando aplicadas em medicina felina, no entanto existem complicações associadas. Estão indicadas para manejo de dano renal agudo, bem como em agudizações de doença renal crónica. O transplante renal de pacientes vivos pode ser um tratamento de eleição para DRC. Este processo apresenta inúmeras implicações éticas, financeiras e de monitorização exigente. (Sparkes et al., 2016)

A hemodiálise e o transplante renal ainda não são alternativas que sejam consideradas como opções terapêuticas de primeira linha em prática clínica veterinária. (Pinto, 2020)

O estudo das terapêuticas para DRC felina deve ser uma prioridade em medicina veterinária, visto que para ser possível melhorar a capacidade de obtenção de um

diagnóstico o mais precoce possível, é essencial que haja conhecimento de inúmeras terapias tendo sempre em atenção os diferentes estadios em que os animais se podem encontrar. (S. Taylor & Sparkes, 2013)

3.8. PROGNÓSTICO:

O percurso clínico dos gatos com doença renal crónica apresenta diversas variações. Sabe-se que a progressão da DRC em gatos é mais lenta quando comparada com a dos cães. Adicionalmente, alguns gatos demonstram apresentar uma função renal estável ao longo de vários meses, até anos e, por vezes, morrem devido a doenças não relacionadas com a falência renal. (Polzin, 2013)

Existem vários fatores que influenciam favoravelmente e desfavoravelmente o prognóstico da DRC, entre eles a qualidade de cuidados médicos envolvidos e o nível de comprometimento do tutor. É importante esclarecer que o prognóstico também vai influenciar as escolhas do tutor relacionadas com o tratamento. Tornando-se assim fatores correlacionados. Para tal, é necessário que o médico veterinário forneça o prognóstico mais correto possível, tendo em conta os resultados e um estudo pormenorizado de cada caso em específico. (Polzin, 2017)

Apesar da realização continua de estudos envolvidos na compreensão do manejo e progressão da doença renal crónica nos gatos, os médicos veterinários continuam a ser deparados com desafios no diagnóstico e tratamento desta doença que, por sua vez, vão estar intimamente relacionados com o prognóstico da mesma. (S. Taylor & Sparkes, 2013)

Para ser estabelecido um prognóstico preciso, é essencial que sejam compreendidos os seguintes fatores: 1) A natureza da doença renal primária; 2) A gravidade e a duração dos sinais clínicos e complicações urémicas; 3) Possibilidade de melhoramento da função renal; 4) Grau de gravidade de comprometimento renal, 5) Taxa de progressão do dano renal sem terapia e 6) Idade do paciente. (Polzin, 2017)

É também necessário proceder-se ao tratamento de complicações ativas (por exemplo pielonefrite). (Polzin, 2017)

Um diagnóstico precoce da DRC pode permitir uma intervenção mais rápida, prevenindo e reduzindo a progressão do dano renal. Como já foi referido, ter em atenção os grupos de risco, nomeadamente através da realização de exames de rastreio da doença,

é um fator essencial para uma atuação atempada. O uso de práticas clínicas de enfermagem, como a medição da densidade urinária, bem como a verificação de existência de proteinúria pode ser uma forma de auxílio da identificação da doença em estádios iniciais. (S. Taylor & Sparkes, 2013)

Comprovou-se, através de vários estudos, que o prognóstico é variável consoante o estadio IRIS da DRC. (Polzin, 2017) Sabe-se que o tempo de sobrevivência dos felinos vai diminuído com a gravidade da doença e o avançar do estadio. Sendo assim, um gato classificado com estadio IRIS I, tende a ter maior tempo de sobrevivência que um gato classificado com estadio II e assim sucessivamente. Concluiu-se também que o fósforo sérico apresenta influência no tempo de sobrevivência, bem como a gravidade da proteinúria. A hipertensão não parece ser determinante para a sobrevivência dos pacientes com DRC, mas afeta a gravidade da proteinúria, como fora referido anteriormente. A presença ou não de anemia parece ter relevância no tempo de sobrevivência em apenas alguns estudos. (Polzin, 2017) A taxa de desidratação e perda de peso também são fatores a ser considerados pois podem ter relevância na probabilidade de sobrevivência do paciente com DRC. (Polzin, 2017)

No início do processo da doença (estadio I da IRIS) é necessária uma avaliação minuciosa da função renal e identificação das causas primárias tornando possível uma terapia específica e precoce. Nos estádios intermediários (II e III), a progressão inerente da doença e terapia renoprotetora são inquestionáveis. No estadio final da DRC (IV), são essenciais avaliações e monitorizações mais frequentes e completas, realização de terapias sintomáticas (paliativas e de suporte), sempre consciencializando o tutor dos prognósticos mais precisos. (S. A. Brown, 2016)

Em suma, a doença renal crónica requer tratamento e controlo em toda a vida do paciente, o que pode ser desafiante para tanto para o médico veterinário, como para o tutor. É importante que relembrar que o momento do diagnóstico não é fácil para o tutor e que a comunicação entre o médico veterinário e este torna-se fundamental. Sendo que a base do processo deve ser sempre manter a qualidade de vida e bem-estar do paciente para ser possível garantir um melhor prognóstico. (Codi, 2016)

3.9. EVOLUÇÕES IMPORTANTES NA ÁREA DA NEFROLOGIA VETERINÁRIA:

3.9.1. **Hemojuvelina Urinária:**

É sabido que os biomarcadores de taxa de filtração glomerular utilizados diariamente na prática clínica (concentrações séricas de ureia e creatinina) apresentam falhas de sensibilidade e são influenciados por fatores externos. Por este motivo, é essencial a pesquisa contínua de biomarcadores menos sensíveis e viáveis para que seja possível uma melhor avaliação da doença renal. A hemojuvelina (proteína solúvel que intervém na homeostase do ferro) urinária e sérica tem vindo a ser utilizada em medicina humana em pacientes com DRC e doença renal aguda. Um estudo recente foi realizado com o objetivo de comprovar se a hemojuvelina urinária (HU) pode também ser utilizada em medicina veterinária como biomarcador de doença renal em gatos. (Jing et al., 2020) Concluiu-se que os gatos com doença renal aguda (DRA) e com agudizações de DRC apresentavam maiores concentração de hemojuvelina urinária, bem como maiores rácios de hemojuvelina/creatinina urinária (HUCR) quando comparados com os grupos de controlo. Comprovou-se a existência de similitudes entre resultados em humanos e em gatos e verificou-se que o aumento da proteína resulta de danos nos túbulos renais. Sabe-se que as lesões tubulointersticiais são muito comuns em gatos com DRC, logo o aumento da HU e HUCR também se verifica. O estudo concluiu que a HU e HUCR aumentam significativamente na presença de várias doenças renais e são potenciais biomarcadores para a avaliação de doenças renais bem como da gravidade da DRC. No entanto são ainda necessárias mais investigações para fortalecer as conclusões obtidas no estudo, no entanto, a utilização deste biomarcador é algo a ponderar para o futuro em clínica de animais de companhia. (Jing et al., 2020)

3.9.2. **Elastografia por deformação:**

A fibrose renal é um dos processos patológicos mais comuns em DRC e a biópsia renal é o procedimento *gold standard* para a avaliação deste processo, no entanto, não é realizada rotineiramente na prática clínica devido ao seu carácter invasivo. Recentemente foi realizado um estudo para avaliar a utilização da elastografia por deformação, um método não invasivo que associa a espessura do tecido renal com as funções renais. Este método mede a elasticidade de um tecido após a aplicação de uma força, nomeadamente a compressão manual da sonda de ultrassonografia. A taxa de deformação (medida semiquantitativa) é utilizada para comparar a elasticidade dos tecidos. Em medicina humana utiliza-se em pacientes com DRC e verifica-se que as taxas de deformação são

significativamente mais baixas, quando comparadas com pacientes saudáveis. O estudo pretendeu avaliar, para além da relação existente entre a taxa de deformação e a idade, sexo e peso corporal, também pretendeu comparar a mesma taxa entre animais saudáveis e animais com doença renal crónica. Através da Elastografia por deformação é possível fazer-se uma distinção entre tecido normal e tecido com doenças que causam alterações da elasticidade, especialmente as que resultam de processos fibróticos. Devido à localização dos rins nos gatos, a realização desta técnica torna-se mais acessível e as taxas são calculadas com maior sucesso, quando comparadas com as dos cães. Apesar de apresentar algumas limitações e serem necessários mais estudos para fortalecer os resultados, foi possível demonstrar que animais com DRC apresentam menores rácios de elasticidade e esta técnica poderá, no futuro, ser um procedimento adjuvante imagiológico na deteção, avaliação e monitorização de animais com DRC. (Thanaboonipat, Sutayatram, Buranakarl, & Choisunirachon, 2020)

3.9.3. Células estaminais mesenquimatosas:

Um dos principais desafios na nefrologia veterinária é melhorar o prognóstico da doença renal em gatos. Têm vindo a ser estudadas várias técnicas terapêuticas que visam a prevenir a progressão da doença e a tratar as complicações secundárias. As células estaminais mesenquimatosas residem em vários tecidos do organismo, nomeadamente na gordura e na medula óssea. Tendo em conta que os nefrónios apresentam origem mesenquimatosa, estas células parecem ser ótimas candidatas à recuperação, regeneração e diferenciação da estrutura renal. Vários pacientes, entre eles gatos com DRC em IRIS estadio III, foram sujeitos à introdução de células mesenquimatosas autólogas via intravenosa e intra-arterial, guiada através da fluoroscopia, permitindo avaliar a evolução dos sinais sistémicos, pressão sanguínea, taxa de filtração glomerular e parâmetros bioquímicos e imagiológicos. Os resultados foram promissores. No entanto, estudos mais recentes concluíram que, apesar da administração de células estaminais mesenquimatosas não apresentar efeitos adversos no paciente, não se observam melhorias significativas na função renal logo após a administração. É então necessário um acompanhamento a longo prazo para verificar se esta nova técnica intervém beneficemente na progressão da doença renal. (Berent, 2014; J. M. Quimby, 2018; J. M. Quimby et al., 2016)

PARTE II:
ESTUDO RETROSPECTIVO DO VALOR DA CREATINÉMIA NO PRIMEIRO EPISÓDIO DE
INTERNAMENTO COMO VALOR PREDITIVO PARA O PERÍODO DA PRIMEIRA
AGUDIZAÇÃO.

1. INTRODUÇÃO AO ESTUDO:

A doença renal crónica apresenta uma prevalência elevada na população geriátrica felina. Deste modo, torna-se essencial que o manejo da mesma seja realizado da melhor forma, tanto pelo médico veterinário que acompanha o paciente, como pelo tutor em casa. Após um diagnóstico e o estadiamento definitivo da doença, com base nos parâmetros estabelecidos pela IRIS, é conhecido que as agudizações da DRC são frequentes e que o manejo das mesmas se torna essencial para as prevenir e retardar.

Sabe-se que a concentração sérica de creatinina é um avaliador comum da TFG e que esta é frequentemente medida e analisada na prática clínica, para avaliar a progressão da doença. Por este motivo, o presente estudo pretende verificar a possibilidade de antecipar agudizações da DRC, através de diversos parâmetros de prognóstico, principalmente os valores séricos da creatinina no momento da alta bem como a sua variação no período do primeiro internamento.

2. OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo são verificar a existência de um valor preditivo da creatinémia no momento da alta para possíveis recidivas, bem como avaliar a influência de outros parâmetros influenciadores de prognóstico na previsão do tempo para agudizações da DRC.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. MATERIAIS:

3.1.1. Amostra e critérios de inclusão:

O estudo foi desenvolvido durante o período de estágio curricular no Centro Hospital Veterinário do Porto (CHV).

Selecionaram-se todos os felinos, machos e fêmeas, entre os 4 e os 20 anos de idade, diagnosticados com doença renal crónica (DRC), estadiados segundo os critérios

IRIS e que voltaram ao CHV, devido a uma agudização da doença no período compreendido entre 2017 e 2020.

Tendo em conta o intervalo de tempo selecionado para a amostra, não foi possível acompanhar todos os casos desde o início do diagnóstico. Por este motivo, alguns dados foram recolhidos através da pesquisa nas fichas clínicas dos pacientes e também na base de dados do hospital, no programa *ivetclinic*. Ambos contêm toda a informação relativa aos pacientes, nomeadamente; anamnese, anotações de exames de estado geral, exames complementares de diagnóstico laboratoriais e imagiológicos realizados, dias de internamento, terapêutica e indicações de alta (ex: administração de fluídos subcutâneos, quelantes de fósforo e dieta renal).

A análise de todas as fichas clínicas, bem como da base de dados do hospital, permitiu selecionar uma amostra de 44 gatos.

Para a seleção dos pacientes a incluir na amostra, foram definidos os seguintes critérios de inclusão:

- 1) Gatos (machos e fêmeas) com idades compreendidas entre os 4 e os 20 anos;
- 2) Gatos diagnosticados com DRC e estadiados segundo os critérios IRIS;
- 3) Gatos que recidivaram (agudização DRC) no período entre 2017 e 2020.

3.2. MÉTODOS:

3.2.1. Recolha de dados:

A recolha de informação do presente estudo foi possível através da análise das fichas de internamento em formato de papel, que são preenchidas durante o período de internamento do paciente no Centro Hospitalar Veterinário. A recolha da informação para o estudo retrospectivo foi feita com o auxílio do *software* para clínicas veterinárias, *ivetclinic*, que apresenta ferramentas de gestão de dados, entre outras funcionalidades para organização dos mesmos. Através do programa em questão é possível filtrar a informação necessária e alcançar todos os dados clínicos relevantes.

3.2.2. Desenho Experimental:

Os 44 felinos selecionados para este estudo foram caracterizados quanto ao sexo, idade, raça, período (tempo) de internamento e peso. Os felinos foram submetidos a análises clínicas laboratoriais, que permitiram determinar o valor da creatinina sérica na

admissão, na alta e a sua variação entre estes dois momentos. Foi determinada a percentagem de hematócrito, o que permitiu inferir sobre a existência ou não de anemia e a classificação da gravidade da mesma, procedeu-se também à medição do fósforo sérico. A urianálise foi igualmente realizada, nomeadamente a cultura de urina (com teste de sensibilidade a antibiótico (TSA) no momento do internamento e a medição da densidade urinária (refratómetro). Na amostra de felinos, foi investigada a existência, ou não, de ureterolitíase através da realização de uma ecografia abdominal. Analisou-se também, o cumprimento ou não, das indicações de alta: alimentação com dieta renal, administração de soro subcutâneo em ambulatório ou pelo tutor em casa e administração de quelante de fósforo.

Por último foram registados os valores da creatinina no momento da recidiva, e foi conjuntamente realizada uma contagem dos dias desde a alta até ao momento da agudização da DRC.

3.2.2.1. Definiram-se então como variáveis:

- Identificação dos pacientes felinos: raça, o sexo, a idade, o peso e o estadio IRIS;
- Parâmetros bioquímicos: creatinina sérica (na admissão, na alta e variação destes e na recidiva) e o fósforo sérico;
- Parâmetros hematológicos: hematócrito;
- Densidade urinária e cultura de urina e Teste de sensibilidade aos antibióticos;
- Existência de ureterolitíase;
- Período de internamento;
- Indicações de alta: dieta renal, quelantes de fósforo, fluidoterapia;
- Dias de corridos desde a alta até à recidiva.

3.2.2.2. Realização de hemograma e perfil bioquímico (medição de fósforo sérico). Colheita de urina para urianálise (densidade urinária, cultura e TSA)

As amostras de sangue, para as análises bioquímicas e hemograma, foram colhidas com seringas e agulhas estéreis, da veia jugular externa, para tubos secos e tubos com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) (figura 9). O hemograma foi realizado utilizando o analisador hematológico- *BC-2800VET-MINDRAY* (figura 9). Para as análises bioquímicas, foi necessária a centrifugação dos tubos secos a 4000 rotações por minutos, durante cinco minutos, para separar o soro do sangue total. A percentagem de hematócrito foi o único parâmetro registado e utilizado na base de dados do estudo. Cada amostra destes tubos foi analisada na máquina *DRI-CHEM NX5001-FUJIFILM* (figura 9), nomeadamente o painel bioquímico que contempla a medição da Creatinina (CREA), da ureia (BUN), do rácio BUN/CREA, da albumina (ALB), da glucose (GLU), do aspartato aminotransferase (AST), da gama-glutamilttransferase (GGT) e da fosfatase alcalina (ALP). A medição dos fósforo sérico (PHOS) foi também realizada na máquina em questão e foi um dos parâmetros bioquímicos utilizado na base de dados do estudo.



Figura 9: Aparelhos usados para o hemograma e análises bioquímicas e tubo de EDTA e tubo seco com sangue

3.2.2.2.1. **Critérios para classificação da gravidade da anemia (adaptados de (Tvedten, 2005))**

- Felinos com Ht entre 20% -26% considerou-se que apresentavam uma anemia ligeira;
- Felinos com Ht entre 14%-19% considerou-se que apresentavam uma anemia moderada;
- Felinos com Ht entre 10%-13% considerou-se que apresentavam uma anemia grave;

- Felinos com Ht inferior a 10% considerou-se que apresentavam uma anemia muito grave.

3.2.2.2.2. Intervalos de referência de creatinina sérica e fósforo sérico ((Chew et al., 2011; Grauer, 2018)

- Creatinina sérica (mg/dl): 0,8-1,6
- Fósforo sérico (mg/dl): 2,5-5,0

As amostras de urina para a realização da urianálise foram todas recolhidas por cistocentese ecoguiada. As densidades urinárias foram todas medidas através de um refratómetro (modelo ATC densímetro portátil RZ116) (figura10). As amostras de urina foram enviadas para cultura e TSA, em recipiente estéril, para o laboratório veterinário *CEDIVET*.



Figura 10: Refratómetro

3.2.2.2.3. Classificação da urina em felinos de acordo com a sua densidade (adaptada (Parker, 2018; Watson et al., 2015))

- Densidade urinária 1.008-1.012, considera-se uma urina isostenúrica;
- Densidade urinária >1.035, considera-se uma urina hiperestenúrica;
- Densidade urinária < 1.008, considera-se uma urina hipostenúrica;
- Densidade urinária 1.013-1.034, considera-se uma urina moderadamente concentrada.

3.2.2.3. Critérios de Estadiamento IRIS:

Segundos os critérios IRIS, é aconselhado o estadiamento com o paciente estável e em jejum. No entanto, como a maioria dos diagnósticos do presente estudo, foram realizados numa agudização da doença, os felinos da amostra foram estadiados com base nos valores séricos da creatinina no momento da alta.

3.2.2.4. Critérios para a alta dos pacientes:

A indicação de alta é decidida pelo médico veterinário quando o paciente se apresenta estável: hidratado, alerta e a alimentar-se sozinho. (DiBartola, 2019; IRIS, 2019a)

O valor da creatinina foi também um parâmetro importante para a atribuição de alta. Teoricamente considera-se como creatinina de alta, o valor de creatinina sérica que mais se aproxima do valor da creatinina basal. Esta última é definida no momento do estadiamento da DRC, quando o animal se apresenta estável. (King et al., 2007) No CHV, quando o valor da creatinina basal é desconhecido, considera-se que a creatinina da alta deve ser o menor valor sérico da mesma e sem variações superiores a 0,3 mg/dl em relação às medições anteriores.

No momento da alta, o médico veterinário indicou ao tutor a necessidade de administração de uma dieta renal, administração de quelantes de fósforo (Hidróxido de alumínio ou PRONEFRA®-carbonato de cálcio e magnésio; quitosana e polissacarídeos) e administração de fluidos subcutâneos (NaCl 0,9% ou lactato de ringer) em ambulatório ou pelo tutor em casa.

3.2.2.5. Critérios para consideração de uma recidiva de DRC:

Considerou-se uma recidiva, todos os gatos incluídos neste estudo e com diagnóstico prévio de DRC, que voltaram a apresentar-se ao centro hospitalar veterinário devido a um início agudo de sinais clínicos compatíveis com agudização de doença renal aguda, sendo estes letargia, anorexia, vômito ou azotémia. (Hilla Chen et al., 2020)

3.2.3. Análise estatística:

A gestão dos dados foi realizada utilizando o software da Excel Office 365 (Microsoft® Corporation, Redmond, Washington, EUA) e a análise estatística dos dados foi realizado com recurso ao *IBM SPSS Statistics* (versão 25).

No presente estudo foram realizadas análises de correlação entre as variáveis. Utilizou-se o coeficiente de correlação de *pearson* sempre que as variáveis em causa eram de natureza quantitativa. Caso as variáveis fossem de natureza qualitativa recorrer-se-ia ao teste Qui-quadrado.

As hipóteses estatísticas compreendem H0 e H1, sendo que H0: Não existe relação significativa entre as variáveis; e H1: Existe uma relação significativa entre as variáveis. Sempre que $p\text{-value} \geq 0,05$ não se rejeita H0, e se $p\text{-value} < 0,05$ rejeita-se H0.

Em todos os casos foram utilizados testes paramétricos, visto que os dados apresentavam normalidade, tendo em conta a aplicação do teorema do limite central, uma vez que a amostra é superior a 30.

4. RESULTADOS:

4.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA:

A amostra em estudo integrava 44 felinos domésticos, entre os quais 93,2% não apresentam raça definida, sendo por este motivo, designados por Europeus Comuns (EC). 4,5% dos gatos eram da raça siamesa e apenas um elemento da amostra era da raça persa, conforme consta na **tabela 9**.

Tabela 9: Frequências absolutas e relativas: Raça

Raça	N	%
EC	41	93,2
Persa	1	2,3
Siamês	2	4,5
Total	44	100,0

Em relação ao sexo dos felinos, cerca de 54,5% da amostra era do sexo feminino (F). Os restantes 45,5%, correspondente a 20 felinos, eram do género masculino (M), conforme consta na **tabela 10**.

Tabela 10: Frequências absolutas e relativas: Sexo

Sexo	N	%
F	24	54,5
M	20	45,5
Total	44	100

Na **tabela 11** constam outros valores que caracterizam os pacientes, nomeadamente a idade e o peso. Em relação à idade, a média no grupo dos felinos era de 10,2 anos, sendo que 50% dos gatos tinha menos de 10 anos de idade. A idade dos animais da amostra varia entre 4 e 20 anos. Verificou-se uma assimetria positiva nos dados, pelo que predominavam os felinos mais novos, relativamente aos felinos com idades mais avançadas. No parâmetro peso, este varia entre 1,67 kg e 8,7 kg na amostra selecionada, resultando numa média de 3,35 kg, o que evidencia a existência de uma assimetria positiva, uma vez que predominam os felinos menos pesados. Sabe-se ainda que 50% dos felinos têm no máximo 3,10 kg.

A amostra de felinos foi também classificada de acordo com os critérios de estadiamento IRIS. A maioria dos felinos (40,9%) apresentava-se no estadio III. Cerca de 25% dos casos foi classificado no estágio II e 13,6% dos gatos foi classificado no estágio IV. Cinco pacientes da amostra foram classificados no estadio I da IRIS e em quatro felinos o estadio IRIS era desconhecido, conforme consta na **tabela 12**.

Os parâmetros bioquímicos estão descritos na **tabela 11** e na **tabela 13**, nomeadamente os valores séricos da creatinina na admissão, na alta e a sua variação e as frequências relativas e absolutas do fósforo sérico, respetivamente.

Em relação à creatinina no momento da admissão no hospital, a média foi de 6,20 mg/dl, sendo que os valores variavam entre mínimo de 2,70 mg/dl e um máximo 14,70 mg/dl, apresentando um desvio padrão de $\pm 3,2$ mg/dl. O valor da mediana permitiu concluir que 50% dos felinos tinham valores de creatinina superiores a 5,06 mg/dl. No momento da alta, a média do valor da creatinina era de 3,38 mg/dl, sendo que os valores variavam entre 1,20 mg/dl e 10,06 mg/dl. Tendo em conta estes números, é de salientar que os valores de creatinina baixaram significativamente durante o internamento, sendo este um dos motivos pelo quais foi tomada a decisão de dar alta ao felino. (estabilizou-se a creatinina sérica até esta se aproximar ou igualar ao valor da creatinina basal)

O valor da mediana na alta permitiu concluir que 50% dos felinos tinha valores de creatinina superiores a 2,98 mg/dl. Relativamente à variação da creatinina nos felinos, a média foi de 2,42 mg/dl negativamente, devido ao facto de os valores se terem reduzido no período de internamento. Contudo, um caso isolado demonstrou um aumento do valor da creatinina, sendo o mesmo de 7 mg/dl. Sabe-se ainda que 50% dos felinos registaram variações superiores a 1,87mg/dl.

Não foram conhecidos os valores de fósforo da maioria dos felinos (79,5%), no entanto é sabido que 11,4% dos gatos apresentava valores de fósforo entre os 10 a 15 mg/dl e 4,5% apresentava valores superiores a 15 mg/dl. Verificou-se ainda um caso cujo valor de fósforo se apresentava entre 5 e 10 mg/dl e também um felino cujo valor do fósforo era inferior a 5 mg/dl.

Tabela 11: Estatísticas Descritivas: Idade, peso, creatinina (Admissão, alta e variação)

Estatísticas Descritivas	Idade (anos)	Peso (Kg)	Creatinina Admissão (mg/dl)	Creatinina Alta (mg/dl)	Variação Creatinina (mg/dl)
Média	10,2273	3,3551	6,1979	3,3828	-2,4184
Mediana	10,0000	3,1000	5,0600	2,9750	-1,8700
Desvio Padrão	±3,82077	±1,30225	±3,16534	±1,66027	±3,31228
Mínimo	4,00	1,67	2,70	1,20	-9,50
Máximo	20,00	8,70	14,70	10,06	7,00

Tabela 12: Frequências absolutas e relativas do estadiamento IRIS

Estadio IRIS	N	%
I	5	11,4
II	11	25,0
III	18	40,9
IV	6	13,6
Desconhecido ou não estadiado	4	9,0
Total	44	100,0

Tabela 13: Frequências relativas e absoluta: Fósforo sérico

Fósforo sérico (mg/dl)	N	%
{0-5}	1	2,3
{5,10}	1	2,3
{10,15}	5	11,4
>15	2	4,5
Valor desconhecido	35	79,5
Total	44	100,0

O hematócrito foi um dos parâmetros hematológicos avaliados na seleção da amostra e na colheita de dados devido à sua enorme relevância para a análise do estado do paciente, bem como da evolução da doença renal. Sendo assim, foi possível verificar que os valores de hematócrito variam entre 21,1% e 46%, nos felinos em estudo, sendo a média de 32,03%, o que evidencia a existência de uma assimetria positiva, uma vez que predominam os felinos com valores de hematócritos maiores. 50% dos felinos apresentavam, no máximo, 31,4% de hematócrito, conforme consta na **tabela 14**.

Tabela 14: Estatísticas descritivas: Hematócrito

Estatísticas Descritivas	Hematócrito (%)
Média	32,0273
Mediana	31,4000
Desvio Padrão	±8,71262
Mínimo	21,10
Máximo	46,00

Um dos parâmetros avaliados através da análise do hematócrito foi a existência ou não de anemia e seguidamente classifica-la consoante a sua gravidade.

No presente estudo, metade (50%) dos felinos da amostra não apresentava dados suficientes para ser feita uma avaliação correta da gravidade da anemia. Na outra metade da amostra, verificou-se que cerca de 29,6% dos felinos não possuía anemia, enquanto 20,5% possuía uma anemia classificada como ligeira, ou seja, os seus valores de hematócrito variavam entre 20% e 26% (**tabela 15**). Nenhum dos gatos em estudo foi classificado com anemia grave ou muito grave.

Tabela 15: Frequências absolutas e relativas: classificação da anemia

Classificação da Severidade da anemia	N	%
Ligeira	9	20,5
Sem Anemia	13	29,6
Sem conhecimento	22	50,0
Total	44	100,0

A urianálise é um exame que faz parte da rotina clínica para diagnóstico e estadiamento de doença renal crônica. Esta contempla a avaliação da tonalidade, odor e aspecto da urina, medição da densidade urinária, análise química e exame de sedimento urinário. Adicionalmente, para investigação de agentes infecciosos, são necessários outros exames de diagnóstico, nomeadamente as culturas de urina e, caso necessário, TSA. (Piech & Wycislo, 2018)

Na amostra em estudo, 52,3% dos felinos não apresentavam valores conhecidos de densidade urinária. Cerca de 20,4% dos gatos possuíam valores de densidade entre 1,008 e 1,012 (urina isostenúrica), 2,3% dos pacientes em estudo apresentavam valores inferiores a 1,008 (urina hipostenúrica) e existem ainda 11 gatos com valores superiores entre 1,013 e 1,034 (urina moderadamente concentrada), como se pode observar na **tabela 16**.

Tabela 16: Frequências absolutas e relativas: Densidade Urinária

Densidade Urinária	N	%
1,008-1,012	9	20,4
<1.008	1	2,3
[1,013-1,034]	11	25
Sem conhecimento	23	52,3
Total	44	100,0

A maioria dos felinos da amostra em estudo (47,8%) não apresentava dados conhecidos para os resultados da cultura de urina. No entanto, sabe-se que 38,6% dos pacientes apresentava uma cultura amicrobiana (ausência de bactérias) e os restantes 13,6% apresentava uma cultura microbiana (presença de bactérias), como consta na **tabela 17**

Tabela 17: Frequências absolutas e relativas: Cultura de urina

Cultura de urina	N	%
Microbiana	6	13,6
Amicrobiana	17	38,6
Resultado desconhecido	21	47,8
Total	44	100,0

Após o período de internamento, foram verificadas melhorias dos pacientes, nomeadamente no seu estado geral, pois verificou-se uma estabilização dos valores de azotémia, melhoria do estado de hidratação e apetite (os pacientes também conseguiam alimentar-se sozinho), ausência de vômito e anorexia e por conseguinte, foi confirmado que estes poderiam ter alta. (DiBartola, 2019)

Administração de fluidos subcutâneos em ambulatório, ou em casa pelo tutor, foi um dos parâmetros considerados nas indicações de alta. Verificou-se que 29,5% (13 gatos) da amostra beneficiavam de fluidos subcutâneos e os reatantes 25% (11 gatos) não realizavam fluidoterapia. Em 20 felinos da amostra era desconhecido se a administração de fluidos subcutâneos foi realizada, como consta na **tabela 18**.

Tabela 18: Frequências absolutas e relativas: Fluidoterapia

Fluidoterapia	N	%
Sem conhecimento	20	45,5
Sim	13	29,5
Não	11	25,0
Total	44	100,0

A dieta renal foi uma das indicações de alta para manejo da DRC. Nos felinos da amostra, sabe-se que 56,8% eram alimentados com esta dieta, dois pacientes não eram alimentados com dieta renal e em 17 dos gatos era desconhecido se eram alimentados com dieta renal, tal como consta na **tabela 19**.

Tabela 19: Frequências absolutas e relativas: Dieta Renal

Dieta Renal	N	%
Sim	25	56,8
Não	2	4,5
Sem conhecimento	17	38,6
Total	44	100,0

A administração de quelantes de fósforo foi também uma indicação no momento da alta. No CHV é receitado hidróxido de alumínio 240mg/comprimido (30-100mg/Kg/dia PO) ou PRONEFRA® (1ml/4Kg SID- complemento alimentar com carbonato de cálcio e carbonato de magnésio que diminuem a disponibilidade do fósforo no intestino através da quelação no mesmo) (Virbac, 2018)

No presente estudo, em 20,5% dos felinos foram administrados quelantes de fósforo pelo tutor. Em dois casos não foi administrada a medicação aos pacientes e em 33 gatos do estudo desconhece-se se houve administração, como consta na **tabela 20**.

Tabela 20: Frequências absolutas e relativas: Quelante de fósforo

Quelante de Fósforo	N	%
Sim	9	20,5
Não	2	4,5
Sem conhecimento	33	75,0
Total	44	100,0

A presença de urólitos no trato urinário superior é uma patologia comumente diagnosticada em felinos com DRC. Deste modo, é de enorme relevância a identificação de ureterolitíase devido à sua elevada prevalência. (Reynolds & Lefebvre, 2013)

No presente estudo, fez-se uma análise individual deste parâmetro. Assim, conforme consta na **tabela 21**, cerca de 84,1% dos felinos não possuía esta doença. Contudo, 15,9% dos felinos foi diagnosticado com ureterolitíase.

Tabela 21: Frequências absolutas e relativas: Ureterolitíase

Ureterolitíase	N	%
Sim	7	15,9
Não	37	84,1
Total	44	100,0

Os dias de internamento no primeiro episódio, descritos na **tabela 22**, variaram entre 1 e 13 dias, resultando numa média de 5,12 dias. Através do valor da mediana, conclui-se que 50% dos felinos permaneceram internados pelo menos 5 dias consecutivos. Por outro lado, os dados são assimétricos positivamente, dado que predominavam os casos com poucos dias de internamento, perante os que estiveram internados mais dias.

No momento em que os felinos em estudo voltaram ao CHV, devido a uma agudização da DRC. Foram novamente realizadas análises bioquímicas e registou-se a

creatinina no momento (creatinina da recidiva). Foram também contabilizados os dias a partir da atribuição da alta até à primeira agudização. Os dados apresentam-se registados na **tabela 22**. Tendo em conta o parâmetro “creatinina da recidiva”, a média é de 6,17 mg/dl, sendo que 50% dos felinos apresentava valores inferiores a 5,50. Os valores da creatinina variavam entre 0,70 e 17,80. Verificou-se também a existência de uma assimetria positiva dos dados, pelo que predominavam os felinos com valores menores de creatinina na recidiva. Os dias decorridos desde o momento da alta até à recidiva, variam entre dois a 1014 dias, apresentando uma média de 188 dias. Através do valor da mediana, concluiu-se que 50% dos felinos recidivaram até 106 dias após a alta. No entanto, os dados são assimétricos positivamente tendo em conta que predominavam casos em que os felinos recidivaram num menor número de dias.

Tabela 22: Estatísticas descritivas: Período de internamento, Creatinina da recidiva e Dias desde a alta até à recidiva

Estatísticas Descritivas	Período de Internamento (dias)	Creatinina da recidiva	Dias desde a alta até à recidiva
Média	5,1220	6,1685	188,0000
Mediana	5,0000	5,5000	106,0000
Desvio Padrão	±2,93424	±3,23193	±230,928
Mínimo	1,00	0,70	2,00
Máximo	13,00	17,80	1014,00

4.2. ANÁLISE ESTATÍSTICA DA RELAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS

Tabela 23: Resultados das correlações e valores de significância das variáveis

(* $p < 0,05$ existe uma correlação estatisticamente significativa entre as variáveis)

CORRELAÇÕES		DIAS DESDE DA ALTA ATÉ RECIDIVA
DIAS DESDE DA ALTA ATÉ RECIDIVA	Correlação	1,000
	Sig. (p)	
Raça	Correlação	x
	Sig. (p)	x
Sexo	Correlação	-0,014
	Sig. (p)	0,917
Idade	Correlação	-0,023
	Sig. (p)	0,839
Peso	Correlação	-0,075
	Sig. (p)	0,660
Estadio IRIS	Correlação	-0,124

	Sig. (p)	0,303
Creatinina alta	Correlação	-0,019
	Sig. (p)	0,908
Creatinina variação	Correlação	-0,039
	Sig. (p)	0,719
Fósforo sérico	Correlação	0,033
	Sig. (p)	0,794
Hematócrito	Correlação	0,343
	Sig. (p)	*0,030
Severidade da anemia	Correlação	0,036
	Sig. (p)	0,770
Densidade Urinária	Correlação	0,032
	Sig. (p)	0,787
Cultura de Urina	Correlação	-0,135
	Sig. (p)	0,277
Cultura Microbiana	Correlação	0,002
	Sig. (p)	0,985
Ureterolitíase	Correlação	0,095
	Sig. (p)	0,467
Período de Internamento	Correlação	0,044
	Sig. (p)	0,783
Dieta	Correlação	-0,204
	Sig. (p)	0,112
Quelante de fósforo	Correlação	-0,187
	Sig. (p)	0,144
Fluidoterapia	Correlação	-0,107
	Sig. (p)	0,384

Pela observação da **tabela 23**, é possível verificar que na maioria das correlações realizadas o p-value >0,05, ou seja, não existe significância estatística entre as variáveis, sendo que estas não se relacionam.

A raça não pode ser utilizada como variável do estudo visto que apenas três elementos da amostra não são da raça EC, o que torna inviável a análise estatística para esta variável.

Nas restantes variáveis que determinam a identificação do pacientes, nomeadamente o sexo, a idade, o peso e o estadio IRIS, os resultados demonstraram que não existe relação entre estas e os dias decorridos até à recidiva.

Os resultados referidos anteriormente, repetem-se com os parâmetros bioquímicos, nomeadamente com a creatinina da alta, variação da creatinina e fósforo sérico.

Nos parâmetros hematológicos verificou-se que existe relação estatisticamente significativa, p-value <0,05 entre o hematócrito e os dias decorridos até à recidiva. No entanto, o mesmo não se verifica com a variável anemia.

Os resultados indicam que a densidade urinária, a cultura de urina e a presença de cultura microbiana não apresentam relação significativa com os dias decorridos até à recidiva. O mesmo se verifica com as restantes variáveis, nomeadamente com a existência de ureterolítase, com o período de internamento e com as indicações de alta (dieta, quelantes de fósforo e fluidoterapia).

5. DISCUSSÃO:

No presente estudo investigou-se a relação entre alguns parâmetros de prognóstico de DRC e o número de dias que um felino demora a apresentar-se novamente ao hospital devido a uma agudização da doença após a alta.

Não foi possível comprovar uma relação significativa entre o tempo de recidiva e os parâmetros definidos para identificação dos pacientes, nomeadamente a raça, idade, o sexo, o peso e o estadio IRIS.

Com a variável raça, não foi possível realizar uma análise de correlação com os dias decorridos até à recidiva devido ao baixo número de felinos (três) com raças diferentes. Na amostra apenas estavam presentes dois gatos de raça siamesa e um gato de raça persa, sendo que a maioria eram gatos sem raça definida (classificados como “Europeu Comum”).

A raça dos felinos apresenta-se descrita na bibliografia como um “aparente fator de risco” para o desenvolvimento de DRC. A raça siamesa faz parte de um conjunto de outras raças que aparenta ser mais afetada pela doença. Todavia, ainda existem poucas evidências para confirmar a predisposição racial para DRC. (Jepson, 2016; Reynolds & Lefebvre, 2013) Continuam a ser necessários mais estudos para verificar se a raça do paciente felino influencia o tempo que este pode permanecer estável em casa, ou seja, se estas raças “de risco” podem desenvolver mais precocemente agudizações da DRC.

A média de idades da amostra de felinos foi de 10,2 anos, com idades compreendidas entre os 4 e os 20 anos, os resultados obtidos aproximam-se de valores referidos em dois estudos que afirmam que a maior prevalência da doença tende a ser aos

12 anos de idade (C. A. Brown et al., 2016) e que se caracteriza, também, por ser a principal causa de morte em felinos com mais de cinco anos de idade. (Conroy et al., 2019) Os resultados obtidos demonstram não existir qualquer relação entre a idade dos felinos e o tempo de recidiva, tal pode ser justificado pelo facto de existirem mais gatos jovens na amostra, do que gatos mais idosos. Apesar dos resultados, é importante referir que continua a ser indispensável o acompanhamento dos felinos geriátricos devido à elevada prevalência da doença nestes animais.

A idade dos felinos é um fator de risco para o desenvolvimento de DRC e a mortalidade associada à doença aumenta em gatos com idades superiores a nove anos. (Reynolds & Lefebvre, 2013).

Analizou-se a relação entre o peso dos felinos da amostra e o tempo de recidiva. A perda de peso é um fator que deve ser considerado, visto que tem relevância na probabilidade de sobrevivência dos pacientes com DRC. Os felinos com piores condições corporais tendem a apresentar piores prognósticos. (Polzin, 2017)

Seria expectável que os pacientes da amostra com pesos inferiores, apresentassem um tempo de recidiva menor, quando fossem comparados com felinos com pesos superiores. No entanto, verificou-se que não existe qualquer relação entre o peso dos pacientes e o período da recidiva. Os resultados obtidos podem dever-se ao facto de apenas terem sido registados os pesos dos felinos e não a avaliação da sua condição corporal nem a variação do seu peso (para verificar existência de perda de peso). Um peso inferior não implica que a sua condição corporal seja fraca e que, por conseguinte, venha a apresentar um pior prognóstico da doença.

O presente estudo verificou que não existe qualquer relação entre o sexo dos felinos e o prognóstico de recidiva. Segundo uma investigação realizada numa amostra com gatos esterilizados, verifica-se que os machos apresentam mais 30% de probabilidade de desenvolver DRC que as fêmeas. (Greene et al., 2014) Na amostra do presente estudo, apesar de ser desconhecido o estado reprodutivo dos felinos, o número de fêmeas é superior ao número de machos, o que pode explicar os resultados obtidos. Os mesmos vão também ao encontro de um estudo anterior que comprovou que não existem diferenças entre sexo para o tempo de sobrevivência renal. (King et al., 2007)

Foi avaliada a hipótese de o estadio IRIS de cada felino influenciar o tempo decorrido até à recidiva. Segundo estudos recentes, o prognóstico dos gatos com DRC vai

depende da gravidade da doença no momento do diagnóstico, sendo que gatos identificados em estadios IV parecem apresentar entre 9 a 25 vezes menor esperança de vida que gatos identificados em estadios II. (Bradley et al., 2019) Deste modo, o tempo de sobrevivência dos felinos vai diminuído com a gravidade da doença e o avançar do estadio. Sendo assim, um gato classificado com estadio IRIS I, tende a ter maior tempo de sobrevivência que um gato classificado com estadio II e assim sucessivamente. (Polzin, 2017)

Seria de esperar que o tempo de recidiva também estivesse relacionado com o estadio IRIS, pois era expectável que um felino num estadio mais avançado da doença tivesse um prognóstico de recidiva pior, visto que a gravidade da doença e o dano renal nestes estadios é maior. No entanto, no presente estudo, não se verificou qualquer relação entre as variáveis, ou seja, o estadio em que o animal se encontra não influencia o prognóstico de recidiva. Os resultados obtidos podem ser justificados devido ao facto de o estadiamento ter sido feito com base nos valores séricos da creatinina no momento da alta. Para além do referido, não foi realizado um subestadiamento IRIS com base na pressão sanguínea e no RPCU, devido ao carácter retrospectivo do estudo e a consequente falta de dados. Os valores de séricos de SDMA também não foram utilizados para o estadiamento visto que a sua medição não era uma prática comum no CHV. Deste modo, o estadiamento da DRC pode ter sido pouco concreto para ser possível uma avaliação do prognóstico de recidiva através do estadio IRIS de cada felino. (Boyd, Langston, Thompson, Zivin, & Imanishi, 2008)

No presente estudo foram analisadas as relações entre alguns parâmetros das análises bioquímicas realizadas aos pacientes da amostra e os dias decorridos entre a alta e a recidiva.

A creatinina continua a ser o parâmetro padrão para a avaliação da taxa de filtração glomerular, não só como parte do diagnóstico inicial, como também no estadiamento da doença renal crónica (utilizando os critérios IRIS). Esta permanece um biomarcador de eleição da filtração renal, pois é totalmente excretada pelos rins em situações normais. Um aumento da creatinina sérica, pode implicar que exista diminuição da função dos órgãos. (Bradley et al., 2019) O valor da creatinina sérica aumenta quando existe dano funcional renal equivalente a 75%. (Relford et al., 2016)

Foi analisada a relação entre o valor da creatinina da alta e o número de dias decorridos desde a alta até à recidiva. Concluiu-se que a relação entre as variáveis não foi significativa, ou seja, valores mais altos de creatinina no momento da alta, não implicam que o animal venha a apresentar uma agudização da doença num período mais breve. À partida, felinos com a creatinina mais elevada no momento da alta, teriam um dano renal de maiores dimensões (Relford et al., 2016), o que implicaria que a probabilidade de possíveis agudizações fosse muito mais elevada. No entanto, os resultados obtidos sugerem que o valor da creatinina na alta não deve ser um parâmetro indicativo de prognóstico para o tempo de recidiva do paciente, tendo em conta que a creatinina endógena varia de animal para animal e também conforme as suas condições intrínsecas, principalmente a massa muscular, hidratação e a dieta fornecida ao animal (Salgado et al., 2010), tornando-a um biomarcador afetado por fatores externos, cuja maioria não foi considerada no presente estudo.

Os mesmos resultados foram obtidos quando foi estabelecida uma relação entre a variação da creatinina e os dias até à primeira agudização. Como não existiu uma relação significativa entre as variáveis, não foi possível estabelecer um prognóstico para a recidiva com base na variação da creatinina. Por conseguinte, um animal que apresente uma maior variação da creatinina, não apresentará maior tempo até à recidiva, quando comparado com animais com variações mais pequenas, permitindo aferir que a variação da creatinina sérica não deve ser considerada um parâmetro indicativo para o período de agudização da DRC, bem como para o período em que o animal se encontra estável em casa com o tutor. Os resultados podem ser explicados através da justificação referida anteriormente, nomeadamente o facto de a creatinina ser um biomarcador renal que é afetado por fatores externos (Salgado et al., 2010), o que torna os valores da sua variação questionáveis.

O fósforo sérico foi um dos parâmetros bioquímicos analisados no presente estudo. Pretendeu-se verificar se existia uma relação entre o mesmo e o período compreendido entre a alta e a recidiva.

A homeostase do fósforo está intimamente relacionada com a DRC. (Böswald et al., 2018; Jepson, 2016) A hiperfosfatémia surge como uma consequência da diminuição da capacidade de excreção renal e tem vindo a ser associada à progressão da doença renal. A deposição de fósforo no tecido renal promove inflamação, dano tecidual e processos

de cicatrização. (Böswald et al., 2018; Jepson, 2016) No presente estudo verificou-se que as variáveis não se relacionam, comprovando que os níveis séricos de fósforo não influenciam o tempo que os felinos demoram a recidivar. Por conseguinte, animais que apresentem valores de fósforo sérico elevados, não tendem a apresentar-se mais precocemente no hospital devido a uma agudização. Apenas um número reduzido de felinos (oito gatos) se encontrava com hiperfosfatémia ($P > 5,0$ mg/dl) e somente um elemento da amostra apresentava valores normais de fósforo sérico ($2,5$ mg/dl $> P < 5,0$ mg/dl). Apesar de na maioria dos felinos serem desconhecidos os valores de fósforo sérico, os resultados obtidos podem ser justificados pelo facto de os felinos com hiperfosfatémia estarem a ser aparentemente medicados com quelantes de fósforo. (questão que será estudada posteriormente no presente estudo).

A realização do hemograma fez parte das análises clínicas realizadas no estudo, o parâmetro hematológico utilizado para uma melhor interpretação da amostra foi o hematócrito. O objetivo foi verificar se existia alguma relação entre o valor do hematócrito e o tempo que os felinos demoravam a recidivar. O estudo demonstrou que as variáveis estão interligadas. Evidenciou-se que quanto maior for a percentagem de hematócrito, maior tende a ser o período desde a alta até à recidiva. Conclui-se que gatos com valores de hematócrito mais baixos vão apresentar-se mais cedo no hospital devido a agudizações da doença. Este facto sugere que o controlo e tratamento das anemias associadas devem ser considerados uma prioridade.

Outros estudos vieram sugerir que uma baixa concentração de hemoglobina e hematócrito estavam significativamente associados a uma diminuição do tempo de sobrevivência renal em DRC (King et al., 2007), o que pode vir justificar os resultados obtidos, pois a deficiência em eritropoietina, associada a DRC, resulta numa diminuição da concentração de eritrócitos, promovendo a formação de anemias, maioritariamente não regenerativas, e o consequente agravamento do dano renal, limitando o tempo de sobrevivência do órgão. (DiBartola & Westropp, 2011; Polzin, 2017)

Torna-se também possível aferir que o investimento em transfusões sanguíneas e administração de agentes estimuladores de eritrócitos (AEE), como a eritropoietina, poderão ser uma forma de manejo da DRC bastante vantajosa, pois podem permitir que os felinos permaneçam estáveis durante um maior período de tempo em casa e podem também retardar possíveis agudizações da doença. (Cox, 2017; J. M. Quimby, 2016)

Apesar de se verificar uma relação entre o valor do hematócrito e o prognóstico de recidiva, o mesmo não se verificou com a gravidade da anemia. No presente estudo, em metade da amostra (22 gatos) era desconhecida a existência de anemia, 13 felinos não tinham anemia e somente nove dos felinos apresentavam uma anemia ligeira. O facto de existir um número reduzido de felinos com anemia, classificada como ligeira, pode surgir como uma justificação dos resultados. Considerando que a gravidade da anemia se torna proporcional à progressão da perda de função renal (DiBartola & Westropp, 2011; Polzin, 2017), a existência de apenas anemias ligeiras na amostra implica que o dano renal não seja tão severo, o que sugere um melhor prognóstico de sobrevivência renal e consequentemente um aumento do período de recidiva.

Os felinos em estudo foram submetidos a uma urianálise completa. Registaram-se todos os valores das densidades urinárias, bem como os resultados das culturas de urina. As variáveis foram analisadas para verificar se existia relação entre as mesmas e o tempo que os felinos demoraram a recidivar. Concluiu-se que nenhuma delas apresentava uma relação significativa com o período desde a alta até à agudização.

Os animais com densidades urinárias alteradas não demonstravam apresentar agudizações mais precoces. A literatura existente considera que a medição da densidade urinária permite uma avaliação da função renal, nomeadamente a capacidade dos túbulos renais de diluir ou concentrar o filtrado glomerular. Deste modo, quando a função renal está comprometida (quando existem aproximadamente 2/3 de dano renal), vão ocorrer alterações na densidade da urina. (Barber, 2004) Tendo em conta o referido, seria de esperar que o prognóstico de recidiva piorasse em animais com densidades alteradas, no entanto tal não se verificou. O intervalo de referência das densidades urinárias em animais saudáveis é amplo, pode variar entre 1.001 a $> 1,085$. A densidade urinária é alterada consoante o estado de hidratação, o estado eletrolítico a dieta e variações individuais. (Parker, 2018; Watson et al., 2015) Deste modo, é essencial ter conhecimento do estado de hidratação do paciente, de terapias recentes, da presença de proteínas ou glicosúria, valores de ureia e creatinina séricas, para uma correta interpretação dos valores da densidade urinária. (Graham, 2017)

Grande parte dos felinos da amostra apresentava urina isostenúrica e urina moderadamente concentrada, características de DRC. Na ocorrência das primeiras deve suspeitar-se de doença e/ou função renal prejudicada (caso a desidratação ou azotémia

estejam presentes). Em urinas moderadamente concentradas, não deve ser descartada a existência de doença e se esta se apresentar constante, é necessária mais investigação. (Watson et al., 2015) Apesar das alterações verificadas na urina, no presente estudo não foram considerados os parâmetros que podem alterar a densidade, sendo que os resultados podem não refletir a realidade.

Através do presente estudo verificou-se que felinos com culturas de urina microbianas não tendem a recidivar quando comparados com os felinos com culturas amicrobianas. Segundo a literatura existente, as infecções do trato urinário (ITU) são muito comuns em DRC e surgem como fatores de risco e de progressão da doença. (Barber, 2004) Devem ser controladas para prevenir infecções ascendentes, riscos pielonefrite e agravamento da doença renal. (Barber, 2004) Adicionalmente fez-se uma análise apenas com animais com culturas microbianas, como variável independente, ou seja, estudou-se apenas se os animais que apresentavam culturas positivas recidivavam mais cedo. Verificou-se que o grupo de felinos com culturas positivas no primeiro episódio de internamento, não tendem a agudizar num menor espaço de tempo. Através do resultado obtido é possível questionar a importância do tratamento das ITU logo após o seu diagnóstico.

Todos os animais em estudo, com culturas positivas, fizeram o controlo das mesmas com a antibioterapia específica, pois a literatura atual recomenda que na presença de sinais clínicos devido a ITU, deve ser prescrito um tratamento antimicrobiano específico. (Hindar et al., 2020) Possivelmente por este motivo não foi verificada uma relação positiva entre as variáveis, ou seja, como foi instaurada uma terapêutica eficaz em todos os gatos que apresentavam ITU, no momento do internamento, pode aferir-se que o prognóstico de recidiva melhorou. Os resultados obtidos vão ao encontro com um estudo recente (Hindar et al., 2020), que conclui que gatos com DRC que apresentem CUP e cujo tratamento antimicrobiano seja estabelecido, não aparentam apresentar alterações na progressão da doença, bem como no agravar do prognóstico de sobrevivência. (Hindar et al., 2020)

É notória a relevância da realização de uma urianálise completa devido à sua importância no manejo da DRC. Independentemente dos resultados obtidos no estudo, a urocultura e a medição da densidade urinária devem continuar a fazer parte da rotina clínica associada ao controlo da doença renal crónica.

Um estudo prévio comprovou a existência de uma relação positiva entre a presença de urólitos e o desenvolvimento de DRC, tornando a sua presença um fator de risco para a progressão da doença. (Cléroux et al., 2017)

A ureterolítase pode causar obstrução intermitente que, por sua vez, pode levar a dano nos nefrônios e ao consequente desenvolvimento de DRC. Alternativamente, a formação de urólitos pode surgir como consequência de existência de DRC, que promove o comprometimento da homeostase mineral (Cléroux et al., 2017). Deste modo, seria expectável que a existência de ureterolítase nos gatos da amostra fosse um parâmetro que influenciasse o tempo de recidiva dos pacientes em estudo. Ou seja, animais com ureterolítase apresentariam períodos mais curtos desde a alta até à agudização da doença. No entanto, não se verificou a existência de relação entre estas variáveis. Através dos resultados, é possível verificar que a ureterolítase, por si só, não parece influenciar o tempo que o felino permanece estável em casa.

A presença de uma lesão intrínseca renal está relacionada com o grau e a cronicidade da obstrução ureteral, nomeadamente ureterolítase. Espera-se então que o diagnóstico e o tratamento seja precoce e eficaz, de modo a haver uma recuperação imediata. (Hilla Chen et al., 2020) Deste modo é possível justificar os resultados obtidos, visto que a ureterolítase dos felinos foi diagnosticada no momento do diagnóstico de DRC, como um achado ecográfico, e o grau e cronicidade da lesão é desconhecida, bem como o posterior tratamento da mesma.

O período de internamento, nomeadamente o número de dias que os animais permanecem hospitalizados no primeiro episódio da doença, foi uma das variáveis em estudo. Esta foi relacionada com o tempo decorrido entre o momento da alta e da recidiva. Conclui-se que não existe relação entre as duas variáveis.

Idealmente, os felinos com DRC devem ser acompanhados no seu ambiente natural, em casa, para minimizar o stress associado ao veterinário. No entanto, as hospitalizações temporárias acabam por ser benéficas em situações de agudizações da doença. (Thornton, 2017) No presente estudo verificou-se que a média de dias de hospitalização da amostra era aproximadamente cinco dias. Durante a hospitalização são necessários cuidados e materiais hospitalares específicos, com custos associados. A disponibilidade de investimento em serviços e cuidados depende do tutor e o tempo de internamento fica muitas vezes dependente do mesmo. Seria de esperar que um animal

que necessitasse de um período mais longo de internamento para estabilizar os seus valores renais e melhorar o seu estado geral, apresentasse um pior prognóstico de recidiva, no entanto tal não se verificou. Os resultados obtidos podem sugerir que houve disponibilidade de investimento dos tutores para permitir o melhor tratamento possível, de modo a permitir um controlo da progressão da doença, melhorando o prognóstico de recidiva.

Consideraram-se para estudo alguns fatores aconselhados pelo médico veterinário, no momento da alta. A administração de fluidos, por via subcutânea em ambulatório ou pelo tutor, administração de quelantes de fósforo, bem como de uma dieta renal adequada, foram os parâmetros analisados. O presente estudo pretendeu analisar uma possível correlação entre as indicações de alta e o tempo decorrido desde a alta até à recidiva. Concluiu-se que a relação entre as variáveis referidas não é significativa.

A manutenção da hidratação do paciente é fundamental para minimizar o impacto do dano renal e retardar a progressão da DRC. A administração subcutânea de fluídos tem vindo a ser a melhor forma de prevenção e controlo para a evolução da desidratação crónica ou sinais persistentes de urémia associados à doença. (Gram, Milner, & Lobetti, 2018). Para manter a hidratação do paciente, fluidoterapia subcutânea (75-150ml a cada 1-3 dias) pode ser realizada em ambulatório, ou pelo tutor em casa. É principalmente aconselhada em felinos com estadios mais avançados da doença (III e IV). No entanto deve ser feito um controlo continuo desta prática de modo a evitar sobrehidratação. (Sparkes et al., 2016)

No presente estudo verificou-se que não existe relação entre esta prática de manejo de DRC e o prognóstico de recidiva, o que vai ao encontro de um estudo recente que afirma que a administração de fluidos subcutâneos ainda não demonstrou eficácia no tratamento e na progressão da doença, no entanto os tutores demonstram preferir a fluidoterapia em casa e consideram um benefício para contrariar a desidratação, com menor stress associado. (Cooley, Quimby, Caney, & Sieberg, 2017)

Segundo (Codi, 2016), a retenção de fósforo é extremamente comum na doença renal crónica. Como tal, para a prevenção de doenças, que podem resultar dessa retenção, como o hiperparatiroidismo secundário, é primeiramente necessário um controlo da ingestão de fósforo, feito através de uma dieta renal específica. Caso não seja possível uma redução dos níveis de fósforo, os quelantes de fósforo são a abordagem indicada,

melhorando a carga renal através do aumento da excreção do ião no trato gastrointestinal. (Codi, 2016) Tendo em conta este facto, torna-se possível aferir que animais que sejam medicados com quelantes de fósforo, deveriam apresentar um menor período de recidiva, no entanto tal facto não se verifica.

Os resultados alcançados vão de encontro aos obtidos na análise da relação entre os valores do fósforo sérico e o período de recidiva. Foram registados oito felinos com hiperfosfatémia, valor que se aproxima do número de felinos cuja administração de quelantes de fósforo era realizada (nove felinos). Pode concluir-se que todos os gatos com hiperfosfatémia estavam a ser medicados com quelantes de fósforo. No entanto, é de considerar que em 75% da amostra era desconhecida a administração de quelantes de fósforo, o que dificulta a obtenção de interpretações concretas sobre a relação das variáveis e o prognóstico de recidiva, justificando os resultados obtidos.

Os principais objetivos do manejo nutricional na DRC são diminuir a progressão da doença, melhorar ou prevenir as consequências clínicas associadas a DRC, principalmente os níveis de urémia, permitindo que os pacientes tenham uma melhor qualidade de vida e mantendo também uma nutrição adequada. Sendo assim, é de enorme relevância a prescrição de uma dieta renal específica, pois esta apresenta todas as recomendações nutricionais necessárias para manter a estabilidade do paciente e para retardar os danos renais. (Codi, 2016) A alimentação com dieta renal demonstra também ser eficaz na manutenção do peso corporal e na melhoria da condição corporal. As diretrizes da IRIS sugerem uma alimentação com dietas renais em gatos com estadios II, III e IV, sempre com a possibilidade de ajustes adaptados a cada paciente. (Polzin, 2019)

No presente estudo comprovou-se que a administração de uma dieta renal não influencia o tempo de recidiva. Apesar da existência de literatura que referencia inúmeros benefícios da alimentação renal, nomeadamente no retardar da progressão da doença (Polzin, 2019), o estudo realizado surge com resultados que parecem ser contraditórios pois seria expectável que felinos alimentados com dietas renais, apresentassem períodos de recidiva mais curtos, quando comparados com os que não fazem dieta renal. Os resultados obtidos poderão ser justificados pelo facto de a administração da dieta ter sido realizada pelo tutor em casa, deste modo, torna-se difícil o controlo rigoroso de uma alimentação exclusivamente com dieta renal.

O presente estudo retrospectivo foi realizado como componente de dissertação de um estágio curricular num hospital veterinário. Por conseguinte, na avaliação dos resultados, é essencial que sejam considerados alguns parâmetros limitativos: a natureza retrospectiva do estudo tornou difícil o acompanhamento de todos os casos; O difícil acesso à totalidade dos dados dos pacientes da amostra, visto que, ao longo do tempo, se perdem alguns documentos e registos que teriam sido necessários ao estudo. Estes obstáculos tornaram-se fatores comprometedores na colheita de informação individual de cada paciente, bem como para a construção de uma base de dados totalmente completa.

É de considerar, que a patogénese da DRC ainda não está totalmente caracterizada e provavelmente é multifatorial (Hilla Chen et al., 2020), ou seja, surge como uma doença cuja progressão e prognóstico estão dependentes de várias variáveis, o que acaba por ser uma forte limitação para qualquer estudo relacionado com a mesma. A natureza retrospectiva do estudo delineou o fim do acompanhamento dos felinos após as datas estipuladas, seria interessante fazer uma nova recolha de informação com o intuito de verificar se algum dos pacientes da amostra regressou ao CHV devido a uma recidiva.

Sendo um estudo pioneiro na área da doença renal crónica felina, o autor sugere que sejam realizadas investigações futuras de vão encontro ao tema e que contemplassem uma amostra mais significativa.

6. CONCLUSÃO

A doença renal crónica é frequentemente observada na prática clínica devido à sua enorme prevalência em felinos domésticos, principalmente em gatos geriátricos. Como tal, continua a ser essencial uma avaliação pormenorizada da mesma por parte do médico veterinário.

O diagnóstico precoce é um dos objetivos primordiais, visto que este permite ações atempadas não só pelo corpo clínico, como pelo tutor. Deste modo, torna-se possível retardar a progressão da doença, bem como melhorar o prognóstico da mesma.

A cronicidade da doença implica um tratamento para toda a vida do paciente. No entanto, não se deve descartar a possibilidade de períodos de agudização da mesma. O médico veterinário deve preparar o tutor para tal e o manejo da doença deve ser encaminhado, também, nesse sentido.

Na dissertação pretendeu-se verificar se seria possível antecipar possíveis recidivas através do valor da creatinina sérica no momento da alta. Pretendeu-se também comprovar se seria possível estabelecer a mesma relação com outros fatores de prognóstico. Concluiu-se que a creatinémia da alta não influencia o período até à agudização. No entanto, foi possível verificar que o hematócrito dos felinos está relacionado com o tempo que estes demoram a recidivar, sendo que quanto maior for a percentagem do parâmetro hematológico, melhor será o prognóstico da recidiva.

Os resultados obtidos demonstram a necessidade de realização de estudos futuros que contenham, não só, uma amostra de maiores dimensões, como também informações clínicas e laboratoriais mais completas para a classificação da mesma. Seria então possível uma clarificação da relação do valor da creatinémia, e outros fatores de prognóstico, no primeiro episódio de internamento, como valor preditivo para o período da primeira recidiva.

BIBLIOGRAFIA:

- Acierno, M. (2018). Improving the quality of life for cats with chronic kidney disease. In BSAVA Congress Proceedings 2017 (pp. 217–217).
- Alleman, R., & Wamsley, H. (2018). Complete urinalysis. In BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology, Wiley-Blackwell, UK, ISBN 978-1-905319-94-7, (3rd ed., pp. 60–83).
- Aspinall, V., & Cappello, M. (2015). Urinary System. In Introduction to Veterinary Anatomy and Physiology Textbook, Elsevier, UK, ISBN 978-0-7020-5735-9 (3rd ed., pp. 113–123).
- Barber, P. J. (2004). The Kidney. In Feline Medicine and Therapeutics , Wiley-Blackwell,UK, ISBN 1-4051-0032-X, (3rd ed., pp. 281–312).
- Bartges, J., & Polzin, D. (2011). Historical information and physical examination. In Nephrology and Urology of Small Animals, Wiley-Blackell, UK, ISBN-13: 978-0-8138-1717-0/2011 (1st ed.,pp. 25–27).
- Berent, A. (2014). New techniques on the horizon: Interventional radiology and interventional endoscopy of the urinary tract ('endourology'). Journal of Feline Medicine and Surgery, 16(1), 51–65
- Böswald, L. F., Kienzle, E., & Dobenecker, B. (2018). Observation about phosphorus and protein supply in cats and dogs prior to the diagnosis of chronic kidney disease. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition, 102(July 2017), 31–36.
- Boyd, L. M., Langston, C., Thompson, K., Zivin, K., & Imanishi, M. (2008). Survival in Cats with Naturally Occurring Chronic Kidney Disease. Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine, 22:1111–1117
- Bradley, R., Tagkopoulos, I., Kim, M., Kokkinos, Y., Panagiotakos, T., Kennedy, J., De Meyer, G., Watson, P., Elliott, J. (2019). Predicting early risk of chronic kidney disease in cats using routine clinical laboratory tests and machine learning. Journal

- of Veterinary Internal Medicine, 33(6): 2644–2656.
- Brown, C. A., Elliott, J., Schmiedt, C. W., & Brown, S. A. (2016). Chronic Kidney Disease in Aged Cats: Clinical Features, Morphology, and Proposed Pathogeneses. *Veterinary Pathology*, 1-18.
- Brown, S. (2011). Physiology of the kidneys. In J. Bartges & D. J. Polzin (Eds.), *Nephrology and Urology of Small Animals*, Wiley-Blackell, UK, ISBN-13: 978-0-8138-1717-0/2011, (1st ed.,pp. 10-17).
- Brown, S. A. (2016). Chronic Kidney Disease: An Update. *August's Consultations in Feline Internal Medicine*, Volume 7, Elsevier, USA, ISBN: 978-0-323-22652-3, (1st ed., pp. 457–466).
- Chalhoub, S., & Palma, D. (2017). Pathophysiology and Clinical Manifestations of Systemic Hypertension. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Elsevier, USA, ISBN:9780323312110, (8th ed., pp. 1712–1728).
- Chen, H., Avital, Y., Bruchim, Y., Aroch, I., & Segev, G. (2019). Urinary heat shock protein-72: A novel marker of acute kidney injury and chronic kidney disease in cats. *Veterinary Journal*, 243, 77–81.
- Chen, Hilla, Dunaevich, A., Kuzi, S., Mazaki-tovi, M., & Aroch, I. (2020). Acute on chronic kidney disease in cats : Etiology , clinical and clinicopathologic findings , prognostic markers , and outcome. (May), 1–11.
- Chew, D., DiBartola, S., & Schenck, P. (2011). Clinical Evaluation of the Urinary Tract. In *Canine and Feline Nephrology and Urology*, Elsevier, USA, ISBN: 978-0-7216-8178-8, (2nd ed., pp. 32–62).
- Clarkson, C. E., & Fletcher, T. F. (2011). Anatomy of the kidney and proximal ureter. In J. Bartges & D. J. Polzin (Eds.), *Nephrology and Urology of Small Animals*, Wiley-Blackell, UK, ISBN-13: 978-0-8138-1717-0/2011, (1st ed.,pp. 18-22).
- Cléroux, A., Alexander, K., Beauchamp, G., & Dunn, M. (2017). Evaluation for association between urolithiasis and chronic kidney disease in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 250(7):770-774.

- Codi, M. (2016). The Ins and Outs of Managing Feline Chronic Kidney Disease. *Today's Veterinary Nurse*.
- Conroy, M., Brodbelt, D. C., O'Neill, D., Chang, Y. M., & Elliott, J. (2019). Chronic kidney disease in cats attending primary care practice in the UK: A VetCompass™ study. *Veterinary Record*, 184(17):526
- Cooley, C. M., Quimby, J. M., Caney, S. M. A., & Sieberg, L. G. (2017). Survey of owner subcutaneous fluid practices in cats with chronic kidney disease. 884-890
- Cowgill, L. D. (2012). Staging and Classification: Conformity and Differences Between Staging CKD and AKI, Retrieved from Veterinary Information Network website: <https://www.vin.com/members/cms/project/defaultadv1.aspx?id=5476028&pid=11362>
- Cox, S. (2017). Chronic Kidney Disease - Description of Disease - Trajectory - Clinical Manifestations - Management. 101–108.
- Danks, L. (2015). The nutritional management of feline chronic kidney disease. *Companion Animal*, 20(3), 162–167.
- De Brito Galvao, J. F., Nagode, L. A., Schenck, P. A., & Chew, D. J. (2013). Calcitriol, calcidiol, parathyroid hormone, and fibroblast growth factor-23 interactions in chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 23(2), 134–162.
- Debruyne, K., Haers, H., Combes, A., Paepe, D., Peremans, K., Vanderperren, K., & Saunders, J. H. (2012). Ultrasonography of the feline kidney: Technique, anatomy and changes associated with disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(11), 794–803.
- DiBartola, S. (2019). What pet owners should know about kidney function and the diagnosis and management of chronic kidney disease in dogs and cats. Retrieved from IRIS Kidney - Education website: http://www.iris-kidney.com/education/what_pet_owners_should_know_ckd.html
- DiBartola, S., & Westropp, J. (2011). Acute and Chronic Renal Failure. In *Small Animal Internal Medicine* (5th ed., pp. 663–679).

- Elliott, Jonathan. (2015). FGF-23: a new player in the regulation of phosphate (2015). International Renal Interest Society, 1–2.
- Finch, N. C., Syme, H. M., & Elliott, J. (2016). Risk Factors for Development of Chronic Kidney Disease in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(2):602-10.
- Finch, N., & Heiene, R. (2018). Early detection of chronic kidney disease. In J. Elliott, G. F. Grauer, & J. Westropp (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*, Wiley-Blackwell, UK, ISBN 978-1-905319-94-7 (pp. 130–143).
- Ford, R. B., & Mazzaferro, E. M. (2006). Emergency Management of Specific Conditions-Urinary Tract Emergencies. In *Kirk and Bistner's Handbook of Veterinary Procedures and Emergency Treatment*, Saunders, USA, ISBN-13: 978-0-721-60138-0 (8th ed., pp. 287–291).
- Freitas, C. F. H. de. (2010). *Estadiamento da Doença Renal Crónica em Felinos*, Tese de Mestrado em Medicina Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Portugal, pp.125
- Glaus, T. M., Elliott, J., Herberich, E., Zimmering, T., & Albrecht, B. (2019). Efficacy of long-term oral telmisartan treatment in cats with hypertension: Results of a prospective European clinical trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 413–422.
- Graham, P. A. (2017). Urinalysis. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Elsevier, USA, ISBN:9780323312110, (8th ed., pp. 849–865)
- Gram, W. D., Milner, R. J., & Lobetti, R. (2018). Chronic Disease Management for Small Animals. In *Вестник КазНМУ*.
- Grauer, G. F. (2016). Proteinuria. Measurement and interpretation of proteinuria and albuminuria. Retrieved from IRIS Kidney - Education website: <http://www.iris-kidney.com/education/proteinuria.html>
- Grauer, G. F. (2018). Reassessment of “normal” values in dogs and cats with chronic kidney disease. Retrieved from IRIS Kidney - Education website: http://www.iris-kidney.com/education/ckd_assessment_levels.html

- Grauer, G. F. (2019). Utility of Creatinine, UPC, and SDMA in the Early Diagnosis of CKD in dogs and cats (updated 2019). Retrieved from International Renal Interest Society website: http://www.iriskidney.com/education/utility_creatine_early_diagnosis_ckd.html
- Greene, J. P., Lefebvre, S. L., Wang, M., Yang, M., Lund, E. M., & Polzin, D. J. (2014). Risk factors associated with the development of chronic kidney disease in cats evaluated at primary care veterinary hospitals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 244(3):320-7.
- Groves, E. (2020). Diagnosis of the cat with early chronic kidney disease. *Companion Animal*, 118-124
- Hall, J. A., Fritsch, D. A., Jewell, D. E., Burris, P. A., & Gross, K. L. (2019). Cats with IRIS stage 1 and 2 chronic kidney disease maintain body weight and lean muscle mass when fed food having increased caloric density, and enhanced concentrations of carnitine and essential amino acids. *Veterinary Record*, 184(6), 190.
- Hanzlicek, A. S., Roof, C. J., Sanderson, M. W., & Grauer, G. F. (2014). The Effect of Chinese Rhubarb, *Rheum officinale*, with and without Benazepril on the Progression of Naturally Occurring Chronic Kidney Disease in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(4):1221-8.
- Hindar, C., Syme, H. M., Chang, Y. M., & Jepson, R. E. (2020). The association of bacteriuria with survival and disease progression in cats with azotemic chronic kidney disease, 1-9.
- Hori, Y., Heishima, Y., Yamashita, Y., Isayama, N., Kanno, N., Nakamura, K., ... Sawada, T. (2018). Relationship between indirect blood pressure and various stages of chronic kidney disease in cats. *Journal of Veterinary Medical Science*, 80(3), 447–452.
- Hudson, J. (2020). Urinary Disease. In *Feline Diagnostic Imaging*, Wiley-Blackwell, USA, ISBN 9781118840832, (pp. 455–486).
- Hudson, J., & Holland, M. (2016). *Diagnostic Imaging of the Feline Patient*, 31-65
- Hutting, A. (2016). Urine collection. Retrieved from IRIS Kidney-Education website:

- <http://www.iris-kidney.com/education/urine-collection.html>
- IRIS. (2019a). IRIS Staging of CKD. Retrieved from IRIS Kidney-Guidelines website: http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Staging_of_CKD_modified_2019.pdf
- IRIS. (2019b). IRIS, I. renal interest society. IRIS Guidelines. Retrieved from IRIS Kidney- Guidelines website: <http://www.iris-kidney.com/guidelines/index.html>
- IRIS, I. renal interest society. (2019c). Treatment Recommendations for CKD In Cats. Retrieved from IRIS Kidney-Guidelines website: http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_CAT_Treatment_Recommendations_2019.pdf
- Jepson, R. E. (2016). Current Understanding of the Pathogenesis of Progressive Chronic Kidney Disease in Cats. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 46(6), 1015–1048.
- Jing, H., Hsu, W. L., Wu, V. C., Tsai, H. J., Tsai, S. F., Tsai, P. S. J., ... Lee, Y. J. (2020). Urine hemojuvelin in cats with naturally occurring kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(3), 1222–1230.
- King, J. N., Tasker, S., Gunn-Moore, D. A., & Strehlau, G. (2007). Prognostic factors in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(5):906-16.
- Ko, B. (2017). Parathyroid hormone and the regulation of renal tubular calcium transport. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 26(5), 405–410.
- Ling, X. C., & Kuo, K. L. (2018). Oxidative stress in chronic kidney disease. *Renal Replacement Therapy*, 4(1).
- Lourenço, P. Pietro, & Albuquerque, K. D. (2019). Symmetrical dimethylarginine (SDMA) use in diagnostic and staging of chronic kidney disease in felines: a literature review , 24-33.
- McLeland, S. M., Cianciolo, R. E., Duncan, C. G., & Quimby, J. M. (2015). A Comparison of Biochemical and Histopathologic Staging in Cats With Chronic Kidney Disease. *Veterinary Pathology*, 52(3):524-34.
- Mellanby, R. J. (2017). Calcium, Phosphorus. In *Textbook of Veterinary Internal*

- Medicine (8th ed., pp. 830–838).
- Meltzer, J. S. (2019). Renal Physiology. In *Pharmacology and Physiology for Anesthesia_ Foundations and Clinical Application*, Elsevier, USA, ISBN 978-0-323-48110-6, (2nd ed., pp. 781–794).
- O. Reece, W. (2015a). Glomerular Filtration and Tubular transport. In W. O. Reece (Ed.), *Dukes' Physiology of Domestic Animals*, Wiley-Blackwell, USA ISBN-13: 978-0-1185-0139-9/2015. (1st ed., pp. 166–172).
- O. Reece, W. (2015b). Maintenance of Extracellular Fluid Hydration. In W. O. Reece (Ed.), *Dukes' Physiology of Domestic Animals*, Wiley-Blackwell, USA ISBN-13: 978-0-1185-0139-9/2015, (13th ed., pp. 173–179).
- O. Reece, W. (2015c). Micturition, Characteristics of Urine, and Renal Clearance. In W. O. Reece (Ed.), *Dukes' Physiology of Domestic Animals*, Wiley-Blackwell, USA ISBN-13: 978-0-1185-0139-9/2015, (13th ed., pp. 188–192).
- O. Reece, W. (2015d). The Renal System: Structures and Function. In W. O. Reece (Ed.), *Dukes' Physiology of Domestic Animals*, Wiley-Blackwell, USA ISBN-13: 978-0-1185-0139-9/2015, (13th ed., pp. 157–165).
- O. Reece, W., & W. Rowe, E. (2017). The Urinary System. In *Functional Anatomy and Physiology of Domestic Animals*, Wiley-Blackwell, USA, ISBN: 9781119270850 (5th ed., p. 572).
- Olin, S., & Bartges, J. W. (2016). Urinary Tract Infection. *August's Consultations in Feline Internal Medicine*, Volume 7, Elsevier, USA, ISBN: 978-0-323-22652-3, (1st ed., pp. 509–517).
- Paepe, D., & Dammet, S. (2013). Feline CKD: Diagnosis, staging and screening - what is recommended? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(1 SUPPL.), 15–27.
- Palm, C. A. (2017). Blood Urea Nitrogen and Creatinine. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (8th ed., pp. 777–780).
- Parker, V. J. (2018). Chronic Kidney Disease Screening and Confirmation Testing in Cats. *Today's Veterinary Practice*. 32:736 –742.

- Parker, V. J., Gilor, C., & Chew, D. J. (2015). Feline hyperparathyroidism: Pathophysiology, diagnosis and treatment of primary and secondary disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, (5):427-39
- Piech, T. L., & Wycislo, K. L. (2018). Importance of Urinalysis. *Veterinary Clinics of NA: Small Animal Practice*, 49(2):233-245
- Pinto, C. (2020). Doenças do aparelho urinário:envolver os tutores no tratamento e na cura. *Veterinária Atual*. <https://www.veterinaria-atual.pt/na-clinica/aqui-ha-gato/>
- Pollard, R. E., & Phillips, K. L. (2017). Diagnostic imaging of the urinary tract. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*, Wiley-Blackwell, UK, ISBN 978-1-905319-94-7 (pp. 84–115).
- Polzin, D. J. (2009). Staged management of chronic kidney disease in dogs and cats. *Proceedings of 34th World Small Animal Veterinary Congress*. Website: <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?meta=Generic&pId=11290&id=4252600>
- Polzin, D. J. (2011). Chronic Kidney Disease. In J. Bartges & D. J. Polzin (Eds.), *Nephrology and Urology of Small Animals*, Wiley-Blackell, UK, ISBN-13: 978-0-8138-1717-0/2011, (1st ed., pp. 433–471).
- Polzin, D. J. (2013). Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 23(2):205-15
- Polzin, D. J. (2017). Chronic Kidney Disease. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Elsevier, USA, ISBN:9780323312110, (8th ed., pp. 4693–4734).
- Polzin, D. J. (2019). Diets for Cats with Chronic Kidney Disease (CKD). Retrieved from IRIS Kidney-Education website: http://www.iris-kidney.com/education/protein_restriction_feline_ckd.html
- Polzin, D. J., & Churchill, J. A. (2016). Controversies in Veterinary Nephrology: Renal Diets Are Indicated for Cats with International Renal Interest Society Chronic Kidney Disease Stages 2 to 4: The Pro View. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 46(6):1049-65.

- Pressler, B. M. (2011). Nephrotic syndrome. In *Nephrology and Urology of Small Animals*, Wiley-Blackell, UK, ISBN-13: 978-0-8138-1717-0/2011, (1st ed, pp. 415–421).
- Quimby, J. (2017). Managing Appetite in Feline CKD. Retrieved from Veterinary Information Network Website: <https://www.vin.com/members/cms/project/defaultadv1.aspx?id=8303212&pid=20197&>
- Quimby, J. M. (2016). Update on Medical Management of Clinical Manifestations of Chronic Kidney Disease. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 46(6), 1163–1181.
- Quimby, J. M. (2018). Stem Cell Therapy for CKD: What do we know? Retrieved from IRIS Kidney-Emerging Themes website: http://iris-kidney.com/pdf/Stem_Cell.pdf
- Quimby, J. M., Webb, T. L., Randall, E., Marolf, A., Valdes-Martinez, A., & Dow, S. W. (2016). Assessment of intravenous adipose-derived allogeneic mesenchymal stem cells for the treatment of feline chronic kidney disease: a randomized, placebo-controlled clinical trial in eight cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(2):165-71.
- Relford, R., Robertson, J., & Clements, C. (2016). Symmetric Dimethylarginine: Improving the Diagnosis and Staging of Chronic Kidney Disease in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 46(6), 941–960.
- Reynolds, B. S., & Lefebvre, H. P. (2013). Feline CKD: Pathophysiology and risk factors - what do we know? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(1 SUPPL.), 3–14.
- Ross, S. (2016). Utilization of Feeding Tubes in the Management of Feline Chronic Kidney Disease. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 46(6):1099-114.
- Roura, X. (2019). Risk factors in dogs and cats for development of chronic kidney disease. Retrieved from IRIS Kidney-Education website: http://www.iris-kidney.com/education/risk_factors.html.
- Salgado, J. V., Neves, F. A., Bastos, M. G., França, A. K., Brito, D. J., Santos, E. M., &

- Salgado Filho, N. (2010). Monitoring renal function: Measured and estimated glomerular filtration rates - A review. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 43(6), 528–536.
- Sebastiani, A. M., & Fishbeck, D. W. (2005). Urogenital System. In *Mammalian Anatomy-The Cat*, Morton, USA, ISBN: 0-89582-683-6 (2nd ed., pp. 107-114).
- Segev, G. (2018). Chronic Kidney Disease. In *Chronic Disease Management for Small Animals*, Wiley-Blackell, USA, ISBN: 9781119201588, (1st ed., pp. 255–260).
- Singh, B. (2017). The Urogenital Apparatus. In Dyce, Sack, and Wensing's *Textbook of veterinary Anatomy* (5th ed., pp. 271–349).
- Smith, B. (2017). Urogenital System. In *Atlas of Feline Anatomy*, Teton, USA, ISBN: 1-59161-044-3 (2nd ed., pp. 171-192).
- Sparkes, A. H., Caney, S., Chalhoub, S., Elliott, J., Finch, N., Gajanayake, I., ... Quimby, J. (2016). ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Feline Chronic Kidney Disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 8(3):219-39.
- Sturgess, K. (2015). Update on CKD treatment. .Website: <https://www.vettimes.co.uk>
- Syme, H. M., & Jepson, R. E. (2017). Clinical Approach and Laboratory Evaluation of Renal Disease. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (8th ed., pp. 4603–4649).
- Taylor, S. S., Sparkes, A. H., Briscoe, K., Carter, J., Sala, S. C., Jepson, R. E., ... Scansen, B. A. (2017). I ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Hypertension in Cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(3):288-303
- Taylor, S., & Sparkes, A. H. (2013). Feline CKD: New horizons - where do we go from here? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(1 SUPPL.), 45–52.
- Thanaboonipat, C., Sutayatram, S., Buranakarl, C., & Choisunirachon, N. (2020). Renal ultrasonographic strain elastography and symmetric dimethylarginine (SDMA) in canine and feline chronic kidney disease. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 82(8):1104-1112
- Thornton, C. (2017). Supporting quality of life in feline patients with chronic kidney

- disease. *The Veterinary Nurse*, 8(4), 200–206.
- Tvedten, H. (2005). Basic Approach to Anemia Diagnosis, Retrieved from Veterinary Information Network, Website: <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=3854233&pid=11196>
- Vaden, S. L., & Elliott, J. (2016). Management of Proteinuria in Dogs and Cats with Chronic Kidney Disease. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 46(6), 1115-1130
- Van den Broek, D. H. N., Chang, Y. M., Elliott, J., & Jepson, R. E. (2017). Chronic Kidney Disease in Cats and the Risk of Total Hypercalcemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(2):465-475.
- Van der Plas, W. Y., Noltes, M. E., van Ginhoven, T. M., & Kruijff, S. (2019). Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism: A Narrative Review. *Scandinavian Journal of Surgery*, 109(4), 271-278
- Vanholder, R., Gryp, T., & Glorieux, G. (2018). Urea and chronic kidney disease: The comeback of the century? (in uraemia research). *Nephrology Dialysis Transplantation*, 33(1), 4–12.
- Verlander, J. W. (2014a). Acid-Base Balance. In *Cunnigham's Textbook of veterinary Philosophy*, Elsevier, USA, ISBN:9780323312110, (pp. 488–494).
- Verlander, J. W. (2014b). Glomerular Filtration. In *Cunnigham's Textbook of veterinary Philosophy*, Elsevier, USA, ISBN:9780323312110, (pp. 460–468).
- Verlander, J. W. (2014c). Solute Reabsorption. In *Cunnigham's Textbook of veterinary Philosophy*, Elsevier, USA, ISBN:9780323312110, (pp. 469–480).
- Verlander, J. W. (2014d). Water Balance. In *Cunnigham's Textbook of veterinary Philosophy*, Elsevier, USA, ISBN:9780323312110, (pp. 481–487).
- Virbac. (2018). PRONEFRA para suporte da função renal, Retrieved from Virbar-Suporte Renal website: <https://pt.virbac.com/pesquisar-produtos/os-nossos-produtos/pronefra.html>
- Von Hendy-Willson, V. E., & Pressler, B. M. (2011). An overview of glomerular

- filtration rate testing in dogs and cats. *Veterinary Journal*, 188(2), 156–165.
- Wasik, B., & Behrend, E. (2020). Feline Primary Hyperaldosteronism FAQ, Retrieved from Veterinary Information Network website: <https://www.vin.com/members/cms/project/defaultadv1.aspx?id=9694130&pid=11200&>
- Watson, A., Lefebvre, H. P., & Elliott, J. (2015). Urine Specific Gravity, Retrieved from IRIS Kidney-Education, website: http://www.iris-kidney.com/education/urine_specific_gravity.html
- Weese, J. S., Blondeau, J., Boothe, D., Guardabassi, L. G., Gumley, N., Papich, M., Jessen, L. R., Lappin, M., Rankin, S., Westropp, J. L., Sykes, J. (2019) . International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats.
- Weiner, I. D., & Verlander, J. W. (2013). Renal ammonia metabolism and transport. *Comprehensive Physiology*, 201-220.
- White, J. D., Stevenson, M., Malik, R., Snow, D., & Norris, J. M. (2013). Urinary tract infections in cats with chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(6):459-65.
- Wynn G., S. (2011). Cobalamin, Retrieved from Veterinary Information Network website:<https://www.vin.com/members/cms/project/defaultadv1.aspx?id=5202137&pid=373&>
- Yang, X., Wu, H., & Li, H. (2020). Dehydration-associated chronic kidney disease: A novel case of kidney failure in China. *BMC Nephrology*, 21(1), 1–5.
- Yerramilli, M., Farace, G., Quinn, J., & Yerramilli, M. (2016). Kidney Disease and the Nexus of Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Injury: The Role of Novel Biomarkers as Early and Accurate Diagnostics. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 46(6):961-93.