

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

U LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



ÁCIDO BETA-HIDROXIBUTÍRICO: AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO SÉRICA EM GATOS
E RELAÇÃO COM AS APRESENTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICOS E TAXA DE
SOBREVIVÊNCIA

MARIANA INÊS DE SOUSA GONÇALVES FRANCISCO

ORIENTADOR(A):
DR. Cheila Soraia Carvalho Teodoro

COORIENTADOR(A):
Doutora Anabela de Sousa Santos da
Silva Moreira

2024

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

U LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



**ÁCIDO BETA-HIDROXIBUTÍRICO: AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO SÉRICA EM GATOS
E RELAÇÃO COM AS APRESENTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICOS E TAXA DE
SOBREVIVÊNCIA**

MARIANA INÊS DE SOUSA GONÇALVES FRANCISCO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI

PRESIDENTE:

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes
Vítor Villa de Brito

ORIENTADOR(A):

DR. Cheila Soraia Carvalho Teodoro

VOGAIS:

Doutora Anabela de Sousa Santos da
Silva Moreira
Doutor Rodolfo Assis Oliveira Leal

COORIENTADOR(A):

Doutora Anabela de Sousa Santos da
Silva Moreira

2024

DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA DISSERTAÇÃO

Nome: Mariana Inês de Sousa Gonçalves Francisco

Título da Tese ou
Dissertação: Ácido beta-hidroxibutírico: avaliação da concentração sérica em gatos e relação com as apresentações clínicas, diagnósticos e taxa de sobrevivência

Ano de conclusão (indicar o da data da realização das provas públicas): 2024

Designação do curso
de Mestrado ou de
Doutoramento: MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Área científica em que melhor se enquadra (assinale uma):

- Clínica Produção Animal e Segurança Alimentar
 Morfologia e Função Sanidade Animal

Declaro sobre compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto (assinale um):

- Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial;
- Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de 6 meses, 12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial*;

* Indique o motivo do embargo (OBRIGATÓRIO)

Nos exemplares das dissertações de mestrado ou teses de doutoramento entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito na Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa deve constar uma das seguintes declarações (incluir apenas uma das três):

- É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
- ~~É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TESE/TRABALHO (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.~~
- ~~DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TESE/TRABALHO.~~

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 11 de junho de 2024

(indicar aqui a data da realização das provas públicas)

Assinatura: _____



Agradecimentos

Em primeiro lugar tenho de agradecer a toda a equipa do Hospital Veterinário Arco do Cego, por me acolherem, ensinarem, e ampararem mesmo nos dias mais difíceis. Um obrigado especial à Dra Cheila por todo o apoio durante o estágio, pelo gosto que tem em ensinar e pela boa disposição. À Dra Rita por todo o conhecimento que me transmitiu, à Custódio pela amizade, paciência e inspiração, à Bea por todas as tardes, noites e boleias na melhor companhia, à Marilisa por ter metade do meu entusiasmo com esta tese, à Laura por ser o exemplo de médica que quero ser, à Cláudia por tudo o que me ensinou, à Dra Carla por me mostrar como ter serenidade quando não tiver paciência, à Milho por acreditar sempre em mim, à Filipa por me despertar o bichinho da dermatologia, à Rita pelos turnos mais divertidos. À Caty por me fazer sempre sentir acolhida, à Filipa pelo carinho desde o primeiríssimo dia, à Baby por me obrigar a acreditar em mim mesma, ao Duarte por estar sempre disponível para partilhar os seus protocolos anestésicos. À Cátia, à Mónica e às Marianas por me motivarem a dar o melhor de mim por eles. À Patrícia, à Maria, à Joana, ao Luís, à Inês, à Diana e ao Francisco, estes meses foram infinitamente melhores por ter sido vossa colega.

Em segundo lugar, um agradecimento muito especial à Professora Anabela Moreira. Por estar sempre presente para me apoiar quando mais precisei, por todos os conselhos e orientação. Este estudo não tinha sido realizado sem a sua ajuda fundamental.

Quero agradecer ainda à minha mãe por nunca duvidar que eu era capaz de ultrapassar todas as adversidades ao longo do curso; à minha tia pelo apoio incondicional e por sentir as minhas crises como se fossem suas; à minha irmã, porque é insubstituível, e só ela compreende a loucura necessária para ultrapassar uma época de exames na FMV; à minha avó e ao meu pai por me lembrarem todos os dias de que fiz a melhor escolha.

Quero agradecer à Bea, à Sara, à Pipa e à Santos, pela amizade e apoio constantes. Obrigada por não me deixarem esquecer das aulas marcadas fora do horário, pela palavra-passe do VIN, pelas sessões de desabafos, pelos jantares na Estefânia, por terem sido a melhor parte deste percurso.

Ao Henrique por ser o meu pilar, porque não tinha ultrapassado estes 6 anos ou tinha estatística nesta dissertação sem ti. Obrigada pela companhia nas noites pré-exame, por mitigares as minhas catástrofes e pela maior paciência do mundo.

Por último, agradeço à Katara e à Kimy por me inspirarem a ser melhor Veterinária por elas, e por todos aqueles que não conseguem dizer onde dói.

Ácido beta-hidroxibutírico: avaliação da concentração sérica em gatos e relação com as apresentações clínicas, diagnósticos e taxa de sobrevivência

Resumo

Em situações de balanço energético negativo, a disponibilidade reduzida de glicose estimula a oxidação de ácidos gordos livres no fígado. A saturação do ciclo do ácido cítrico, mobiliza acetil-coenzima A para a cetogénese, no sentido de produzir energia como via alternativa à glicólise. Este processo origina um substrato energético alternativo, os corpos cetónicos. O ácido beta-hidroxibutírico é o corpo cetónico mais abundante no organismo felino, encontrando-se moderadamente aumentado em períodos de jejum. A concentração aumentada deste composto tem consequências graves no organismo. A diabetes *mellitus* quando não controlada, é a doença com maior capacidade de elevar a concentração sérica de ácido beta-hidroxibutírico. No entanto, outras doenças podem alterar o metabolismo para um estado catabólico.

O presente estudo teve como objetivos caracterizar a apresentação clínica e os resultados das análises laboratoriais de 70 felinos hospitalizados, que apresentavam concentrações séricas de ácido beta-hidroxibutírico aumentadas e normais, bem como avaliar a existência de uma relação entre a elevação deste corpo cetónico nas diferentes doenças estudadas e também a taxa de sobrevivência. Os resultados obtidos revelaram que diversas doenças aumentam a concentração sérica de ácido beta-hidroxibutírico, nomeadamente obstruções intestinais (100%, 2/2), Lipidose Hepática Felina (LHF) (60%, 3/5), hipertiroidismo (50%, 3/6), obstruções urinárias (44%, 4/9), outras hepatopatias (42%, 3/7), pancreatite (28%, 4/14), cardiopatias (28%, 2/7), DRC (23%, 6/26) e neoplasias (17%, 1/6). Em animais doentes não diabéticos, a [BHB]s foi significativamente superior comparativamente aos animais saudáveis ($p=0,004$). No entanto, não foi encontrada uma relação significativa entre a concentração de ácido beta-hidroxibutírico e outros parâmetros bioquímicos ou sinais clínicos. A taxa de sobrevivência dos animais doentes não diabéticos sugere ser mais elevada quando a concentração de ácido beta-hidroxibutírico está aumentada, contudo, são necessários mais estudos para comprovar a significância desta relação.

Palavras-chave: corpos cetónicos, ácido beta-hidroxibutírico, cetose, gato, diabetes *mellitus*.

Beta-hydroxybutyric acid: evaluation of serum concentration in cats and relationship with clinical presentations, diagnoses and survival rate

Abstract

In situations of negative energy balance, the reduced availability of glucose stimulates the oxidation of free fatty acids in the liver. Saturation of the citric acid cycle mobilizes acetyl-coenzyme A for ketogenesis, as an alternative pathway to glycolysis, in order to produce energy. This process originates an alternative energy substrate, ketone bodies. Beta-hydroxybutyric acid is the most abundant ketone body in the feline organism, increased in moderate quantities during fasting periods. An increased concentration of this compound has severe consequences on the organism. Diabetes *mellitus*, when uncontrolled, has the highest capacity to elevate the serum concentration of beta-hydroxybutyric acid. However, other diseases can shift the metabolism to a catabolic state.

The present study aimed to characterize the clinical presentation and laboratory analyses of 70 hospitalized felines, with increased and normal serum concentrations of beta-hydroxybutyric acid, as well as to understand if there is a relationship between the elevation of this ketone body in different diseases and to evaluate the survival rate. The obtained results revealed that various diseases increase the serum concentration of beta-hydroxybutyric acid, including intestinal obstructions (100%, 2/2), hepatic lipidosis (HL) (60%, 3/5), hyperthyroidism (50%, 3/6), urinary obstruction (44%, 4/9), other hepatopathies (42%, 3/7), pancreatitis (28%, 4/14), cardiopathy (28%, 2/7), chronic kidney disease (CKD) (23%, 6/26), and neoplasia (17%, 1/6). In non-diabetic sick animals, [BHB]s were significantly higher compared to healthy animals ($p=0.004$). However, no significant relationship was found between the concentration of beta-hydroxybutyric acid and other biochemical parameters or clinical signs. The survival rate of non-diabetic sick animals suggests to be higher when the concentration of beta-hydroxybutyric acid is increased, however, further studies are required to establish the significance of this finding.

Key-words: ketone bodies, beta-hydroxybutyric acid, ketosis, cat, diabetes *mellitus*.

Índice Geral

Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract	v
Índice Geral	vi
Índice de figuras	viii
Índice de tabelas	ix
Índice de gráficos.....	x
Lista de Abreviaturas.....	xi
I. Descrição das atividades do Estágio Curricular	1
II. Revisão bibliográfica.....	3
1.Respiração Celular	3
1.1 Glicólise	3
1.2 Ciclo do Ácido Cítrico.....	3
2. Glicogénese, glicogenólise e neoglicogénese.....	4
2.1 Aminoácidos	6
2.2 Triglicéridos	6
3. Corpos Cetónicos	7
3.1 Produção de Corpos Cetónicos	7
3.2 Utilização metabólica de corpos cetónicos	10
3.3 Consequências da cetonemia aumentada	10
3.4. Medição de Corpos Cetónicos.....	11
4. Metabolismo do gato doente	13
4.1 Lipidose Hepática	13
4.1.1 Fisiopatologia	13
4.1.2 Apresentação clínica.....	14
4.1.3 Complicações e doenças concomitantes.....	14
4.2 Diabetes <i>Mellitus</i>	15
4.2.1 Fisiopatologia	15
4.2.2 Apresentação clínica.....	15
4.2.3 Complicações e doenças concomitantes.....	16
4.3 Pancreatite	17
4.3.1 Fisiopatologia	17
4.3.2 Apresentação clínica.....	17
4.3.3 Complicações e doenças concomitantes.....	18

4.4 Doença Renal Crónica.....	18
4.4.1 Fisiopatologia	18
4.4.2 Apresentação clínica.....	19
4.4.3 Complicações e doenças concomitantes.....	19
4.5 Hipertiroidismo.....	20
4.5.1 Fisiopatologia	20
4.5.2 Apresentação clínica.....	20
4.5.3. Complicações e doenças concomitantes.....	21
III. Ácido beta-hidroxiubutírico: avaliação da concentração sérica em gatos e relação com as apresentações clínicas, diagnósticos e taxa de sobrevivência	22
1. Introdução e objetivos	22
2. Material e Métodos.....	22
2.1. Seleção da Amostra	22
2.2. Métodos	22
2.3. Análise Estatística	23
3. Resultados	24
3.1. Caracterização da amostra	24
3.1.1. Dimensão da amostra	24
3.1.2. Concentração sérica de BHB, valor de <i>cut-off</i> e formação de grupos.....	24
3.1.3. Sexo, idade, peso e condição corporal	25
3.1.4. Apresentação clínica.....	26
3.1.5. Alterações laboratoriais	27
3.2. Prevalência de [BHB]s aumentada em várias doenças	30
3.3. Relação entre o aumento de [BHB]s e sobrevivência	32
4. Discussão	35
5. Considerações finais.....	41
6. Referências bibliográficas.....	43

Índice de figuras

Figura 1: Fases do Ciclo do Ácido Cítrico simplificado (original).....	4
Figura 2: Precursores de neoglucogénese e lipogénese (baseado em Owen et al. 2002; Klein 2014 e Inigo et al. 2021).....	5
Figura 3: Síntese de corpos cetónicos e cetólise (Baseado em Laffel 1999 e Engelking 2015).....	9

Índice de tabelas

Tabela 1: Efeitos da insulina e do glucagon nas principais enzimas que controlam a cetogénese (adaptado de Laffel 1999).....	8
Tabela 2: Concentração sérica de BHB (mmol/L) no grupo controlo, amostra total, grupos A e B.....	25
Tabela 3: Frequência relativa e absoluta da variável “Sexo” no grupo A e B.....	25
Tabela 4: Caracterização das variáveis “idade” e “peso” nos grupos A e B.....	26
Tabela 5: Frequência relativa e absoluta das variáveis “Anorexia”, “Letargia”, “Desidratação”, “Sinais Respiratórios”, “Pu/Pd”, “Vômito”, “Perda de Peso” e “Membranas mucosas ictéricas” na amostra total e no grupo A e B.....	27
Tabela 6: Concentração sérica de creatinina nos grupos A e B.....	27
Tabela 7: Concentração sérica de ALT nos grupos A e B.....	28
Tabela 8: Concentração sérica de FAS nos grupos A e B.....	28
Tabela 9: Concentração sérica de glicose nos grupos A e B.....	29
Tabela 10: Concentração sérica de potássio nos grupos A e B.....	29
Tabela 11: Frequência relativa e absoluta de hipocaliemia e hipercalemia na amostra total, nos grupos A e B.....	30
Tabela 12: Concentração sérica de BHB nas doenças estudadas no total da amostra.....	32
Tabela 13: Frequência relativa e absoluta de sobreviventes na amostra total, pertencentes aos grupos A e B.....	32
Tabela 14: Frequência relativa e absoluta de sobreviventes nos animais diagnosticados com DRC, pertencentes aos grupos A e B.....	33
Tabela 15: Frequência relativa e absoluta de sobreviventes nos animais diagnosticados com pancreatite, pertencentes aos grupos A e B.....	33

Índice de gráficos

Gráfico 1: Frequência relativa da classificação da condição corporal dos animais de cada grupo.....	26
Gráfico 2: Frequência relativa de cada doença no grupo A e no grupo B.....	31
Gráfico 3: Frequência relativa de animais que compõem o grupo A e B em cada doença estudada.....	31
Gráfico 4: Distribuição dos valores de [BHB]s nos animais sobreviventes e não sobreviventes não diabéticos.....	34
Gráfico 5: Frequência relativa dos animais não diabéticos, não hiperglicêmicos, com anorexia, sobreviventes e não sobreviventes com [BHB]s aumentado e normal.....	35

Lista de Abreviaturas

3-KT - 3-cetotiolase	MEq – miliequivalentes
Acetil-CoA - Acetil-Coenzima A	MHS - HMG CoA sintase
ADN - Ácido desoxirribonucleico	pH - potencial de hidrogénio
ADP - Adenosina difosfato	PIF - Peritonite Infecciosa Felina
AGLs - Ácidos gordos livres	Pu/Pd - poliúria/polidipsia
ALT - alanina aminotransferase	SCOT - succinil CoA-oxiácido transferase
[ALT]s - concentração sérica de ALT	T3 - tri-iodotironina
AST- aspartato aminotransferase	T4 - tiroxina
ATP – Adenosina trifosfato	TFG – Taxa de filtração glomerular
BHB - Ácido β -hidroxibutírico	
[BHB]s - concentração sérica de Ácido β -hidroxibutírico	
CAD - Cetoacidose Diabética	
CE - corpo estranho	
CoA - Coenzima A	
CPT-I - Carnitina palmitoitransferase I	
[crea]s - concentração sérica de creatinina	
DM - Diabetes <i>Mellitus</i>	
DRC - Doença Renal Crónica	
FAS - fosfatase alcalina sérica	
[FAS]s - concentração sérica de FAS	
GGT - Gama Glutamil Transferase	
H ⁺ - ião hidrogénio	
HBD - 3 HB-desidrogenase	
HCO ₃ ⁻ - ião bicarbonato	
HL - HMG CoA liase	
HMG CoA - 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA	
HVAC - Hospital Veterinário Arco do Cego	
IQR - Intervalo inter-quartil	
IR - Intervalo de Referência	
ITU - Infecção do trato urinário	
LHF - Lipidose Hepática Felina	
LRA - Lesão Renal Aguda	
MAT - metil acetoacetil CoA tiolase	
MCT - transportador de monocarboxilato	

I. Descrição das atividades do Estágio Curricular

O estágio curricular, no âmbito do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, foi desenvolvido no Hospital Veterinário Arco do Cego (HVAC), no período de 2 de janeiro de 2023 a 26 de maio de 2023, perfazendo um total de 892 horas. O horário diurno dos estagiários variava entre turnos das 08:30h às 17:30h e 14:00h às 22:00h de segunda a sexta, das 10:00h às 19:00h aos sábados e 12:00h às 21:00h aos domingos. O horário noturno completava um total de 12 horas, das 21:00h às 09:00h.

Durante este período, foram percorridas rotativamente as diferentes áreas clínicas do Hospital: internamento, consultas de medicina geral, medicina interna e especialidades, cirurgia e imagiologia.

O primeiro serviço hospitalar frequentado foi o internamento. A estagiária assistiu e participou pontualmente na passagem de casos da manhã, auxiliou a equipa médica e de enfermagem do internamento na execução dos exames físicos, limpeza de feridas, realização de pensos, medição da pressão arterial, doseamento de glicose, preparação de altas e exames complementares de diagnóstico, nomeadamente: ecografia abdominal, ecocardiografia, eletrocardiograma, radiografia e punção aspirativa por agulha fina bem como a execução de testes rápidos SNAP® fPLI, FIV/FeLV combo, parvovírus, leishmania e leptospira. Neste âmbito, foi ainda permitido à estagiária realizar com supervisão directa ecografias abdominais em gatos e cães com excelente temperamento, colheita de sangue, colocar cateteres endovenosos, preparar e administrar medicações endovenosas, realizar cistocenteses e algaliar gatos.

No serviço de cirurgia, a estagiária assistiu tanto a procedimentos urgentes como eletivos (ovariohisterectomias, orquiectomias, biópsias, colocação de sondas esofágicas, destararizações e exodontias). A estagiária realizou, sob supervisão médico-cirúrgica directa, uma orquiectomia, num gato, e participou, como ajudante de cirurgião, numa laparotomia exploratória, numa resolução de torção de estômago, em duas resoluções de obstrução intestinal por corpo estranho, num gato e num cão, numa esplenectomia e uma uretostomia num cão. Nos procedimentos pré-cirúrgicos, auxiliou os enfermeiros anestesistas na sedação, tricotomia e assepsia da área cirúrgica.

Nas consultas de medicina interna e preventiva foi possível assistir à recolha da anamnese, compreender a escolha de cada exame complementar e terapêuticas, bem como preencher as requisições de análises para laboratórios externos. Com supervisão médica directa, a estagiária, procedeu por vezes, à recolha da anamnese, preenchimento da ficha clínica, realização do exame físico, administração de vacinas e outros medicamentos e explicação ao tutor o plano terapêutico.

Foi possível acompanhar ainda consultas de especialidade como dermatologia, oftalmologia, oncologia, ortopedia e cardiologia. A estagiária participou na colheita de amostras para citologia e interpretação microscópica, observou o conduto auditivo, demonstrou o procedimento correto de limpeza auricular aos tutores, realizou testes de schirmer e fluoresceína, assistiu a sessões de quimioterapia, interpretou radiografias ortopédicas, e cortes ecocardiográficos.

Sob orientação da orientadora, foi proposto à estagiária a realização de várias apresentações de 30 minutos à equipa médica do HVAC, durante o período das 14:00h às 14:45h, mensalmente. Estas incluíam temas práticos, com uma breve introdução teórica, uma revisão da literatura recente relativa ao diagnóstico e terapêutica e apresentação de um caso clínico interno relevante ao tema. Para além de aprofundar conhecimentos em medicina interna, a dinamização destes momentos permitiu à estagiária uma melhor compreensão dos casos clínicos mais complexos e discussão clínica num ambiente informal.

Existiu ainda a oportunidade de realizar um estágio extra-curricular no Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa durante os meses de setembro, outubro e novembro de 2022. Durante estes 3 meses, a estagiária realizou o turno das 8:30h às 14:00h circulando pelas áreas de medicina geral, internamento, oftalmologia, cardiologia, imagiologia, e cirurgia.

II. Revisão bibliográfica

Na indisponibilidade de glicose os ácidos gordos livres são oxidados no fígado afim de ser produzido um substrato energético alternativo. O ácido beta-hidroxi-butírico é um dos três corpos cetônicos, juntamente com o ácido acético e a acetona. Neste capítulo, será abordado o processo de respiração celular, a cetose, as suas consequências e as principais doenças que alteram o metabolismo felino para um estado catabólico.

1. Respiração Celular

O processo de decomposição de moléculas orgânicas, com o intuito da célula obter energia, é designado por respiração celular. Na presença de oxigênio a respiração celular é aeróbia, na ausência é anaeróbia (Cox 2013). A respiração anaeróbia consiste em três processos bioquímicos: glicólise, ciclo do ácido cítrico e cadeia de transporte de elétrons (Zimmerman et al. 2011).

O processo de oxidação, geralmente de carboidratos mas também de lípidos e proteínas desenvolvido na mitocôndria, produz energia sob forma de moléculas de adenosina trifosfato (ATP) (Zimmerman et al. 2011; Cox 2013; Dunn and Grider 2023).

O ATP é composto por uma base azotada (adenina), um monossacarídeo (ribose) e três grupos fosfato (Dunn and Grider 2023). As ligações fosfodiéster que ligam os grupos fosfato conservam uma quantidade significativa de energia (Meurer et al. 2017), libertada aquando da desfosforilação do ATP em adenosina difosfato (ADP) (Cox 2013). Assim, a hidrólise de ATP é essencial em processos como contração muscular, propagação de impulsos nervosos, transporte de iões, e síntese de ácido desoxirribonucleico (ADN) (Dunn and Grider 2023).

1.1 Glicólise

A glicose, produto de digestão dos carboidratos, é fundamental no metabolismo de muitos organismos. A primeira fase da respiração celular consiste em gerar, a partir de uma molécula de glicose, duas moléculas de ácido pirúvico, que posteriormente serão transformadas em piruvato (Nelson and Cox 2004; Zimmerman et al. 2011). Esta etapa designada por glicólise, é um processo anaeróbio e a única fonte de metabolismo energético em células desprovidas de mitocôndrias, como eritrócitos (Nelson and Cox 2004; Cox 2013; Chandel 2021).

1.2 Ciclo do Ácido Cítrico

A fase que se segue à produção de piruvato é considerada uma etapa intermediária (McCommis and Finck 2015). Na presença de oxigênio, o piruvato é oxidado em Acetil-

Coenzima A (Acetil-CoA), na matriz mitocondrial (Zimmerman et al. 2011; Chandel 2021). Esta irá participar na síntese de ácidos gordos livres (AGLs) ou entrar no ciclo do ácido cítrico. Dependendo das circunstâncias metabólicas, o piruvato pode ainda ser mobilizado como substrato para a neoglucogénese (Cox 2013).

No ciclo do ácido cítrico, também designado por ciclo de Krebs ou ciclo do ácido tricarboxílico, ocorre a completa oxidação de Acetil-CoA em dióxido de carbono e água, com libertação de moléculas de ATP (Zimmerman et al. 2011; Klein 2014). Este processo envolve várias reações com 8 passos fundamentais (Akram 2014) (Figura 1).



Figura 1: Fases do Ciclo do Ácido Cítrico simplificado (original).

2. Glicogénese, glicogenólise e neoglucogénese

A glicose pode ser armazenada no organismo sob forma de glicogénio, um processo denominado glicogénese, (Nelson and Cox 2004).

Num estado de sub-nutrição, anorexia ou hipoglicémia, o metabolismo procurará cumprir o processo de respiração celular através da neoglucogénese, síntese de glicose utilizando precursores não carboidratos (Cahill 2006; Zimmerman et al. 2011; Guan and Chen 2014; Gorman et al. 2016). Precursores de neoglucogénese incluem o glicerol (produto da lipólise de triglicéridos), lactato, piruvato e alguns aminoácidos (alanina, arginina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, histidina, metionina, prolina, serina, valina, fenilamina, isoleucina, treonina, triptofano e tirosina) (Owen et al. 2002 citado por Tetrick and Odle 2020; Cox 2013). Estes contribuem para a síntese de glicose por via do ciclo do ácido cítrico (Figura 2).

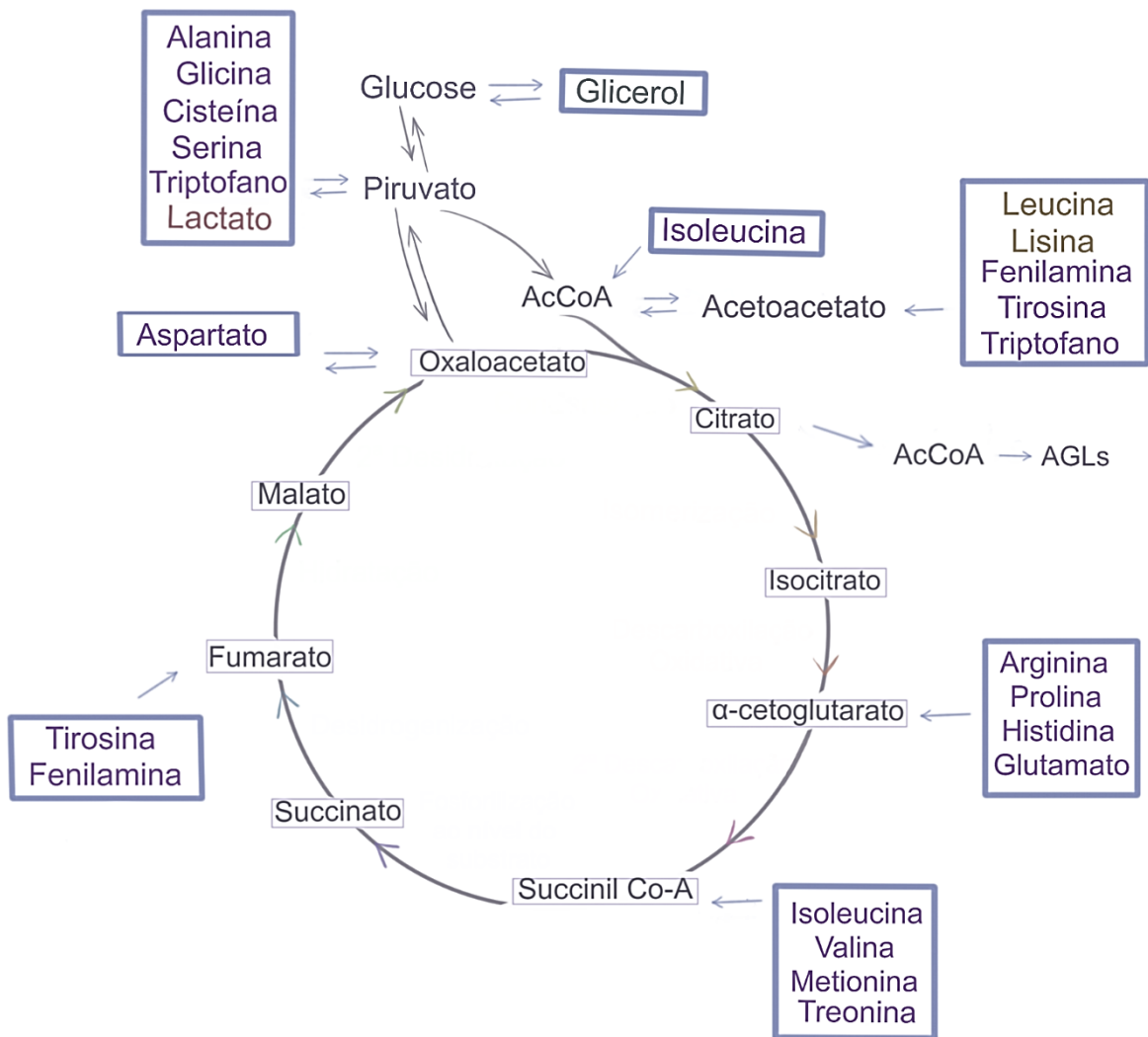


Figura 2: Precursores de neoglucogénese e lipogénese. Aminoácidos neoglucogénicos: alanina, glicina, cisteína, serina, aspartato, valina, metionina, glutamato, histidina e prolina. Aminoácidos cetogénicos: leucina e lisina. Aminoácidos glucocetogénicos: tirosina, fenilamina, treonina, isoleucina e triptofano (baseado em Owen et al. 2002; Klein 2014 e Inigo et al. 2021).

Os gatos adultos não necessitam de carboidratos na sua dieta (MacDonald et al. 1984), no entanto, a glicose continua a ser essencial para o funcionamento do organismo felino (Zoran 2007; Eisert 2011; Taylor and Korman 2013). Sendo uma espécie carnívora estrita, o gato tem uma necessidade metabólica proeminente de glicose, colmatada por uma elevada taxa de neoglucogénese que requer um fluxo consistente de precursores (Eisert 2011; Verbrugghe and Bakovic 2013). Este processo inclui 1) reaproveitamento do lactato e alanina para sintetizar glicose e 2) síntese *de novo* a partir de aminoácidos (o precursor de neoglucogénese mais abundante no carnívoro estrito), e glicerol (Eisert 2011; Tetrick and Odle

2020). Apesar do glicerol ser um constituinte de triglicéridos abundante e poder ser convertido em glicose, para ser utilizado como precursor de neoglucogénese, é necessária a oxidação dos ácidos gordos livres associados (Eisert 2011). Desta forma, os principais precursores de neoglucogénese, no gato, são de facto os aminoácidos.

2.1 Aminoácidos

Os carboidratos e os aminoácidos são considerados análogos, na medida em que, após desaminação no fígado, os aminoácidos são convertidos em cetoadálogos. O piruvato é, por exemplo, o cetoadálogo dos aminoácidos alanina, cisteína, glicina, serina, triptofano, entre outros (Berg et al. 2002; Klein 2014).

O oxaloacetato é um intermediário em várias vias metabólicas, incluindo o ciclo do ácido cítrico, a neoglucogénese e a gliceroneogénese – conversão de piruvato em glicerol. Assim, todos os aminoácidos catabolizados em piruvato ou intermediários do ciclo do ácido cítrico, são potencialmente neoglucogénicos (Eisert 2011; Engelking 2015).

2.2 Triglicéridos

Os triglicéridos são ésteres compostos por uma molécula de glicerol e três cadeias de ácidos-gordos livres (AGLs), armazenados no tecido adiposo (Cox 2013; Engelking 2015; Gorman et al. 2016).

Os AGLs podem sofrer β -oxidação e serem decompostos em unidades de Acetil-CoA, ou ser sintetizados a partir de Acetil-CoA, essencialmente o reverso da β -oxidação, com a diferença do primeiro ser um processo citoplasmático, enquanto que a β -oxidação ocorre na mitocôndria, principalmente dos hepatócitos. Assim, os AGLs entram no ciclo do ácido cítrico sob a forma de Acetil-CoA. Na primeira etapa do ciclo do ácido cítrico Acetil-CoA é combinada com oxaloacetato para formar citrato (figura 1). O citrato não sujeito a seguir o ciclo, é direcionado para o citosol, contribuindo com átomos de carbono na síntese de AGLs (Klein 2014; Engelking 2015; Kumari 2018).

Sendo o piruvato um produto da glicólise, pode ser deduzido que é possível converter glicose em AGLs, no entanto, este é um processo irreversível e por isso, AGLs não originam carboidratos (Klein 2014). Originam, contudo, um substrato energético alternativo, a partir da condensação de duas moléculas de Acetil-CoA, utilizado por grande parte dos tecidos em períodos de depleção de glicose, os corpos cetónicos (Engelking 2015; Zimmerman et al. 2011). Por esta mesma razão, os aminoácidos que apenas conseguem ser metabolizados em Acetil-CoA, aminoácidos cetogénicos como a leucina e lisina, não participam na neoglucogénese já que Acetil-CoA não pode ser reconvertida em piruvato (Cox 2013).

3. Corpos Cetónicos

Apesar do ácido β -hidroxibutírico (BHB) não ser uma verdadeira cetona e várias cetonas não serem consideradas corpos cetónicos como o piruvato e a frutose, o termo “corpos cetónicos” surgiu no século XIX, e engloba o ácido acético, o ácido hidroxibutírico e a acetona (Quintas et al. 2008). Na verdade, uma cetona possui um grupo carbonilo ligado por uma ligação covalente (Klein 2014; Engelking 2015; Feldman et al. 2015; Brown 2023).

Os três “corpos cetónicos” são moléculas hidrossolúveis, derivadas de AGLs, sintetizadas quase exclusivamente no fígado por espécies monogástricas, em situações de balanço energético negativo ou hipoglicémia (Laffel 1999; Hume et al. 2006; Klein 2014; Engelking 2015; Feldman et al. 2015; Puchalska and Crawford 2017).

3.1 Produção de Corpos Cetónicos

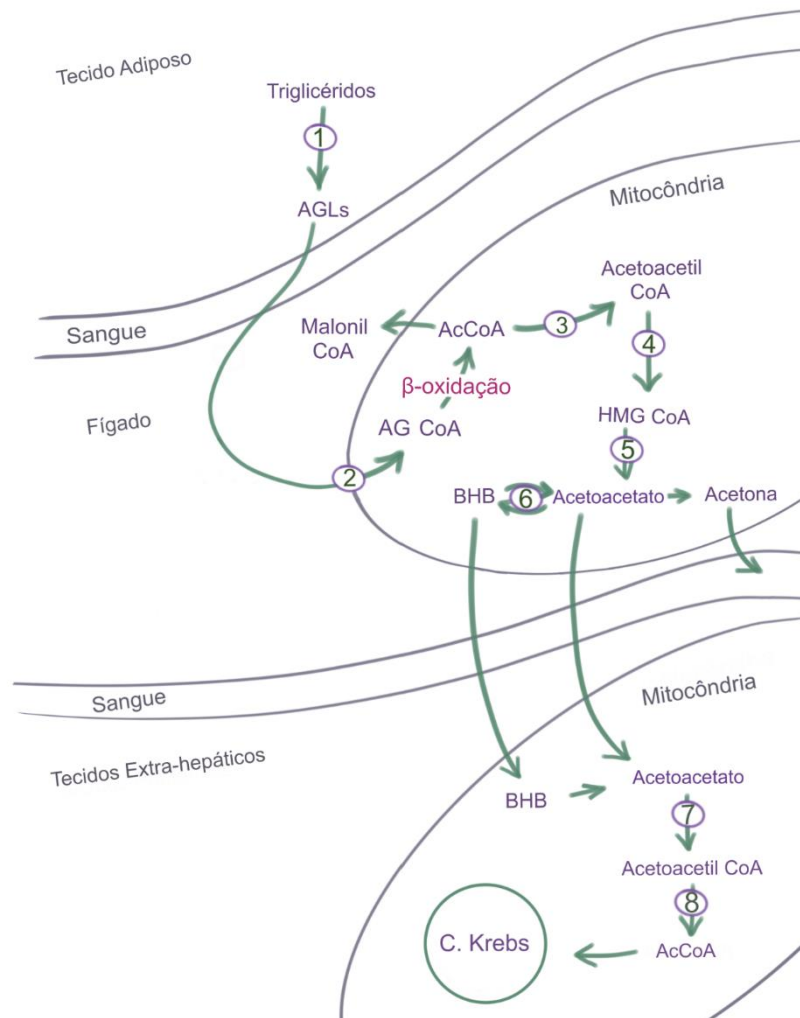
O rácio insulina:glucagon diminuído estimula uma lipase sensível a determinadas hormonas que é responsável pela oxidação de triglicéridos armazenados no tecido adiposo em glicerol e AGLs (Quintas et al. 2008; Ghimire and Dhamoon 2023) (tabela 1). Assim, a disponibilidade reduzida de glicose estimula a oxidação de AGLs no fígado.

Após a β -oxidação dos AGLs, nas mitocôndrias hepáticas, é sintetizada Acetil-CoA como via alternativa à glicólise. A grande quantidade de Acetil-CoA sintetizada satura o ciclo do ácido cítrico, limitado pelo oxaloacetato disponível, já que tanto os níveis diminuídos de insulina como de glicose, estimulam paralelamente a neoglucogénese e a lipólise (Laffel 1999; Klein 2014; Kolb et al. 2021). Assim, Acetil-CoA é mobilizada para a cetogénese.

Tabela 1: Efeitos da insulina e do glucagon nas principais enzimas que controlam a cetogénese (adaptado de Laffel 1999).

Enzima	Localização	Ação	Resultado	Efeito de Insulina	Efeito de Glucagon
Lipase sensível a determinadas hormonas	Adipócitos periféricos	Transforma triglicéridos em AGLs	Aumento sérico de AGLs	Inibe	Estimula
Acetil-CoA-carboxilase	Hepatócitos	Conversão de Acetil-CoA em Malonil CoA	Malonil CoA bloqueia o transporte de AGLs para as mitocôndrias	Estimula	Inibe
HMG CoA sintetase	Mitocôndria hepática	Conversão de Acetil-CoA em acetoacetato	Etapa limitadora da taxa de produção de corpos cetónicos	Inibe	Estimula

A carnitina palmitoiltransferase I (CPT-I), enzima responsável pelo transporte de ácidos gordos para a mitocôndria, estabelece a taxa de cetogénese. A partir da Acetil-CoA, a Acetil-CoA-carboxilase cataliza a produção de Malonil CoA, um intermediário da síntese de AGLs. Esta molécula inibe a atividade da CPT-I, por esse motivo, a diminuição da síntese de Acetil-CoA estimula a atividade de CPT-I e consequente mobilização de AGLs para a mitocôndria (Laffel 1999; Klein 2014). Este sistema é indispensável na regulação de produção e consumo de AGLs pelo fígado, caso contrário subsistiria um ciclo infrutífero de síntese e destruição (figura 3) (Engelking 2015; Klein 2014).



Legenda: 1-Lipase sensível a determinadas hormonas; 2-CPT-1; 3-3KT; 4-mHS; 5-HL; 6-HBD; 7-SCOT; 8-MAT.

Figura 3: Síntese de corpos cetônicos e cetólise. A lipase sensível a determinadas hormonas (1) facilita a oxidação de triglicéridos armazenados no tecido adiposo. Os ácidos gordos livres (AGLs) transportados para a mitocôndria pela enzima carnitina palmitoitransferase I (2), sofrem β -oxidação. Acetil-CoA poderá originar Malonil CoA ou ser convertida em Acetoacetyl CoA facilitada pela enzima 3-cetotiolase (3). 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG CoA) é sintetizado a partir de Acetoacetyl CoA pela enzima HMG CoA sintase (4). A clivagem de HMG-CoA pela enzima HMG CoA liase (5) origina Acetoacetato que será reduzido a β -hidroxibutirato (BHB) pela enzima 3 HB-desidrogenase (6). Acetona forma-se por espontânea descarboxilação de Acetoacetato e é excretada pelos rins e pulmões. BHB e Acetoacetato participarão no Ciclo de Krebs, após reconstituição de acetoacetato em acetoacetyl CoA e posteriormente Acetil-CoA, processos catabolizados por succinil CoA-oxiácido transferase (7) e metil acetoacetyl CoA tiolase (8). (Baseado em Laffel 1999 e Engelking 2015)

3.2 Utilização metabólica de corpos cetônicos

Na impossibilidade de realizar glicólise, órgãos como o cérebro, coração, rim, glândula mamária, intestino delgado e músculo esquelético, dependem do aporte de corpos cetônicos como fonte de energia (Engelking 2015; Cox 2013; Klein 2014; Puchalska and Crawford 2018; Kolb et al. 2021), já que a cetogênese nos tecidos extra-hepáticos é quase nula (Pardridge 1991; Laffel 1999; Puchalska and Crawford 2018). β -hidroxibutirato e acetoacetato serão transportados por transportadores de monocarboxilato (MCT1 e MCT2) dos hepatócitos para a circulação, no sentido de serem convertidos em energia por oxidação, nos tecidos extra-hepáticos - cetólise (Halestrap 2012; Klein 2014). Este processo catabolizado pela succinil CoA-oxiácido transferase (SCOT) (Laffel 1999) uma enzima com atividade máxima no coração, rim, sistema nervoso central e músculo esquelético - não consome ATP (Puchalska and Crawford 2018) e inicia-se com a reconstituição de acetoacetil CoA a partir de acetoacetato. A clivagem de um grupo acetil pela enzima metil acetoacetil CoA tiolase (MAT), sintetizará por último Acetil-CoA que, através do ciclo do ácido cítrico, contribuirá para a produção de ATP (Laffel 1999).

O BHB, o corpo cetônico mais abundante no organismo, liga-se a várias proteínas-alvo, induzindo uma resposta hormética protetora celular. Desta forma, tem sido colocada a hipótese que o BHB possa ter outras funções além de substrato energético alternativo à glicose, como propriedades anti-oxidantes, anti-inflamatórias e cardioprotetoras (Kolb et al. 2021).

3.3 Consequências da cetonemia aumentada

A cetose é a elevação, frequentemente transitória, de corpos cetônicos séricos (Laffel 1999). A cetose fisiológica, por norma leve a moderada, ocorre no jejum prolongado, particularmente em carnívoros estritos como o gato, adaptados a consumir proteína e lípidos como principal fonte-energética (MacDonald et al. 1984; Zoran 2007). Num estudo de Biourge et. al (1994), a cetonemia média em gatos obesos sob jejum de 5 a 6 semanas foi de 1,57 mmol/L. Atualmente, os valores de BHB sérico não estão padronizados. Klein (2014) considera 3,8 mmol/L o valor de *cut-off* com a melhor combinação sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da cetose habitualmente estudada em Medicina Veterinária, a cetoacidose diabética (Gorman et al. 2016). No entanto, Aroch et al. (2012) classificou a Pancreatite e a Lipidose Hepática Felina como diagnósticos frequentes em gatos com aumento de BHB sérico. Neste estudo, o grupo controle, constituído por animais saudáveis de diferentes idades e em jejum de 12h definiu o intervalo de referência de BHB sérico em quantidade normal como <0,49 mmol/L, por espectrofotometria de massa. Já Weingart et al. (2012) e Gorman et al. (2016) demonstraram um intervalo de referência para o BHB sérico,

em animais saudáveis inferior a 0,1 mmol/L e 0,11 mmol/L, respetivamente, também por espectrofotometria de massa.

Em Medicina Humana são descritas cetoses não diabéticas: cetose alcoólica, cetose por jejum prolongado e também cetoacidose não diabética pediátrica (Bai et al. 2017; Bashir et al. 2021). Contudo, a investigação em doentes com cetoacidose não diabética é muito escassa (Bai et al. 2017).

A acidose metabólica induzida é uma desordem potencialmente fatal (Bashir et. al 2021). A presença de BHB e de acetoacetato no sangue exacerba a acidose metabólica ao influenciar a concentração de iões hidrogénio, cloro e bicarbonato, aumentando assim o *anion gap* (Bruskiewicz et al. 1997; Kitabchi et al. 2001; Hume et al. 2006; Engelking 2015; Klein 2014).

O organismo dispõe de vários métodos de estabilização do potencial de hidrogénio (pH), incluindo tampões e mecanismos de compensação por parte dos rins e pulmões. O principal sistema tampão consiste no equilíbrio ácido carbónico (Hopper 2018)

A Acidose metabólica, por definição, é uma diminuição nos níveis séricos de bicarbonato (HCO_3^-) e aumento do ião hidrogénio (H^+). Para manter o equilíbrio aniónico metabólico, irá ocorrer um de dois mecanismos: 1) aumento da concentração sérica de cloro; 2) aumento do *Anion Gap* (Hopper 2018).

A acidose contribui para a deslocação do cálcio dos locais de ligação ativa, diminuindo a contratilidade miocárdica e predispondo o organismo para arritmias ventriculares. Também contribui para congestão pulmonar por vasoconstrição da circulação venosa, diminuição da pressão arterial por vasodilatação arterial e resistência insulínica (Rishniw 2017). Assim como a hipoinsulinémia, a presença de acidose estimula o deslocamento extracelular de potássio e fósforo, já diminuídos devido à diurese osmótica favorecida pela cetonúria (Adrogue and Madias 1981 citado por O'Brien 2016; Hume et al. 2006) A cetonúria favorece ainda a diurese eletrolítica por excreção de ceto-aniónes, forçando a excreção de sódio, potássio e sais de amónia (Kitabchi et al. 2001).

A azotemia pré-renal, diarreia e hipoperfusão renal, frequentemente concomitantes, contribuem para o agravamento da própria cetoacidose (Hume et al. 2006; Klein 2014). Bem como o hiperaldosteronismo secundário a hipovolémia, ao promover a excreção renal de potássio (Wolfsdorf et al. 2006).

3.4. Medição de Corpos Cetónicos

Em 1850, Jules Maumené, químico francês, criou a primeira “tira de urina”, a partir de lã de merino e cloreto de estanho (Clarke and Foster 2012 citado por Rajendran and Rayman 2014). Nos anos 1950, as tiras de urina propriamente ditas são amplamente utilizadas, e

caracterizam a presença de outros parâmetros para além de glicose. Durante os 40 anos seguintes, a tecnologia colorimétrica pouco foi modificada (Pugia 2000).

A medição de corpos cetónicos está indicada em cães e gatos com valores de glicémia superiores a 200 mg/dL (Feldman et al. 2015). Durante muitos anos, o método utilizado, pela grande maioria das clínicas veterinárias no mundo, foi a reação com nitroprussiato de sódio. Este teste semi-quantitativo consiste numa alteração da cor lavanda da tira de urina para roxo/magenta na presença de acetoacetato e acetona (Chong and Reineke 2016) no entanto o corpo cetónico mais abundante é o BHB. Outras limitações incluem o facto do BHB ser convertido em acetoacetato durante o tratamento, resultando na falsa percepção de que a cetonemia não está a diminuir/resolver aquando nova medição (Wallace et al. 2001; Hoenig et al. 2008; Rodríguez-Merchán et al. 2011; Weingart et al. 2012), a cetonemia ocorrer mais cedo que a cetonúria (Hoenig et al. 2008) e a concentração de corpos cetónicos na urina depender do estado da função renal, terapêutica farmacológica e hidratação do doente (Tommaso et al. 2009; Kraus et al. 2020).

A reação com nitroprussiato de sódio também é possível com plasma sanguíneo (*plasma ketone dip test*) tendo inclusive maior especificidade e sensibilidade que a utilização de urina (Brady et al. 2003; Zeugswetter and Pagitz 2009).

O *gold standard* para medição de corpos cetónicos é a medição quantitativa de BHB por espectrofotometria em plasma ou soro sanguíneo (Pineda and Cardoso 2015; Moore et al. 2021).

Foram desenvolvidos sensores semelhantes a glucómetros que muitas vezes cumprem a dupla função de medidores de glicose e de corpos cetónicos, consoante a tira utilizada. Estes aparelhos operam de forma similar ao processo laboratorial enzimático, a corrente eletroquímica gerada é proporcional à concentração de BHB presente na amostra (Hoenig et al. 2008). As vantagens destes dispositivos consistem na reduzida quantidade de amostra requerida (1,5µL de sangue total, nos mais recentes), no facto de serem práticos e portáteis e na celeridade com que apresentam o resultado (10 segundos, habitualmente) comparativamente ao método laboratorial (Chong and Reineke 2016).

Nos últimos 20 anos, vários estudos foram conduzidos em seres humanos, animais de companhia e animais de produção, comparando a sensibilidade e especificidade destes aparelhos com o método *gold standard* (Byrne et al. 2000; Wallace et al. 2001; Hoenig et al. 2008; Tommaso et al. 2009; Zeugswetter and Pagitz 2009; Rodríguez-Merchán et al. 2011; Weingart et al. 2012; Zeugswetter and Rebuzzi 2012; Bresciani et al. 2014; Bach et al. 2016; Süß et al. 2016; Iwersen et al. 2017; Malerba et al. 2018; Lindholm et al. 2019; Kraus et al. 2020).

Recentemente, foi desenvolvido um método promissor de medição de BHB em saliva, mas apenas testado ainda em seres humanos (Moonla et al. 2023).

4. Metabolismo do gato doente

As reservas de glicogénio, num carnívoro doente, são rapidamente esgotadas e a resposta inflamatória instalada estimula alterações nas concentrações de hormonas e de citocinas, alterando rapidamente o metabolismo felino para um estado catabólico (MacDonald et al. 1984; Chan 2009). A inapetência e anorexia são sinais clínicos frequentes, secundários a uma patologia primária (Taylor and Korman 2013). O vómito e a diminuição de apetite são desencadeados diretamente por citocinas inflamatórias ou secundariamente a processos patológicos, piroxia, dor e náusea (Perboni and Inui 2006). As consequências do aporte nutricional reduzido em gatos afetam a função metabólica, suprimem o sistema imunitário, aumentam o risco de sepsis, provocam perda muscular, hipoglicemia, hipocaliemia, alterações no sistema gastrointestinal e promovem o aparecimento de doenças concomitantes como lipidose hepática (Zoran 2007; Chan 2009; Taylor and Korman 2013; Verbrugghe and Bakovic 2013). Os felinos gravemente doentes apresentam uma concentração sérica de insulina diminuída, paralelamente com aumento de lactato, cortisol, glucagon, catecolaminas e AGLs (Chan 2009). Um estudo de Gorman et al. (2016) sobre a concentração sérica de BHB incidiu sobre gatos diagnosticados com doença renal crónica, hipertiroidismo e lipidose hepática por considerarem estas as doenças que mais frequentemente resultam num estado catabólico.

4.1 Lipidose Hepática

A lipidose hepática, ou esteatose, é uma hepatopatia vacuolar derivada da acumulação de triglicéridos nos hepatócitos, resultando em inflamação e falência hepática (Twedt 2010; Ettinger et al. 2017; Rothrock 2020b). No gato, esta síndrome, referida como Lipidose Hepática Felina (LHF), é a hepatopatia aguda mais comum. Frequentemente os gatos afetados são obesos e perdem peso rapidamente, secundariamente a um problema metabólico primário, sendo a apresentação idiopática a forma mais rara nesta síndrome (Zoran 2007; Center 2019; Wortinger 2019; Rothrock 2020b).

4.1.1 Fisiopatologia

O mecanismo fisiopatológico exato não é totalmente compreendido. As causas de LHF são provavelmente multifatoriais: deficiência de insulina, promovendo lipólise periférica, deficiências lipotróficas, stress oxidativo, deficiência de aminoácidos essenciais e defeitos na oxidação dos ácidos gordos (Brown et al. 2000; Rothrock 2020b). Fisiologicamente, gatos obesos tendem a fazer acumulação lipídica no fígado. Durante períodos de perda de peso considerável, disponibilidade reduzida de aminoácidos, outros nutrientes e lipólise, é libertada uma quantidade substancial de AGLs no sangue, sobrecarregando o fígado e exacerbando a

acumulação lipídica nos hepatócitos (Scherk 2011; Center 2019; Wortinger 2019; Rothrock 2020b). O tecido hepático de gatos saudáveis contém 5% de lípidos. Na LHF mais de 50% dos hepatócitos estão afetados (Dimski and Taboada 1995; Center 2019; Wortinger 2019).

4.1.2 Apresentação clínica

A LHF não tem predisposição sexual, racial nem está associada a um grupo etário específico, embora vários estudos apontem como mais frequente a presença da síndrome em gatos adultos. É comum um quadro de anorexia, inapetência, perda de mais de 25% do peso corporal e massa muscular em poucos dias. Ao contrário da maioria dos sinais clínicos inespecíficos de doença hepática (desidratação, vômito, diarreia e alterações do estado mental) (Dimski and Taboada 1995; Kuzi et al. 2017; Wortinger 2019), a icterícia está relacionada com a hiperbilirrubinemia e, por conseguinte, é um sinal específico de doença hepatobiliar ou hemólise aguda (Sherding 2000; Twedt 2010).

A concentração sérica de BHB em gatos com LHF é frequentemente elevada (Aroch et al. 2012; Gorman et al. 2016; Center 2019), assim como a da alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina sérica (FAS), aspartato aminotransferase (AST) e creatinina. O valor de Gama Glutamil Transferase (GGT) poderá estar normal a ligeiramente aumentado. Pode ocorrer hipocolesterolemia, hipoalbuminemia, hipomagnesemia, hipocaliemia e hipofosfatemia (Rothrock 2020b; Custódio 2021). Ocasionalmente, é possível observar hipoglicemia apesar da LHF poder estar associada, numa fase inicial, a hiperglicemia por diabetes *mellitus* (Rothrock 2020b).

4.1.3 Complicações e doenças concomitantes

Tendo em conta a importância de suporte nutricional no tratamento da LHF é expectável a associação que esta síndrome tem com neoplasias, deficiências nutricionais, diabetes *mellitus*, hipertiroidismo e pancreatite. Uma vez reiniciada a alimentação, o metabolismo anabólico substituirá o catabólico, o qual permitirá a recuperação da função hepática. A restrição proteica deverá ser evitada a não ser na evidência, pouco comum, de encefalopatia hepática (Twedt 2010; Wortinger 2019; Center 2019; Rothrock 2020b; Forman et al. 2021).

A realimentação estimula a libertação de insulina, que poderá sobrecarregar as reservas funcionais limitadas do animal ao promover a deslocação de eletrólitos séricos do espaço extracelular para o espaço intracelular, nomeadamente, fósforo, potássio e magnésio. A monitorização e suplementação destes eletrólitos é de extrema importância, sendo a síndrome de realimentação um dos efeitos secundários mais graves da LHF (Lewis et al. 1987; Wortinger 2019). Num estudo de Kuzi et al. (2017), em gatos com lipidose hepática associada

a desequilíbrios eletrolíticos, idade avançada, ptialismo, letargia, hipoproteïnemia, hipoalbuminemia, hipocolesterolemia, derrames cavitários e hipotensão haveria maior propensão de um pior prognóstico. Por outro lado, a diminuição da concentração sérica de BHB durante hospitalização foi relacionada com a sobrevivência.

4.2 Diabetes *Mellitus*

A Diabetes Mellitus (DM) é um conjunto de doenças com múltiplas etiologias caracterizada por hiperglicemia devido a um déficit absoluto ou relativo de insulina por secreção insuficiente, insulinoresistência ou ambas (Niessen et al. 2022).

A Cetoacidose Diabética (CAD) é uma complicação grave da DM, caracterizada por hiperglicemia, cetonemia, cetonúria, acidose metabólica com aumento do *anion gap*, e desequilíbrios eletrolíticos. A CAD deve ser distinguida de cetose, já que a última não apresenta acidose metabólica (Reed 2013; O'Brien 2016).

4.2.1 Fisiopatologia

Nos gatos, a deficiência de insulina resulta frequentemente de condições que diminuem a sensibilidade insulínica e aumentam a necessidade de secreção. As condições mais usuais são a obesidade, a acromegalia e a pancreatite (Reed 2013). No tipo de diabetes mais comum no gato, a secreção de insulina é insuficiente para compensar a resistência insulínica (Reusch 2015).

Na ausência de insulina, apesar da hiperglicemia persistente extra-celular, as células encontram-se desprovidas dos meios necessários à produção de ATP. O desenvolvimento de CAD é fomentado pelo aumento da concentração de hormonas diabetogénicas como o glucagon, a hormona do crescimento e a epinefrina que estimulam a lipólise de triglicéridos (Cox 2013; Klein 2014, O'Brien 2016, Kolb et al. 2021, Rothrock 2022b). Não obstante, o rácio glucagon:insulina aumentado é mais relevante na patogenia de CAD que a concentração individual de cada hormona (Durocher et al. 2008), por contribuir para a estimulação de neoglucogénese. Adicionalmente o glucagon promove a cetogénese, ao estimular a captação de AGLs pelos hepatócitos, através do aumento dos níveis hepáticos de carnitina. Embora a síntese inicial de corpos cetónicos seja um mecanismo de proteção celular, essencial à produção de ATP, eventualmente a sua utilização diminui devido à absorção celular limitada (Stojanovic and Ihle 2011).

4.2.2 Apresentação clínica

Por vezes, o animal apresenta sinais clínicos de DM complicada sem nunca ter sido antes diagnosticado com DM (O'Brien 2016; Rothrock 2022b). Um estudo de Callegari et al.

(2013) aponta que a CAD está presente em 34% dos gatos recém diagnosticados com DM. É comum uma história de poliúria, polidipsia, perda de peso e polifagia, mas também letargia, anorexia, vômito e diarreia nos dias anteriores à consulta (Hume et al. 2006; Malerba et al. 2018). É observada, nalguns casos, desidratação, dor abdominal, hepatomegalia, hipotermia, icterícia e hálito ou urina com odor a acetona/adocicado (Laffel 1999; O'Brien 2016). Uma concentração sérica de BHB superior a 0,58 mmol/L é um parâmetro preditor fiável de diagnóstico em gatos doentes hiperglicêmicos como forma de distinção entre hiperglicemia por stress ou DM (Zeugswetter et al. 2010).

Na presença de desequilíbrios eletrolíticos como hipocaliemia, podem ser observadas arritmias cardíacas, ventroflexão do pescoço e em casos graves possível insuficiência respiratória (Reed 2013; O'Brien 2016; Malerba et al. 2018; Rothrock 2022b). Além da depleção de potássio devido à anorexia, vômito, diarreia, acidose e diurese osmótica, também o magnésio e fósforo total encontram-se diminuídos, bem como o cálcio, cloro e sódio (apesar da hiponatremia poder ser considerada uma pseudo-hiponatremia por diluição, devido à retenção de água no espaço vascular secundária à hiperglicemia) (Pachtinger 2014; O'Brien 2016; Rothrock 2022b).

Outras alterações comuns num quadro de cetoacidose diabética, para além da hiperglicemia, glicosúria e cetose, incluem aumento de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, hipercolesterolemia e azotemia, por vezes sinalizando a presença de uma doença concomitante (Pachtinger 2014; O'Brien 2016).

4.2.3 Complicações e doenças concomitantes

Vários estudos identificaram diferentes valores relativos à frequência da presença de doenças concomitantes em felinos diagnosticados com CAD; desde 44,7% (Callegari et al. 2013) a 90% (Bruskiewicz et al. 1997). O desenvolvimento destas não é fator de pior prognóstico por si só (Callegari et al. 2013), apesar de dificultar a terapêutica. Num estudo de Cooper et al. (2015) não foi demonstrada associação significativa entre prognóstico e a presença de pancreatite aguda, lipidose hepática, doença renal crónica ou infeção do trato urinário, consideradas por vários autores, doenças frequentemente concomitantes a CAD (Bruskiewicz et al. 1997; Hume et al. 2006; Callegari et al. 2013; O'Brien 2016). Outras comorbilidades descritas incluem: neoplasias, colangiohepatite, infeções bacterianas, hipertiroidismo e lesão renal aguda (Pachtinger 2014; Fletcher 2019). Concentrações séricas de creatinina, ureia, magnésio total e bilirrubina total inicialmente aumentadas constituem fatores de mau prognóstico (Callegari et al. 2013; Cooper et al. 2015). Todas as necropsias realizadas em gatos previamente diagnosticados com CAD exibiram alterações no pâncreas e rins; 90% apresentou alterações lipídicas difusas no fígado (Cooper et al. 2015).

4.3 Pancreatite

A inflamação do pâncreas é uma doença comum no gato (Forman et al. 2021). Um estudo de De Cock et al. (2007) encontrou evidências histológicas de pancreatite em 45% das necropsias realizadas em gatos aparentemente saudáveis.

A classificação da pancreatite não está padronizada (Banks et al. 2013), apesar de, consensualmente, a pancreatite aguda ser caracterizada por uma inflamação totalmente reversível, enquanto que a crônica apresenta alterações histopatológicas irreversíveis (Steer et al. 1995; De Cock et al. 2007). Ambas podem apresentar quadros moderados ou graves, apesar da forma crônica ser mais frequentemente moderada e a aguda grave (Forman et al. 2021).

As funções endócrinas do pâncreas consistem na produção de insulina e glucagon. A porção exócrina do pâncreas, 98% do tecido pancreático, é responsável pela secreção de enzimas digestivas (Wortinger 2009).

4.3.1 Fisiopatologia

As enzimas digestivas pancreáticas encontram-se em células acinares pancreáticas, inativadas sob a forma de zimogénios. Se estas forem ativadas ainda no pâncreas, decorrerá autodigestão pancreática, com rotura de membranas pancreáticas, dilatação arteriolar, aumento da permeabilidade vascular, edema, hemorragia, infiltração leucocitária e necrose da gordura peripancreática (Rothrock 2020a; Steiner 2022). A ativação de tripsinogénio em tripsina é considerada o evento inicial da pancreatite aguda (Sah et al. 2012).

A etiologia da pancreatite foi associada, em diversos estudos, a infeções virais, toxoplasmose, intoxicações por organofosforados, traumatismos e inflamação de órgãos abdominais adjacentes (Smart et al. 1973; Köster et al. 2017; Nivy et al. 2018). Ainda assim, 95% dos casos de pancreatite felina são considerados idiopáticos e a maior parte da literatura existente, relativamente à patogénese, é extrapolada de outras espécies ou modelos experimentais animais (Forman et al. 2021).

4.3.2 Apresentação clínica

É comum, na pancreatite felina, a ausência de sinais clínicos específicos. Mesmo quando o quadro é grave, o vômito e a dor abdominal, não são sinais frequentes, ao contrário do cão (Harvey 2013; Rothrock 2020a), embora alguns autores atribuam parte desta discrepância à dificuldade em reconhecer dor abdominal no gato (Forman et al. 2021; Allweiler 2023). No estudo retrospectivo de Nivy et al. (2018), em 157 gatos com diagnóstico de pancreatite, os sinais clínicos mais comuns, incluíram: desidratação, letargia, anorexia,

vômito, perda de peso, icterícia, hipotermia e taquipneia, os dois últimos sendo fatores de pior prognóstico (Stockhaus et al. 2013).

A maioria dos resultados laboratoriais revelam doenças concomitantes e a ausência de alterações imagiológicas não sugere necessariamente ausência de pancreatite. A concentração de creatinina e ureia séricas podem estar aumentadas e a densidade urinária diminuída, possivelmente indicando a existência de lesão renal aguda (LRA) secundária a desidratação e hipovolemia (Forman et al. 2021). Um estudo retrospectivo em 215 gatos doentes concluiu que, comparativamente a gatos doentes com BHB sérico normal, gatos com aumento da concentração de BHB têm mais frequentemente pancreatite, entre outras doenças (Aroch et al. 2012).

4.3.3 Complicações e doenças concomitantes

As pancreatites moderadas estão associadas a menos complicações sistêmicas e a uma menor taxa de mortalidade que pancreatites graves. No entanto, a taxa de morbidade pode ser igualmente alta quando associadas comorbidades como DM, CAD, LHF, colangite, enteropatia crônica, doença renal crônica (DRC) e LRA (Nivy et al. 2018; Canonne-Guibert et al. 2019 citado por Rothrock 2020a; Forman et al. 2021). O diagnóstico e tratamento de doenças concomitantes e complicações é crucial na recuperação da pancreatite (Forman et al. 2021).

A utilização de corticosteroides é ponderada por alguns autores na presença de enteropatia inflamatória crônica e colangite asséptica, no entanto é necessária prudência, uma vez que pancreatites crônicas são propensas a evoluir para DM (Zoran 2006; Harvey 2013; Forman et al. 2021).

4.4 Doença Renal Crônica

A doença Renal Crônica (DRC) é uma doença progressiva, e irreversível com perda de estrutura e/ou função de um ou ambos rins (Taylor 2013; Polzin 2017).

É a doença renal mais diagnosticada no gato. A incidência aumenta com a idade afetando mais de 30% de gatos acima dos 15 anos (Boyd et al. 2008) e a principal causa de mortalidade em gatos com mais de 5 anos (Chew 2019; Rothrock 2022a).

4.4.1 Fisiopatologia

A maioria dos casos de DRC, em gatos, é secundária a nefrite túbulo-intersticial por causa indeterminada (Taylor 2013), mas também pode ser resultado de glomerulonefrite, linfoma, pielonefrite, hidronefrose, isquemia, peritonite infecciosa felina (PIF), doença renal poliquística e amiloidose (Taylor 2013; Polzin 2017).

Durante a fase inicial de lesão renal, a taxa de filtração glomerular (TFG) dos nefrônios viáveis aumenta, como mecanismo de compensação, (Bartges 2017; Rothrock 2022a). Progressivamente, com a perda de tecido renal, a dilatação da arteríola aferente torna-se insuficiente na manutenção da TFG. O conseqüente aumento de pressão no próprio glomérulo, conduz a hipertensão glomerular, hipertrofia e hiperfiltração (Korman 2014; Polzin 2017), promovendo lesão nos podócitos, proteinúria, glomerulosclerose e diminuição da TFG (Korman 2014; Bartges 2017 citado por Rothrock 2022a).

4.4.2 Apresentação clínica

Dependendo do estado de evolução da doença, a apresentação clínica de gatos com DRC pode variar desde uma diminuição discreta de densidade urinária, a uma crise urémica (Taylor 2013).

Os gatos com DRC podem exibir poliúria, polidipsia, letargia, anorexia, perda de peso, má condição corporal, pelagem em mau estado, halitose, desidratação, rins pequenos e firmes à palpação abdominal, hipertensão, vômito, diarreia, obstipação, disúria, hematuria, taquipneia, taquicardia, hipotermia, úlceras orais, hematemese, sinais neurológicos, cegueira súbita, descolamento da retina, entre outras conseqüências secundárias à lesão renal primária (Taylor 2013; Korman 2014; Polzin 2017).

Alterações bioquímicas incluem azotemia, hipercalcemia, hipocaliemia e, constituindo fator de pior prognóstico, hiperfosfatemia e anemia não-regenerativa (Boyd et al. 2008; Chakrabarti et al. 2012; Taylor 2013; Polzin 2017). É possível observar, em quadros avançados da doença, hipercaliemia secundária a oligúria. Adicionalmente, fármacos inibidores da enzima conversora da angiotensina interferem com a excreção renal de potássio (Morais 2009).

4.4.3 Complicações e doenças concomitantes

Os objetivos na terapêutica da DRC são manter a nutrição adequada do animal, retardar a progressão da doença e limitar as suas conseqüências, como hipertensão, infecções do trato urinário (ITU), proteinúria e hifema (Polzin 2013; Taylor 2013). A contínua depleção de nefrônios funcionais prejudica a excreção de metabolitos tóxicos e solutos orgânicos, a concentração urinária e afeta a síntese renal hormonal e a resposta à hormona antidiurética (Taylor 2013). A desidratação/perda de fluídos resultante de vômito, diarreia, diminuição da ingestão de água, ITU, pielonefrite ou doenças concomitantes podem descompensar a DRC promovendo a lesão renal aguda (LRA) (Worwag and Langston 2008; Taylor 2013; Greene et al. 2014; Polzin 2017).

Com a evolução da doença, o equilíbrio ácido base pode ser comprometido. Não só pela incapacidade do rim de excretar íões hidrogénio, filtrar fosfato, sulfato, secretar protões e reabsorver bicarbonato, como pela possibilidade de cetose, aquando de CAD concomitante (Boysen 2008). DM, hipertiroidismo, doença cardíaca e doença periodontal são reconhecidas como comorbidades comuns de DRC (Boysen 2008; Greene et al. 2014; Scherk 2019). A concentração sérica de BHB está aumentada em 20% a 22% dos gatos diagnosticados com DRC (Aroch et al. 2012; Gorman et al. 2016).

4.5 Hipertiroidismo

O hipertiroidismo felino é uma doença com origem na disfunção da glândula tiroideia (Mooney 2010; Fletcher 2019), aproximadamente 95% dos casos devido a um adenoma funcional ou hiperplasia benigna (Gunn-Moore 2005; Blois et al. 2010; Reed 2013). É a doença endócrina mais comum no gato, apesar da prevalência variar geograficamente (Scarlett et al. 1988; McLean et al. 2014; Fletcher 2019). É estimado que 2% a 4% da população felina mundial seja diagnosticada com hipertiroidismo (Graves 2017).

4.5.1 Fisiopatologia

O desenvolvimento e patogenia do hipertiroidismo felino não é totalmente compreendido. É sugerido com hipótese que as alterações patológicas na glândula possam resultar de fatores imunológicos, infecciosos, nutricionais, genéticos ou ambientais (McLean et al. 2014; Scott-Moncrieff 2015; Graves 2017). Alguns estudos indicam que gatos com dietas predominantemente à base de alimento enlatado revelam predisposição para o desenvolvimento de hipertiroidismo (Rothrock 2020c).

A produção e excreção excessivas de hormonas tiroideias ativas, tri-iodotironina (T3) e/ou tiroxina (T4) contribuem para a desregulação da temperatura corporal, metabolismo de carboidratos, proteínas, lípidos e aumentam a tonicidade do sistema nervoso simpático (Mooney 2010).

4.5.2 Apresentação clínica

Apesar de não existir predisposição sexual ou racial, gatos de raça siamesa, persa, abissínia, birmanesa e de pêlo curto inglesa estão sub-representados na literatura (Reed 2013; Carney et al. 2016).

Os sinais clínicos presentes podem ser leves a graves, habitualmente proporcionais à duração da doença (Ward and Morgan 2008; Rothrock 2020c). Atualmente, o diagnóstico de hipertiroidismo felino é muito mais precoce, comparativamente aquando foi primeiramente relatado no final dos anos 70 (Mooney 2010; Peterson 2012). Deste modo, muitos casos são

identificados em gatos com sinais clínicos leves ou mesmo ausentes, quando da realização de análises de rotina (Graves 2017). Todavia, os sinais clínicos mais comuns incluem perda de peso, polifagia, vômito, polidipsia, poliúria, alterações comportamentais, diarreia, alopecia e, menos frequentemente, letargia, anorexia e descolamento da retina (Reed 2013; Carney et al. 2016; Graves 2017; Fletcher 2019). A policitemia moderada ocorre em 47% dos casos (Scott-Moncrieff et al. 2015) e o aumento das enzimas hepáticas em 90% (Mooney 2010). Outras alterações incluem neutrofilia, linfopenia, eosinopenia, anemia, trombocitose, azotemia, hipocaliemia, hiperglicemia, hipercalcemia e hiperfosfatemia, regularmente sinalizando doenças concomitantes (Scott-Moncrieff et al. 2015; Fletcher 2019). Sopros cardíacos, taquicardia ou ritmo de galope ocorrem em 15% a 54% dos animais, frequentemente associados a cardiomiopatia hipertrófica (Graves 2017). Além de catecolaminas e glucocorticoides, T3 e T4 são também importantes hormonas lipolíticas (Engelking 2015), possivelmente justificando o aumento da concentração sérica de BHB em 20% dos casos diagnosticados com hipertiroidismo (Gorman et al. 2016).

4.5.3. Complicações e doenças concomitantes

As complicações procedentes desta doença refletem a sua natureza multissistêmica. O desenvolvimento de hipertrofia ventricular, referida anteriormente, resulta do efeito inotrópico positivo das hormonas tiroideias (Graves 2017). O aumento da taxa de filtração glomerular característico do hipertiroidismo pode ocultar a DRC concomitante. Num estudo de Milner et al. (2006) 14% de 166 gatos, diagnosticados com hipertiroidismo, revelaram ter DRC pré-existente. Watson et al. (2018) caracterizaram a prevalência de comorbilidades em 140 gatos, antes do início do tratamento com iodo radioativo, e concluíram que DRC estava presente em 33% a 39% da população estudada. O hipertiroidismo é um fator conhecido de insulinoresistência em gatos diabéticos devida à glucotoxicidade (Hoenig and Ferguson 1989; Nelson 2015). Blois et al. (2010) concluíram que as doenças endócrinas concomitantes mais frequentes são a DM e o hipertiroidismo, apesar de considerarem independente a etiologia de cada endocrinopatia. Estão ainda descritas alterações neuromusculares, como ventroflexão cervical, tremores e convulsões; alterações dermatológicas; oculares; respiratórias; infeções urinárias; e linfoma gastrointestinal (Ward and Morgan 2008 citado por Rothrock 2020c; Mooney 2010; Puig et al. 2015; Carney et al. 2016; Watson et al. 2018; Fletcher 2019)

III. Ácido beta-hidroxibutírico: avaliação da concentração sérica em gatos e relação com as apresentações clínicas, diagnósticos e taxa de sobrevivência

1. Introdução e objetivos

A concentração sérica de ácido β -hidroxibutírico ([BHB]s) traduz a existência de um mecanismo compensatório como alternativa energética à glucose. A concentração do BHB está descrita várias vezes na literatura médico-veterinária relativa a Diabetes *Mellitus* (DM) e Cetoacidose Diabética (CAD) mas é muito escassa noutras doenças que possam descompensar o metabolismo felino. Nesse sentido, este estudo retrospectivo teve como objetivos: comparar a apresentação clínica e análises laboratoriais entre animais com [BHB]s aumentada e normal; perceber se existe relação entre o aumento da [BHB]s e diferentes doenças; e avaliar se o aumento da [BHB]s pode estar associada a pior prognóstico em gatos doentes não diabéticos.

2. Material e Métodos

2.1. Seleção da Amostra

Para a realização deste estudo retrospectivo foram revistos os registos clínicos de todos os felinos hospitalizados no Hospital Veterinário Arco do Cego (Software Veterinário *Orangest*) no período compreendido entre 28 de Dezembro de 2022 e 21 de Setembro de 2023.

Critérios de inclusão: indicação para hospitalização e resultados de doseamento da concentração sérica de BHB.

Critérios de exclusão: dados insuficientes para a realização de um diagnóstico ou sem resultados de doseamento da concentração sérica de BHB ou hospitalizados por lesões traumáticas.

2.2. Métodos

A análise dos registos clínicos incidiu sobre os dados relativos à anamnese, nomeadamente o género; ao exame de estado geral, nomeadamente o peso e a condição corporal, escala 1-9 (WSAVA, 2020); aos sinais clínicos nomeadamente a anorexia, letargia, desidratação, sinais respiratórios, poliúria, polidipsia, vômito, perda de peso e membranas mucosas ictéricas; e aos resultados das análises laboratoriais, nomeadamente creatinina sérica, alanina aminotransferase sérica, fosfatase alcalina sérica, glicemia e caliemia.

Os sinais respiratórios considerados incluíram: dispneia, tosse e corrimento nasal.

Os diversos diagnósticos presuntivos e definitivos foram considerados segundo os critérios descritos abaixo, tendo em atenção as referências bibliográficas citadas:

- LHF: diagnóstico citológico compatível (Penninck and d'Anjou 2015).
- Outras Hepatopatias: alanina aminotransferase (ALT) e/ou fosfatase alcalina sérica (FAS) extremamente aumentadas; sinais ecográficos compatíveis com alterações hepáticas (Penninck and d'Anjou 2015).
- DM: concentração persistentemente elevada de glicemia e glicosúria; sinais clínicos compatíveis com a doença (Nessen et al. 2022);
- Pancreatite Aguda: resultado anormal no teste rápido semi-quantitativo SNAP® fPL; sinais ecográficos compatíveis (Penninck and d'Anjou 2015).
- DRC: segundo as diretrizes da Sociedade Internacional de Interesse Renal (Brown 2013).
- Hipertiroidismo: elevação da concentração sérica de T4 total (Reed 2013).
- Cardiopatias: sinais ecocardiográficos compatíveis (Penninck and d'Anjou 2015).
- Obstrução urinária: história de estrangúria e bexiga tensa e dolorosa à palpação abdominal; sinais radiográficos de cálculos na uretra (Hall et al. 2015).
- Obstrução intestinal por corpo estranho (CE): sinais ecográficos compatíveis e resolução cirúrgica (Penninck and d'Anjou 2015).

A concentração sérica de BHB foi doseada utilizando o dispositivo portátil *FreeStyle Precision Neo (Abbott)*. Apenas foram considerados os resultados das análises sanguíneas realizadas com a mesma amostra utilizada para o doseamento do BHB.

Foram recolhidos os valores do doseamento de BHB sérico de gatos saudáveis que se apresentaram ao hospital para análises de rotina ou cirurgias eletivas, por forma a estabelecer o valor de cut-off que representasse o valor máximo que um gato saudável poderá apresentar.

Depois de encontrado o valor de cut-off, os animais que cumpriam os critérios de inclusão e exclusão foram divididos em dois grupos. No grupo A foram incluídos os animais com valor de [BHB]s igual ou inferior ao valor de *cut-off* e no grupo B os que apresentavam valor superior.

2.3. Análise Estatística

O tratamento dos dados dos animais e das variáveis estudadas foi processado recorrendo ao software informático *Microsoft Excel®* e ferramenta *Google Colab* com a linguagem de programação *Python* e a biblioteca de estatística *scipy.stats*. A análise descritiva das variáveis quantitativas foi realizada após ser avaliada a normalidade da distribuição das

mesmas pelo teste Shapiro-Wilk. Para a análise descritiva das variáveis com distribuição normal foi utilizada a média e o desvio padrão, para as variáveis com distribuição não normal a mediana e o intervalo inter-quartil (IQR). Para comparar variáveis quantitativas, foi efetuado o teste t-student para amostras independentes, com distribuição normal, em 2 grupos independentes. Nas variáveis com distribuição não normal foi utilizado o teste não paramétrico Mann-Whitney. A relação entre variáveis qualitativas foi avaliada através de tabelas de contingência e foram aplicados os testes Qui Quadrado de Pearson, quando nenhuma frequência absoluta nas tabelas de contingência apresentava valores inferiores a 5, e o teste exato de Fisher quando este pressuposto não se verificava. Foi utilizado o intervalo de confiança de 95% em toda a estatística inferencial.

3. Resultados

3.1. Caracterização da amostra

3.1.1. Dimensão da amostra

Da análise dos registos clínicos foram encontrados 84 felinos atendidos e hospitalizados no período em estudo. Após a aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão, foi selecionada uma amostra constituída por 70 animais.

Para determinar o valor de *cut-off* foram encontrados 17 felinos que cumpriam os critérios para fazerem parte da amostra (grupo controlo).

3.1.2. Concentração sérica de BHB, valor de *cut-off* e formação de grupos

Da amostra total (n=70) e do grupo controlo (n=17) foram analisados os resultados do doseamento de BHB, conforme apresentado na tabela 2. Da análise efetuada foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa nos valores de [BHB]s entre a amostra total e o grupo controlo (p=0,0002). Tendo sido considerado o valor de 0,20 mmol/L como valor de *cut-off*, que representa a [BHB]s máxima encontrado no grupo controlo.

Na amostra total (n=70), 60% dos animais apresentou valores de [BHB]s iguais ou inferiores ao *cut-off* (grupo A) com uma mediana de 0,10 mmol/L e 40% superiores ao *cut-off* (grupo B) com uma mediana de 0,65 mmol/L (tabela 2).

Relativamente aos doentes não diabéticos (n=64), os valores de [BHB]s variaram entre 0,00 mmol/L e 4,30 mmol/L, correspondendo a uma mediana de $0,20 \pm 0,23$ mmol/L, significativamente superior ao grupo controlo (p=0,0004).

Tabela 2: Concentração sérica de BHB (mmol/L) no grupo controle, amostra total, grupos A e B

	Controlo (n=17)	Amostra Total (n=70)	Grupo A (n=42)	Grupo B (n=28)
Média	0,07	0,69	0,11	1,56
Desvio Padrão	0,07	1,32	0,07	1,77
Mínimo	0,00	0,00	0,00	0,30
Mediana	0,10	0,20	0,10	0,65
Máximo	0,20	5,60	0,20	5,60

3.1.3. Sexo, idade, peso e condição corporal

O grupo de 17 animais saudáveis que compõem o grupo Controlo definiu apenas o valor de *cut-off*.

Na amostra total, 46% eram fêmeas (32/70) e 54% machos (38/70). Dos 42 animais que incluíram o grupo A, 40% eram fêmeas (17/42) e 60% machos (25/42). No grupo B, composto por um total de 28 animais, 54% eram fêmeas (15/28) e 46% machos (13/28), no entanto, não foram observadas diferenças significativas ($p=0,41$) (tabela 3).

Tabela 3: Frequência relativa e absoluta da variável “Sexo” no grupo A e B.

Sexo	Grupo A n=42	Grupo B n=28	Valor de p
Fêmea	40% (n=17)	54% (n=15)	0,41 ¹
Macho	60% (n=25)	46% (n=13)	

¹Teste de Qui quadrado.

As idades dos animais, na totalidade da amostra, variaram entre 2 e 20 anos, correspondendo a uma média de $9,91 \pm 4,62$ anos. As idades do grupo A variaram entre os 2 e os 19 anos, com uma média de $9,33 \pm 4,46$ anos. Por sua vez, as idades do grupo B variaram entre os 2 e os 20 anos, com uma média de $10,79 \pm 4,77$ anos, não tendo sido observadas diferenças significativas entre os dois grupos (valor de $P = 0,20$).

Relativamente ao peso dos animais, na totalidade da amostra, variou entre 1,70 kg e 11,36 kg, correspondendo a uma mediana de $4,38 \pm 2,39$ kg. O peso do grupo A variou entre 2,19 kg e 11,36 kg, com uma mediana de $4,41 \pm 2,05$ kg. Por sua vez, o peso no grupo B variou entre 1,70 kg e 9,22 kg com uma mediana de $3,93 \pm 2,68$ kg (tabela 4). não tendo sido observadas diferenças significativas entre os dois grupos (valor de $P = 0,87$).

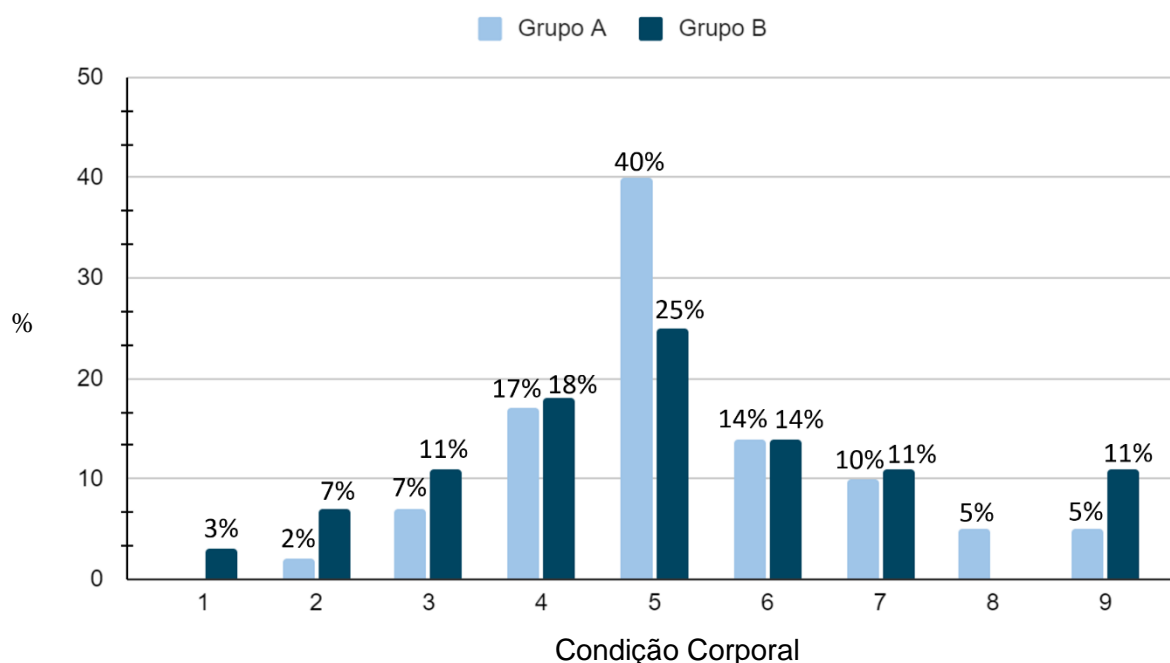
Tabela 4: Caracterização das variáveis “idade” e “peso” nos grupos A e B.

	Grupo A n=42	Grupo B n=28	Valor de p
Idade (anos)	9,33 ± 4,46	10,79 ± 4,77	0,20 ¹
Peso (kg)*	4,41 ± 2,05	3,93 ± 2,68	0,87 ²

*Variável com distribuição não normal. ¹Teste de T-student. ²Teste de Mann-Whitney.

Relativamente à condição corporal, a distribuição de frequências relativas pelos pontos da escala de condição corporal de 1 a 9 (WSAVA, 2020) é apresentada no gráfico. Não foi observada uma diferença significativa nesta variável entre o grupo A e o grupo B (valor de P = 0,70).

Gráfico 1: Frequência relativa da classificação da condição corporal dos animais de cada grupo



Valor de P = 0,70; Teste exato de Fisher.

3.1.4. Apresentação clínica

Em ambos os grupos os sinais clínicos mais frequentes foram anorexia, desidratação e letargia. Houve uma maior prevalência de sinais respiratórios, poliúria/polidipsia (Pu/Pd), vômito perda de peso e membranas mucosas ictéricas no grupo B, apesar de não existir uma diferença estatisticamente significativa em nenhuma das variáveis (tabela 5).

Tabela 5: Frequência relativa e absoluta das variáveis “Anorexia”, “Letargia”, “Desidratação”, “Sinais Respiratórios”, “Pu/Pd”, “Vômito”, “Perda de Peso” e “Membranas mucosas ictéricas” na amostra total e no grupo A e B.

	Amostra total n=70	Grupo A n=42	Grupo B n=28	Valor de p
Anorexia	70% (n=49)	74% (n=31)	64% (n=18)	0,56 ¹
Letargia	76% (n=53)	73% (n=31)	68% (n=19)	0,86 ¹
Desidratação	74% (n=52)	74% (n=31)	75% (n=21)	1,00 ¹
Sinais Respiratórios	17% (n=12)	14% (n=6)	21% (n=6)	0,65 ¹
Pu/Pd	27% (n=19)	24% (n=10)	32% (n=9)	0,62 ¹
Vômito	31% (n=22)	29% (n=12)	36% (n=10)	0,71 ¹
Perda de Peso	54% (n=38)	52% (n=22)	57% (n=16)	0,88 ¹
Membranas mucosas ictéricas	19% (n=13)	17% (n=7)	21% (n=6)	0,85 ¹

¹Teste de Qui-quadrado

3.1.5. Alterações laboratoriais

A concentração sérica de creatinina ([crea]s) foi determinada em 91% (64/70) dos animais da amostra total. Destes, 50% (32/64) foram superiores ao intervalo de referência para a creatinina (IR_{crea}: 0,8 - 1,8 mg/dL); 55% (22/40) no grupo A e 42% (10/24) no grupo B. No grupo A, o valor mínimo foi 0,5 mg/dL, o máximo 14,98 mg/dL e a mediana 2,15 ± 5,82 mg/dL. No grupo B, o valor mínimo foi 0,4 mg/dL, o máximo 22,13 mg/dL e a mediana 1,52 ± 2,41 mg/dL (tabela 6).

Tabela 6: Concentração sérica de creatinina nos grupos A e B

	Grupo A n=40			Grupo B n=24			Valor de p
	Mínimo	Máximo	Mediana ± IQR	Mínimo	Máximo	Mediana ± IQR	
[crea]s (mg/dL)	0,5	14,98	2,15 ± 5,82	0,4	22,13	1,52 ± 2,41	0,24 ¹

¹Teste de Mann-Whitney.

O parâmetro “concentração sérica de ALT” ([ALT]s) foi apenas determinado em 56% (39/70) da amostra total estudada; 44% (17/39) dos felinos apresentou valores de [ALT]s

superiores ao intervalo de referência (IR_{ALT}: 22 - 84 U/L). No grupo A, 36% (8/22) e no grupo B, 47% (8/17).

No grupo A, o valor mínimo de [ALT]s foi 28 U/L, o máximo 810 U/L. Já no grupo B, o mínimo foi 16 U/L e o máximo 516 U/L. A mediana foi inferior ao IR_{ALT} em ambos os grupos, 72,5 ± 95,25 U/L e 71 ± 104 U/L, no grupo A e B, respectivamente (tabela 7).

Tabela 7: Concentração sérica de ALT nos grupos A e B.

	Grupo A n=22			Grupo B n=17			Valor de p
[ALT]s (U/L)	Mínimo	Máximo	Mediana ± IQR	Mínimo	Máximo	Mediana ± IQR	
	28	810	72,5 ± 95,25	16	516	71,0 ± 104	0,94 ¹

¹Teste de Mann-Whitney.

A concentração sérica de FAS ([FAS]s) foi avaliada em 43% (30/70) da amostra total estudada; 40% dos felinos (12/30) apresentou valores de [FAS]s superiores ao intervalo de referência (IR_{FAS}: 9,5 - 52,5 U/L). No grupo A, 33% (5/15) e no grupo B, 47% (7/15). No grupo A, o valor mínimo foi 14 U/L, o máximo 609 U/L e a mediana 25,00 ± 97,50 U/L. Relativamente ao grupo B, o valor mínimo foi 15 U/L, o máximo 598 U/L e a mediana 48,00 ± 101,50 U/L (tabela 8).

Tabela 8: Concentração sérica de FAS nos grupos A e B.

	Grupo A n=15			Grupo B n=15			Valor de p
[FAS]s (U/L)	Mínimo	Máximo	Mediana ± IQR	Mínimo	Máximo	Mediana ± IQR	
	14	609	25,00±97,50	15	598	48,00±101,50	0,18 ¹

¹Teste de Mann-Whitney.

A glicemia foi aferida em 57% (40/70) da amostra total; 63% (25/40) apresentou hiperglicemia (IR_{Glü}:71-148 mg/dL); no grupo A 42% (8/19) e no grupo B 81% (17/21). No grupo A, o valor mínimo foi 72 mg/dL, o máximo 291 mg/dL e a mediana 135 ± 52,50 mg/dL. No grupo B, o valor mínimo de glicemia registado foi 91 mg/dL, o máximo 596 mg/dL e a mediana 188 ±176 mg/dL (tabela 9).

Tabela 9: Concentração sérica de glicose nos grupos A e B

	Grupo A n=19			Grupo B n=21			Valor de p
[glu]s (mg/dL)	Mínimo	Máximo	Mediana ± IQR	Mínimo	Máximo	Mediana ± IQR	
	72	291	135±52,50	91	596	188 ±176	0,03 ¹

¹Teste de Mann-Whitney.

Foi realizado um ionograma a 83% (58/70) da amostra. A concentração sérica mínima de potássio ([K⁺]s) no grupo A foi 2,6 mEq/L, o máximo 6,5 mEq/L e a mediana 4,10 ± 1,14 mEq/L. No grupo B o valor mínimo foi de 2,4 mEq/L, o máximo 10 e a mediana 3,75 ± 0,95 mEq/L (tabela 10).

Tabela 10: Concentração sérica de potássio nos grupos A e B.

	Grupo A n=34			Grupo B n=24			Valor de p
[K ⁺]s (mEq/L)	Mínimo	Máximo	Mediana ± IQR	Mínimo	Máximo	Mediana ± IQR	
	2,6	6,5	4,10±1,14	2,4	10	3,75±0,95	0,23 ¹

¹Teste de Mann-Whitney.

Do total da amostra ao qual foi registado o valor de [K⁺]s (58/70), 23% (13/58) apresentou valores inferiores ao intervalo de referência (IR_K: 3,4 - 4,6 mEq/L); 21% (7/34) no grupo A e 25% (6/24) no grupo B. Por outro lado, 28% (16/58) da amostra registada apresentou hipercaliemia, 32% (11/34) no grupo A, e 17% (4/24) no grupo B. O grupo B apresentou mais frequentemente hipocaliemia e o grupo A hipercaliemia, apesar da diferença não ser significativa (valor de P=0,27) (tabela 11).

Tabela 11: Frequência relativa e absoluta de hipocaliemia e hipercaliemia na amostra total, nos grupos A e B

	Amostra total n=58	Grupo A n=34	Grupo B n=24	Valor de p
Hipocaliemia	23% (n=13)	21% (n=7)	25% (n=6)	0,27 ¹
Hipercaliemia	28% (n=16)	32% (n=11)	17% (n=4)	

¹Teste Exato de Fisher.

3.2. Prevalência de [BHB]s aumentada em várias doenças

Relativamente à prevalência de valores elevados de [BHB]s nos diferentes diagnósticos da amostra estudada, esta foi interpretada de duas formas:

Foi considerada a resposta à questão “Qual a frequência relativa de animais com cada doença no total de animais com [BHB]s $\leq 0,2$ e com [BHB]s $> 0,2$?” (gráfico 2).

No gráfico 3 é dada a resposta à questão: “Qual a frequência relativa de animais com [BHB]s $\leq 0,2$ e com [BHB]s $> 0,2$ em cada doença estudada?”.

O número de diagnósticos é superior ao total de animais, uma vez que foram contabilizadas todas as doenças concomitantes.

No grupo A, a doença mais prevalente foi DRC (48%, 20/42), seguida de pancreatite (24%, 10/42), várias cardiopatias (12%, 5/42), neoplasias (12%, 5/42), obstrução urinária (12%, 5/42), hepatopatias (10%, 4/42), hipertiroidismo (7%, 3/42) e LHF (5%, 2/42) (gráfico 2). Nenhum gato diagnosticado com obstrução intestinal por corpo estranho (CE), DM ou CAD foi associado ao grupo A.

Em contrapartida, no grupo B as doenças mais prevalentes foram DM (21%, 6/28) e DRC (21%, 6/28), seguidas de CAD (18%, 5/28), pancreatite (14%, 4/28), obstrução urinária (14%, 4/28), hipertiroidismo (11%, 3/28), LHF (11%, 3/28), outras hepatopatias (7%, 2/28), cardiopatias (7%, 2/28), obstrução por CE (7%, 2/28) e neoplasia (4% 1/28) (gráfico 2).

Os valores de [BHB]s encontraram-se aumentados em 28% (4/14) dos diagnósticos de pancreatite, 60% (3/5) de LHF, 42% (3/7) de outras hepatopatias, 23% (6/26) de DRC, 50% (3/6) de hipertiroidismo, 17% (1/6) de neoplasias, 28% (2/7) de cardiopatias, 44% (4/9) de obstruções urinárias e 100% de DM (6/6), CAD (5/5) e obstruções por CE (2/2) (gráfico 3).

Gráfico 2: Frequência relativa de animais com cada doença no grupo A e no grupo B.

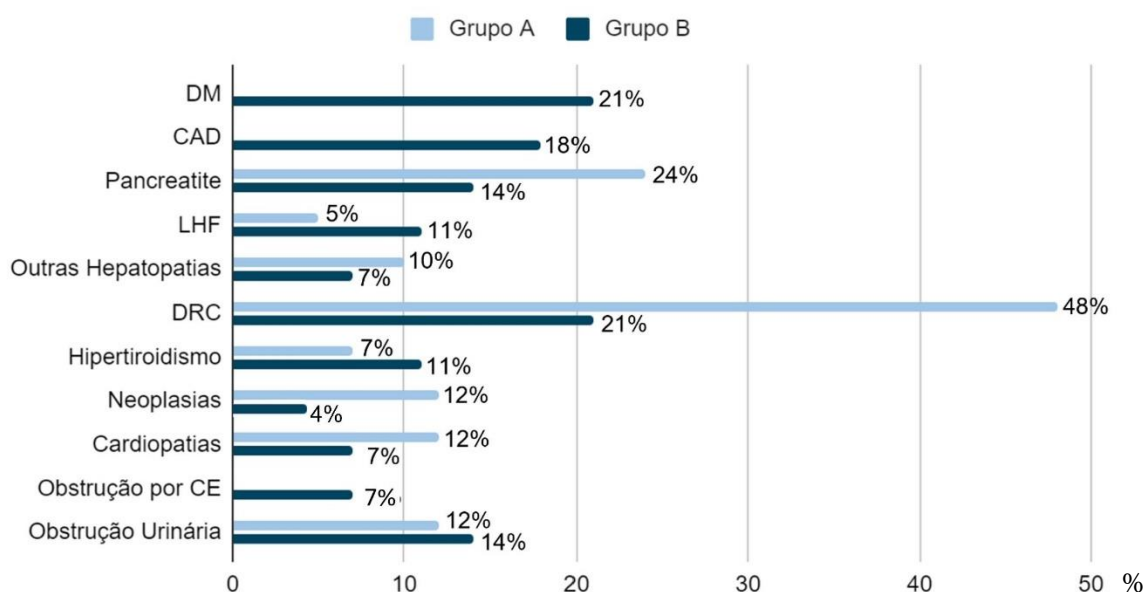
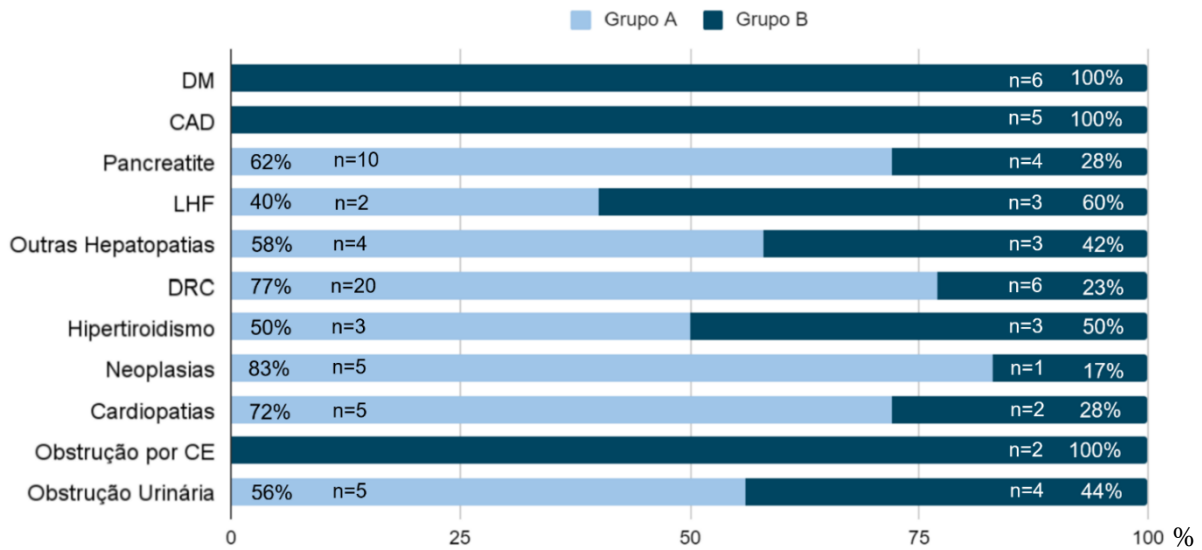


Gráfico 3: Frequência relativa de animais que compõem o grupo A e B em cada doença estudada.



A mediana do valor de [BHB]s foi superior ao cut-off (<0,2 mmol/L) nos diagnósticos de DM (4,5 mmol/L), CAD (4,6 mmol/L), LHF (0,7 mmol/L), Hipertiroidismo (0,3 mmol/L) e Obstruções por CE (0,4 mmol/L) (tabela 12).

Tabela 12: Concentração sérica de BHB (mmol/L) nas doenças estudadas no total da amostra.

	DM	CAD	Pancreatite	LHF	Outras Hepatopatas	DRC	Hipertiroidismo	Neoplasias	Cardiopatas	Obs. CE	Obs. Urinária
Mediana	4,5	4,6	0,2	0,7	0,1	0,2	0,3	0,2	0,2	0,4	0,2
Desvio Padrão	2,0	1,1	1,7	1,2	1,8	0,2	0,3	0,4	0,4	0,1	0,2
Mínimo	0,3	2,9	0,0	0,2	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1	0,3	0,0
Máximo	5,6	5,6	4,6	2,9	4,3	0,6	0,8	1,1	1,1	0,4	0,6

3.3. Relação entre o aumento de [BHB]s e sobrevivência

Relativamente à amostra total estudada, a frequência relativa de não sobreviventes nos grupos A e B foi muito semelhante, 26% (11/42) e 29% (8/28) respetivamente (tabela 13). No grupo B 10% (3/28) não compareceu à consulta de reavaliação após a alta de hospitalização e por isso foi classificado como indeterminado.

Tabela 13: Frequência relativa e absoluta de sobreviventes na amostra total, pertencentes aos grupos A e B

	Amostra Total (n=70)		Valor de p
	Grupo A (n=42)	Grupo B (n=28)	
Sobreviventes	74% (n=31)	61% (n=17)	0,82 ¹
Não sobreviventes	26% (n=11)	29% (n=8)	
Indeterminado	-	10% (n=3)	-

¹Teste de Qui-Quadrado

No grupo de animais diagnosticados com DRC, relativamente mais animais constituintes do grupo A sobreviveram (60%) do que os do grupo B (33%). Apesar de não ter sido encontrada uma diferença estatisticamente significativa, a taxa de mortalidade de animais com DRC pertencentes ao grupo B (67%) foi superior à taxa de mortalidade de animais com DRC pertencentes ao grupo A (40%) (tabela 14).

Tabela 14: Frequência relativa e absoluta de sobreviventes nos animais diagnosticados com DRC, pertencentes aos grupos A e B

	DRC (n=26)		Valor de p
	Grupo A (n=20)	Grupo B (n=6)	
Sobreviventes	60% (n=12)	33% (n=2)	0,37 ¹
Não sobreviventes	40% (n=8)	67% (n=4)	

¹Teste Exato de Fisher

No total de animais diagnosticados com pancreatite, 60% (6/10) dos pertencentes ao grupo A sobreviveu e 40% (4/10) morreu ou foi eutanasiado. Dos pertencentes ao grupo B, 75% (3/4) sobreviveu e 25% (1/4) não compareceu à consulta de reavaliação após a alta de hospitalização (tabela 15).

Tabela 15: Frequência relativa e absoluta de sobreviventes nos animais diagnosticados com pancreatite, pertencentes aos grupos A e B

	Pancreatite (n=14)		Valor de p
	Grupo A (n=10)	Grupo B (n=4)	
Sobreviventes	60% (n=6)	75% (n=3)	0,50 ¹
Não sobreviventes	40% (n=4)	0% (n=0)	
Indeterminado	-	25% (n=1)	

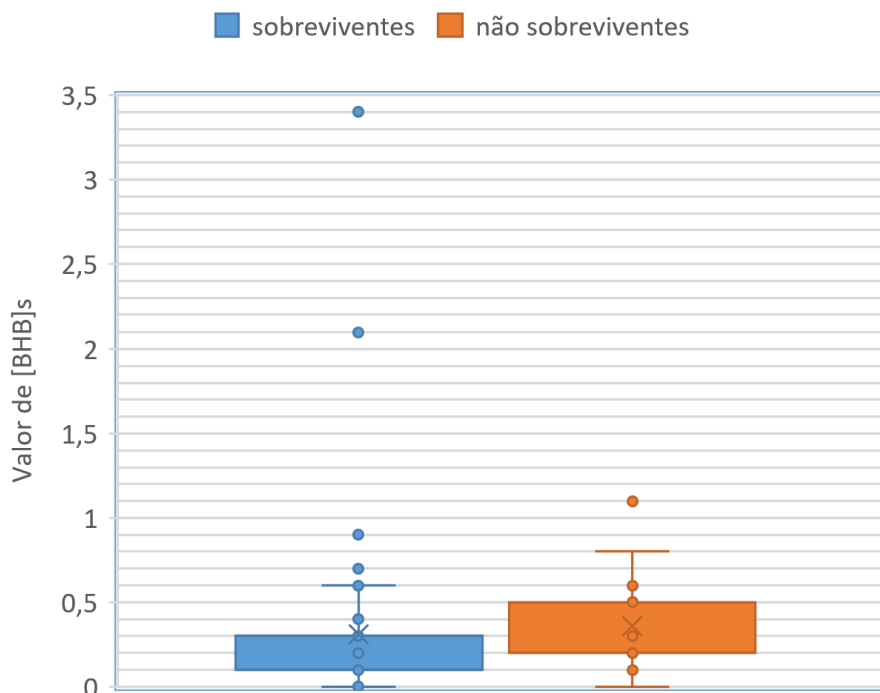
¹Teste Exato de Fisher

A comparação da sobrevivência numa doença específica entre os dois grupos apenas foi avaliada na DRC e na pancreatite por não existir uma amostra significativa nos outros grupos de doenças avaliados neste estudo.

A distribuição dos valores de [BHB]s individuais a cada animal, nos sobreviventes (44/63) e não sobreviventes (19/63), pode ser observada no seguinte diagrama de extremos e quartis (gráfico 4). Os valores correspondentes aos animais diagnosticados com DM foram excluídos por dificultarem a visualização da escala gráfica e pertencerem todos ao grupo dos sobreviventes. Foram também excluídos os animais que não compareceram à consulta de reavaliação.

A mediana do valor de [BHB]s no grupo dos sobreviventes foi 0,1 mmol/L e nos não sobreviventes 0,2 mmol/L. No entanto o valor máximo de [BHB]s nos não sobreviventes (1,1 mmol/L) foi inferior ao valor máximo de [BHB]s no grupo dos sobreviventes (3,4 mmol/L).

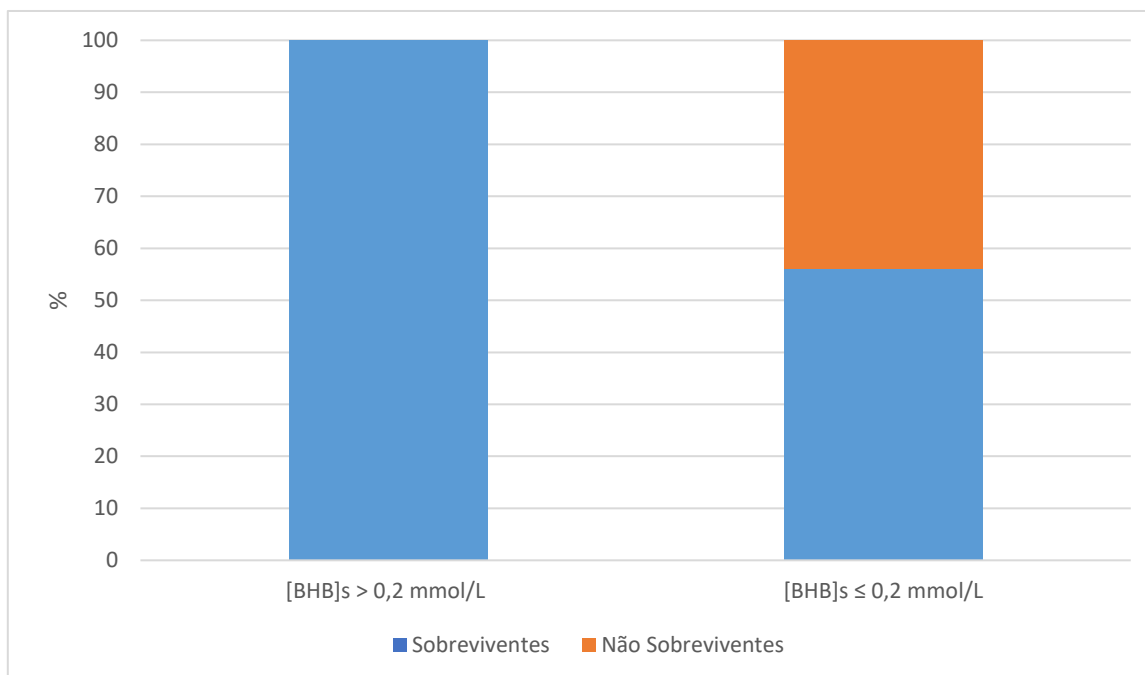
Gráfico 4: Distribuição dos valores de [BHB]s nos animais sobreviventes e não sobreviventes não diabéticos.



Valor de P = 0,73; Teste de T-student

Numa amostra mais restrita, constituída apenas por animais com anorexia e valores de glicemia $\leq IR_{Glu}$ (n=12), as diferenças entre os grupos “sobreviventes” e “não sobreviventes” é ainda mais notória. Nesta amostra, 56% (5/9) dos animais com $[BHB]s \leq 0,2$ sobreviveu e 44% (4/9) não sobreviveu, contrastando com o grupo constituído por valores de $[BHB]s > 0,2$ (n=3) em que todos sobreviveram (gráfico 5).

Gráfico 5: Frequência relativa dos animais não diabéticos, não hiperglicémicos, com anorexia, sobreviventes e não sobreviventes com [BHB]s aumentado e normal



Valor de P = 0,66; Teste de Mann-Whitney.

4. Discussão

O presente estudo comprovou que os valores séricos de [BHB] são significativamente mais elevados nos gatos doentes. Não só pela frequente apresentação de anorexia na amostra, como pelo impacto que as adaptações metabólicas desta espécie têm na sua capacidade de manter a homeostasia face a lesões, doenças e má-nutrição. Nenhum gato saudável apresentou valores de [BHB]s superiores a 0,2 mmol/L. Relativamente semelhante aos controlos definidos por Weingart et al. (2012), 0,1 mmol/L, e Gorman et al. (2016), 0,11 mmol/L. Zeugswetter et al. (2010) relataram 0,06 mmol/L de [BHB]s máxima no grupo controlo de animais saudáveis, já Aroch et. al (2012) relatou 0,49 mmol/L. Estes últimos estudos submeteram o grupo controlo a jejum de 16 e 12 horas, respetivamente.

Apesar de, até à data, 4 estudos referirem um IR para a concentração de BHBs em gatos saudáveis, apenas Aroch et al. (2012) caracterizou a apresentação clínica, análises laboratoriais e diagnósticos de uma amostra de gatos doentes com [BHB]s aumentada e normal, razão pela qual será predominantemente referenciado no presente estudo.

Relativamente à frequência relativa de animais doentes com [BHB]s elevado (40%, 28/70), este valor é superior aos encontrados na literatura. Gorman et al. (2016) doseou a [BHB]s em 77 animais previamente diagnosticados com DRC, LHF ou hipertiroidismo. O facto

de terem excluído do estudo animais diagnosticados com outras doenças concomitantes, e de se certificarem que todos se encontravam com a respetiva doença estabilizada pode indicar que, ao contrário do presente estudo, parte dos animais na amostra de Gorman et al. (2016) não se encontrava em balanço energético negativo. Isto possivelmente justifica os 30,7% de amostra com [BHB]s elevada, inferior aos 40% (28/70) do presente estudo. O intervalo de referência definido pelo grupo de controlo em Aroch et al. (2012) é superior ao deste estudo, e poderá explicar a diferença de 13,5 pontos percentuais na frequência relativa de animais doentes com [BHB]s elevado (26,5%, 57/215).

A proporção semelhante entre machos e fêmeas na amostra total, 54% (38/70) e 46% (32/70) respetivamente, permitiu aferir a homogeneidade da amostra. Ainda que o grupo de [BHB]s normal (grupo A) seja constituído maioritariamente por machos, e o grupo de [BHB]s aumentado (grupo B) por fêmeas, não foi encontrada uma diferença significativa relativa ao sexo entre os grupos.

Apesar da média de idades de animais com [BHB]s aumentado ser ligeiramente mais elevada (aproximadamente 1 ano e 5 meses de diferença), não diferiu significativamente, assim como descrito na literatura existente (Aroch et al. 2012). A distribuição muito semelhante da idade mínima e máxima entre os dois grupos assegura mais uma vez a homogeneidade da amostra, e sugere que o fator idade não é indicador de [BHB]s mais elevada. Apesar da amostra refletir diversas doenças nas quais a idade é um fator relevante, tais como DRC, hipertiroidismo e neoplasias (Williams et al. 2010). A diferença média do peso nos dois grupos foi de apenas 60g, não existindo diferença significativa como apontado previamente por Aroch et al. (2012).

Os gatos obesos estão descritos como predispostos a desenvolver LHF pela potencial acumulação lipídica aquando um período de inapetência (Rothrock 2020b). No entanto, como descrito em estudos anteriores (Aroch et al. 2012), classificações de 7 em 9 e mais elevadas não parecem ter um impacto significativo no aumento dos níveis de [BHB]s, apesar de, no presente estudo mais gatos com [BHB]s aumentada terem sido classificados com uma condição corporal de 9 em 9 (11%, 8/70) comparativamente a gatos com [BHB]s inferiores ao *cut-off* (5%, 3/70). É importante destacar que a classificação mais comum em ambos os grupos foi 5 em 9 (40%, 17/42, no grupo A e 25%, 7/28, no grupo B), e a segunda 4 em 9 (17%, 7/42, no grupo A e 18%, 5/28, no grupo B), uma diferença muito mais acentuada no grupo com [BHB]s normal, sugerindo que gatos doentes com aumento da [BHB]s têm mais frequentemente condições corporais tanto abaixo do peso ideal como acima do peso ideal que gatos doentes com níveis normais de [BHB]s. A caquexia apresentada com mais frequência nos animais com [BHB]s aumentada poderá ser resultado de um quadro de perda de peso por doença crónica, como por exemplo DRC, hipertiroidismo ou neoplasias.

Tal como no estudo de Aroch et al. (2012), anorexia, letargia e desidratação foram os sinais clínicos mais comuns em ambos os grupos. No entanto, no presente estudo, não só não existiu uma diferença significativa na frequência desta apresentação clínica como ainda foi mais elevada nos animais com [BHB]s normal. Tendo em conta que a cetogénese é promovida pela oxidação de triglicéridos numa situação de balanço energético negativo, seria esperado que animais letárgicos e inapetentes tivessem mais frequentemente a [BHB]s aumentada do que diminuída.

Os sinais clínicos compatíveis com doença do trato respiratório, poliúria, polidipsia, vômito, perda de peso e icterícia foram todos mais frequentemente apontados nos animais pertencentes ao grupo com [BHB]s aumentada, como descrito no estudo de Aroch et al. 2012, apesar de não ser estatisticamente significativo no presente estudo.

Os sinais respiratórios representam a dispneia e taquipneia associadas a dor abdominal presente na pancreatite, hepatopatias e obstruções urinárias, mas também incluíram tosse e corrimento nasal em dois animais diagnosticados com cardiopatia restritiva e hipertiroidismo, respetivamente, ambos pertencentes ao grupo com [BHB]s aumentada.

A Pu/Pd é um sinal clínico presente em várias doenças incluídas neste estudo: hipertiroidismo, DRC e DM. Está presente em 12% dos animais com [BHB]s acima do IR no estudo de Aroch et al. 2012, e em 32% (9/28) no presente estudo. Os valores do presente estudo refletem possivelmente a elevada frequência relativa de gatos diagnosticados com DM no grupo com [BHB]s aumentada. Todavia, ao contrário do primeiro estudo, esta variável não representou uma diferença significativa entre os dois grupos, já que 24% (10/42) dos animais com [BHB]s abaixo do *cut-off* também exibiu Pu/Pd.

A variável “perda de peso”, estará possivelmente sobre-representada nos dois grupos por não ser um parâmetro avaliado objetivamente pelo clínico e depender regularmente da perceção do tutor nas situações de primeira consulta do animal no Hospital.

Quanto às alterações na [crea]s, 50% (35/70) da amostra total revelou valores superiores ao intervalo de referência (IR_{crea} : 0,8-1,8 mg/dL). No grupo com [BHB]s aumentado, a mediana foi inferior (1,52 mg/dL) comparativamente ao grupo com [BHB]s normal (2,15 mg/dL), apesar de o valor de [crea]s máximo pertencer ao grupo com [BHB]s aumentado. Como descrito na literatura prévia, valores de [BHB]s superiores ao IR apresentam uma frequência relativa ligeiramente inferior de [crea]s aumentada e esta não aparenta influenciar o valor de [BHB]s significativamente (Aroch et al. 2012). O facto das frequências relativas de [crea]s elevada se encontrarem muito próximas em ambos os grupos, não permite inferir relação entre esta variável e a distribuição de doenças com influência na Taxa de Filtração Glomerular nos dois grupos.

O facto das enzimas hepáticas estarem habitualmente mais elevadas nos animais com [BHB]s aumentado que no grupo com [BHB]s normal é consensual e expectável, dada a

implicação da LHF na produção de BHB. No entanto, no presente estudo, apenas existiu aumento de ALT ou FAS em menos de 47% (8/17 e 7/15, respetivamente). Também Aroch et al. (2012) não relatou diferenças entre grupos relativamente a estes parâmetros. Ainda assim, o único valor relativo a enzimas hepáticas significativamente aumentado no estudo de Aroch et al. (2012) é a aspartato aminotransferase (AST), enzima que não foi avaliada no presente estudo por não ter sido habitualmente incluída no painel de análises realizadas.

A concentração de BHB sérico não acompanha proporcionalmente a hiperglicemia num animal que não se encontre em balanço energético negativo, raramente excedendo 1mmol/L (Weingart et al. 2012) e apenas se correlaciona positivamente com a glucose nos gatos diabéticos, ao contrário do verificado nos gatos doentes não diabéticos (Zeugswetter et al. 2010). Desta forma, a diferença significativa encontrada no presente estudo entre os dois grupos não permite inferir que a glicémia influencie a [BHB]s, já que o valor máximo de glicémia no grupo de [BHB]s aumentada (596 mg/dL) representa um dos cinco casos de cetoacidose diabética presentes neste estudo, todos pertencentes a este grupo.

A mediana de [K⁺]s revelou ser inferior nos animais com [BHB]s aumentada, em concordância com Aroch et al. (2012). Neste grupo, foi mais frequente hipocaliemia e no grupo com [BHB]s normal a hipercaliemia. Estes valores são justificados pela presença de vômito, diurese osmótica e acidose características de DM, CAD, DRC, hipertiroidismo e obstrução por corpo estranho intestinal que representam grande parte do grupo com [BHB]s aumentada. No grupo de animais com [BHB]s inferiores ao *cut-off*, a hipercaliemia corresponde maioritariamente a gatos com diagnóstico de DRC.

Todos os gatos diagnosticados com obstruções intestinais por corpos estranhos tiveram doseamentos de [BHB]s superiores ao *cut-off*. No entanto, este não foi o diagnóstico mais prevalente neste grupo, mas antes DM e DRC. Por outro lado, a amostra de gatos com DRC distribuiu-se 77% (20/26) pelo grupo de animais com [BHB]s normal e 23% (6/26) pelo grupo com [BHB]s aumentada. A prevalência de 100% (2/2) dos diagnósticos de obstrução por corpo estranho, neste grupo, é de ser referida e pode significar que uma grande parte destes animais poderá entrar rapidamente em balanço energético negativo por vômitos incoercíveis, desidratação e desequilíbrios eletrolíticos, no entanto, uma amostra de dois animais não é definitivamente significativa. Notavelmente, a doença com mais representação na amostra total, a DRC (n=26), teve os valores de [BHB]s mais concordantes com a literatura – 23% (6/26) com aumento de [BHB]s, um valor considerado elevado por diversos autores (Aroch et al. 2012; Gorman et al. 2016). É possível que esta prevalência represente a proporção de animais com DRC em estado catabólico, e cuja eliminação de BHB esteja reprimida pela diminuída capacidade renal. Os valores de média, mínimo e máximo de [BHB]s neste diagnóstico foram também semelhantes aos relatados por Gorman et al. (2016).

Para além das obstruções intestinais por corpos estranhos, o outro diagnóstico com 100% de animais com aumento de [BHB]s foi, como expectável, a DM/CAD, sendo a doença mais caracterizada na literatura veterinária relativamente ao comportamento da concentração de BHB. O aumento da concentração de hormonas diabetogénicas estimula a lipólise de triglicéridos e promove a cetogénese. Neste estudo, apenas um animal foi diagnosticado com DM sem cetoacidose diabética concomitante. O valor de [BHB]s deste animal foi de 0,3 mmol/L, o mínimo no grupo de animais com aumento de [BHB]s e no conjunto de animais diagnosticados com DM. O valor mínimo em CAD foi de 2,9 mmol/L, concordante com a literatura existente que refere uma sensibilidade de 100% para o diagnóstico de CAD a partir de 2,4 mmol/L e 87% de especificidade também concordante com o presente estudo, já que dois gatos do grupo com [BHB]s aumentada e não diabéticos tiveram valores de [BHB]s iguais a 3,4 mmol/L e 4,3 mmol/L (Weingart et al. 2012). Já Zeugswetter and Rebuzzi 2012 demonstraram que a concentração sérica de BHB doseada por um aparelho *point of care*, predecessor do *FreeStyle Precision Neo*, revelou ter uma sensibilidade de 94% e especificidade de 68% para o diagnóstico de CAD a partir de 2,55 mmol/L.

A pancreatite crónica é um fator de predisposição para insuficiência pancreática exócrina e/ou diabetes, gatos diabéticos têm valores médios de concentração de fPL sérica significativamente superiores a gatos não diabéticos (Forcada et al. 2008). No presente estudo, 28% (4/14) dos gatos com pancreatite revelaram ter [BHB]s superior ao IR. Destes, três tinham DM e um foi considerada idiopática. Dos pertencentes ao grupo com [BHB]s normal, a maioria tinha DRC. A natureza discrepante dos diagnósticos concomitantes no presente estudo e no de Aroch et al. (2012) poderá justificar a diferença encontrada na prevalência de diagnósticos de pancreatite com [BHB]s elevado entre os dois estudos, já que, no estudo citado, nenhum gato apresentou DRC concomitante e 58% (14/24) de todos os gatos com pancreatite apresentaram [BHB]s superior ao IR.

Durante períodos de inapetência, o estado catabólico estimula a lipólise, mobilização de AGLs para o fígado e cetogénese, contribuindo para o aumento da concentração lipídica nos hepatócitos. No entanto, a prevalência de gatos diagnosticados com LHF com [BHB]s aumentado (60%, 3/5) foi inferior ao relatado anteriormente nos estudos de Gorman et al. (2016) e Aroch et al. (2012), 75% (≈11/15) e 85% (17/20), respetivamente. Esta diferença poderá ser justificada pelo reduzido número de gatos com LHF no presente estudo. Destes, um gato tinha diabetes e pancreatite concomitantes, um gato tinha pancreatite e três gatos foram diagnosticados com LHF idiopática. Também Aroch et al. (2012) relata uma frequência relativa semelhante de LHF idiopática no seu estudo, apesar de ser consensual que esta não é a apresentação mais frequente da doença. Ainda que inferior à literatura citada, no presente estudo, o grupo de gatos diagnosticados com LHF teve a segunda maior prevalência de

indivíduos com [BHB]s aumentado e o valor de mediana (0,7 mmol/L) mais alto a seguir a DM/CAD (4,6 mmol/L).

Devido à ausência de diagnóstico definitivo em alguns animais e ao número reduzido de amostra, foram agrupados os animais com apresentações clínicas compatíveis com várias hepatopatias, excluindo LHF. No entanto, o valor máximo deste grupo (4,3 mmol/L) foi superior ao do grupo de LHF (2,9 mmol/L) e representa um gato cujo tutor não autorizou a realização de citologia ou histopatologia hepática. Tendo este dado em conta, 42% (3/7) dos animais com várias hepatopatias apresentaram [BHB]s aumentada.

Dos animais diagnosticados com hipertireoidismo, metade revelou valores de [BHB]s normal e a outra metade aumentada. A amostra reduzida (n=6), pode justificar a discrepância com os 20% de gatos com hipertireoidismo e [BHB]s aumentada estudados por Gorman et al. (2016) (n=34). Contudo, no estudo citado, foram excluídos os animais do grupo com outras doenças concomitantes, enquanto no presente estudo o grupo de gatos com hipertireoidismo foi caracterizado por elevação do valor de creatinina sérica e/ou perda de peso em 50% (3/6) da amostra, salientando possivelmente a influência do balanço energético negativo no aumento de [BHB]s na presente amostra.

Todos os casos diagnosticados com neoplasia, neste estudo, foram relativos a linfoma alimentar ou carcinomatose abdominal. Apenas 1 gato diagnosticado com neoplasia apresentou aumento da [BHB]s (1,1 mmol/L), perfazendo 17% (1/6) da amostra, valor concordante com o estudo de Aroch et al (2012), (18%, 4/22), contudo a natureza das neoplasias que constituem a amostra do estudo citado não é especificada.

No presente estudo, 7 animais constituíram o grupo de gatos com diagnóstico de cardiopatia. Destes, 28% (2/7) constituiu o grupo de animais com [BHB]s aumentada, valor semelhante ao relatado por Aroch et al. (2012), 25% (4/16). Um destes dois gatos, diagnosticado com cardiomiopatia restritiva, apresentou icterícia, contudo, foi eutanasiado antes de existir oportunidade de ser realizada uma ecografia abdominal ou avaliadas as enzimas de lesão hepática, não sendo possível averiguar se existia uma hepatopatia independente concomitante, ou uma hepatite por isquemia ou congestão venosa hepática devidas à dificuldade de circulação sanguínea (Van Lingen et al. 2005).

Um quadro de obstrução urinária exige em média apenas 40h de hospitalização (Hall et al. 2015), ademais, nenhum gato apresentou anorexia por mais de 16 horas. Não foi encontrada diferença na idade, condição corporal, sinais clínicos ou parâmetros bioquímicos entre os animais com [BHB]s normal e aumentada, neste diagnóstico. Do total de gatos com obstrução urinária, 89% (8/9) não apresentou doenças concomitantes e 11% (1/9) foi diagnosticado com DRC. Contudo, 44% (4/9) das hospitalizações por obstrução urinária revelaram valores de [BHB]s superiores ao *cut-off*. Uma possível justificação para este resultado poderá relacionar-se com a concentração sérica de catecolaminas já que estas

promovem a cetogénese. Até à data, no conhecimento da autora, não existem dados na literatura que caracterizem a [BHB]s em gatos com obstruções urinárias.

No sentido de compreender melhor os resultados obtidos relativamente à frequência relativa mais elevada de letargia e anorexia no grupo com [BHB]s normal, foi avaliada a taxa de sobrevivência na amostra total entre os grupos. A prevalência de animais que morreram ou foram eutanasiados foi muito semelhante nos dois grupos. No entanto, apesar de não ser significativa, existiu alguma diferença entre a frequência relativa de animais com DRC que sobreviveu entre os grupos de [BHB]s normal e aumentada. Neste diagnóstico, menos animais com [BHB]s aumentada sobreviveu (33%, 2/6), enquanto que 60% (12/20) dos gatos com [BHB]s inferiores ao *cut-off* sobreviveu. Não foi avaliada a taxa de sobrevivência para cada doença devido ao reduzido número de animais. No segundo diagnóstico mais prevalente neste estudo, a pancreatite, foi possível observar um padrão oposto ao encontrado na DRC. Do grupo com [BHB]s normal, 40% (4/10) dos animais com pancreatite não sobreviveu ao contrário de todos os animais incluídos no grupo com [BHB]s aumentada, com pancreatite, que sobreviveram, tendo em consideração que 1 gato (25%, 1/4) não compareceu à consulta de reavaliação após a alta de hospitalização.

Os resultados contraditórios e o facto de não ter sido possível comparar a sobrevivência entre grupos de [BHB]s em todos os diagnósticos fomentou uma última comparação entre grupos. Deste modo, o total da amostra de animais, com a exceção dos diagnosticados com CAD, foi dividida entre um grupo de “sobreviventes” e um de “não sobreviventes”. Apesar do valor de mediana de [BHB]s dos não sobreviventes ser superior aos sobreviventes, o valor máximo alcançado por um animal não sobrevivente foi 1,1 mmol/L, sugerindo uma associação entre a capacidade de elevar a [BHB]s e a sobrevivência do animal. Na literatura veterinária, a relação entre doença grave e hipoglicémia é descrita, sendo considerada um marcador de falência multissistémica em quadros de insuficiência renal, doença hepática e sepsis (Nichols 2020).

Restringindo a amostra constituinte desde estudo a apenas animais com inapetência, não diabéticos, com valores de glicémia até 148 mg/dL (n=12), é possível constatar que 44% (4/9) dos animais cujos valores de [BHB]s se mantiveram $\leq 0,2$ mmol/L não sobreviveram, contrastando com os 100% (3/3) de animais com [BHB]s aumentada que sobreviveram. Contudo esta diferença não foi significativa (valor de $p=0,66$).

5. Considerações finais

O ácido β -hidroxibutírico (BHB), como parâmetro bioquímico, nem sempre teve a relevância que lhe é atribuída hoje em dia. Apesar de ser o mais abundante corpo cetónico no organismo, as tiras de urina utilizadas mundialmente por médicos veterinários detetavam

acetoacetato e acetona. Além de subestimarem extensamente a concentração de corpos cetónicos no sangue, este parâmetro apenas era valorizado em gatos com suspeita de cetoacidose diabética. Com a evolução da Engenharia Biomédica e adaptação à Medicina Veterinária o doseamento de BHB por espectrofotometria introduz uma nova variável pouco caracterizada. Este estudo veio complementar a literatura limitada existente em Medicina Veterinária relativa ao comportamento do BHB em gatos doentes diabéticos e não diabéticos.

A primeira limitação deste estudo é o facto de não ter sido utilizado o *gold-standard* de medição de BHB, a medição quantitativa por espectrofotometria, mas um aparelho portátil, *point of care*. Adicionalmente, este aparelho apenas tem capacidade de indicar a concentração de BHB até uma casa decimal.

Tendo em conta estas limitações, este estudo concluiu que DM/CAD, obstrução intestinal por CE, LHF, hipertiroidismo, obstrução urinária e outras hepatopatias foram as doenças com maior prevalência de [BHB]s aumentada. Os resultados no grupo de animais diagnosticados com obstrução urinária foram inesperados e suscitam interesse em estudar futuramente a concentração de catecolaminas, cortisol, glucose e enzimas hepáticas, para descartar outras doenças concomitantes, introduzindo a segunda limitação deste estudo. O painel de análises realizado foi muitas vezes incompleto, devido à frequente contenção de custos por parte dos tutores, mas também por conta da própria natureza do estudo - apenas foram consideradas análises sanguíneas realizadas com a mesma amostra na qual foi doseada a [BHB]s. Por vezes não correspondendo ao painel geral realizado à apresentação mas sim a análises de controlo durante o internamento.

O valor aumentado de [BHB]s em obstruções intestinais revela mais uma vez que a [BHB]s não está aumentada apenas em gatos diabéticos, no entanto as conclusões retiradas relativamente aos diagnósticos com amostra reduzida podem não ser significativas. Como perspectiva futura, seria pertinente reavaliar estas variáveis numa amostra mais ampla, desenhar um estudo prospetivo mais homogéneo e excluir animais sem diagnósticos definitivos. A amostra considerável de animais diagnosticados com DRC permitiu obter resultados pertinentes e suscetíveis de ser comparados com a literatura, contribuindo para a caracterização do comportamento do BHB nesta doença.

Do conhecimento da autora, até à data, não foi aferida a capacidade prognóstica da [BHB]s em animais não diabéticos. Seria relevante, como perspectiva futura, correlacionar estatisticamente a sobrevivência dos animais com valores de [BHB]s aumentados e normais, numa maior amostra de gatos não diabéticos, letárgicos, e hipoglicémicos.

6. Referências bibliográficas

- Adrogué HJ, Madias NE. 1981. Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. *The American Journal of Medicine*. [Internet]. [accessed 2023 Aug 28]; 71(3):456–467. doi:10.1016/0002-9343(81)90182-0.
- Akram M. 2014. Citric Acid Cycle and Role of its Intermediates in Metabolism. *Cell Biochem Biophys*. [Internet]. [accessed 2023 Jun 20]; 68(3):475–478. doi:10.1007/s12013-013-9750-1.
- Allweiler S. 2023. Recognition and Assessment of Pain in Animals. [Kenilworth (NJ)]: Merck Sharp & Dohme Corp; [accessed 2023 Jun 12]. <https://www.msdsvetmanual.com/management-and-nutrition/pain-assessment-and-management/recognition-and-assessment-of-pain-in-animals>.
- Aroch I, Shechter-Polak M, Segev G. 2012. A retrospective study of serum β -hydroxybutyric acid in 215 ill cats: Clinical signs, laboratory findings and diagnoses. *The Veterinary Journal*. [Internet]. [accessed 2023 Feb 3]; 191(2):240–245. doi:10.1016/j.tvjl.2011.01.010.
- Bach KD, Heuwieser W, McArt JAA. 2016. Technical note: Comparison of 4 electronic handheld meters for diagnosing hyperketonemia in dairy cows. *Journal of Dairy Science*. [Internet]. [accessed 2023 Jun 20]; 99(11):9136–9142. doi:10.3168/jds.2016-11077.
- Bai K, Fu Y, Liu C, Xu F, Zhu M. 2017. Pediatric non-diabetic ketoacidosis: a case-series report. *BMC Pediatr*. [Internet]. [accessed 2023 Feb 3]; 17:209. doi:10.1186/s12887-017-0960-3.
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. 2013. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. [Internet]. [accessed 2023 Jul 14]; 62(1):102–111. doi:10.1136/gutjnl-2012-302779.
- Bartges J. 2017. Management of IRIS Stage 1 CKD - What Is the Evidence?. *World Small Animal Veterinary Association Congress Proceedings*. 42nd World Small Animal Veterinary Association Congress; 25-28 September; Copenhagen, Denmark. Frederiksberg (DK): The Danish Veterinary Association. p. 634-636.
- Bashir B, Fahmy AA, Raza F, Banerjee M. 2021. Non-diabetic ketoacidosis: a case series and literature review. *Postgraduate Medical Journal*. [Internet]. [accessed 2023 Feb 3]; 97(1152):667–671. doi:10.1136/postgradmedj-2020-138513.
- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. 2002. *Biochemistry*. 5th ed. New York: W. H. Freeman.
- Biourge V, Groff JM, Fisher C, Bee D, Morris JG, Rogers QR. 1994. Nitrogen Balance, Plasma Free Amino Acid Concentrations and Urinary Orotic Acid Excretion during Long-Term Fasting in Cats. *The Journal of Nutrition*. [Internet]. [accessed 2023 Feb 6]; 124(7):1094–1103. doi:10.1093/jn/124.7.1094.
- Blois SL, Dickie EL, Kruth SA, Allen DG. 2010. Multiple endocrine diseases in cats: 15 cases (1997–2008). *Journal of Feline Medicine and Surgery*. [Internet]. [accessed 2023 Aug 4]; 12(8):637–642. doi:10.1016/j.jfms.2010.03.017.

- Boyd LM, Langston C, Thompson K, Zivin K, Imanishi M. 2008. Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000-2002). *J Vet Intern Med.* [Internet]. [accessed 2023 Jun 15]; 22(5):1111–1117. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0163.x.
- Boysen SR. 2008. Fluid and Electrolyte Therapy in Endocrine Disorders: Diabetes Mellitus and Hypoadrenocorticism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.* [Internet]. [accessed 2023 Feb 26]; 38(3):699–717. doi:10.1016/j.cvsm.2008.01.001.
- Brady MA, Dennis JS, Wagner-Mann C. 2003. Evaluating the use of plasma hematocrit samples to detect ketones utilizing urine dipstick colorimetric methodology in diabetic dogs and cats: Use of plasma hematocrit samples. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.* [Internet]. [accessed 2023 Jun 15]; 13(1):1–6. doi:10.1046/j.1435-6935.2003.00057.x.
- Bresciani F, Pietra M, Corradini S, Giunti M, Fracassi F. 2014. Accuracy of capillary blood 3- β -hydroxybutyrate determination for the detection and treatment of canine diabetic ketoacidosis. *J Vet Sci.* [Internet]. [accessed 2023 Jun 24]; 15(2):309. doi:10.4142/jvs.2014.15.2.309.
- Brown B, Mauldin GE, Armstrong J, Moroff SD, Mauldin GN. 2000. Metabolic and Hormonal Alterations in Cats with Hepatic Lipidosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* [Internet]. [accessed 2023 Jul 12]; 14(1):20–26. doi:10.1111/j.1939-1676.2000.tb01494.x.
- Brown S. 2013. Introduction from the International Renal Interest Society. *Veterinary Internal Medicine* [Internet]. [accessed 2023 Sep 10]; 27(s1). doi:10.1111/jvim.12229.
- Brown WH. 2023. Ketone. In: *Encyclopedia Britannica* [Internet]. Rev. Ed. London: Britannica Group; [accessed 2023 Jul 13]. <https://www.britannica.com/science/ketone>
- Bruskiewicz KA, Nelson RW, Feldman EC, Griffey SM. 1997. Diabetic ketosis and ketoacidosis in cats: 42 cases (1980-1995). *J Am Vet Med Assoc.* [Internet]. [accessed 2023 Feb 3]; 211(2):188–192.
- Byrne HA, Tieszen KL, Hollis S, Dornan TL, New JP. 2000. Evaluation of an electrochemical sensor for measuring blood ketones. *Diabetes Care.* [Internet]. [accessed 2023 Jun 14]; 23(4):500–503. doi:10.2337/diacare.23.4.500.
- Cahill GF. 2006. Fuel Metabolism in Starvation. *Annu Rev Nutr.* [Internet]. [accessed 2023 Jun 12]; 26(1):1–22. doi:10.1146/annurev.nutr.26.061505.111258.
- Callegari C, Mercuriali E, Hafner M, Coppola LM, Guazzetti S, Lutz TA, Reusch CE, Zini E. 2013. Survival time and prognostic factors in cats with newly diagnosed diabetes mellitus: 114 cases (2000–2009). *javma.* [Internet]. [accessed 2023 Jun 21]; 243(1):91–95. doi:10.2460/javma.243.1.91.
- Canonne-Guibert A, Freiche V, Cristofini E. 2019. Survival in Cats with Diabetes Mellitus and Chronic Pancreatitis: A Preliminary Study of 36 Cases. *Research Communications of the 29th ECVIM-CA Congress.* 29th ECVIM-CA Congress; 19-21 September; Milan, Italy. New Jersey (US): Wiley Periodicals, Inc. p. 406-407.
- Carney HC, Ward CR, Bailey SJ, Bruyette D, Dennis S, Ferguson D, Hinc A, Rucinsky AR. 2016. 2016 AAFP Guidelines for the Management of Feline Hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery.* [Internet]. [accessed 2023 Jul 5]; 18(5):400–416. doi:10.1177/1098612X16643252.

- Center SA. 2019. Feline Hepatic Lipidosis. ACVIM FORUM PROCEEDINGS. 2019 American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM); 6-8 June; Phoenix, USA. p. 1-12.
- Chakrabarti S, Syme HM, Elliott J. 2012. Clinicopathological variables predicting progression of azotemia in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* [Internet]. [accessed 2023 Jul 12]; 26(2):275–281. doi:10.1111/j.1939-1676.2011.00874.x.
- Chan DL. 2009. The Inappetent Hospitalised Cat: Clinical Approach to Maximising Nutritional Support. *Journal of Feline Medicine and Surgery.* [Internet]. [accessed 2023 Jul 12]; 11(11):925–933. doi:10.1016/j.jfms.2009.09.013.
- Chandel NS. 2021. Glycolysis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* [Internet]. [accessed 2023 Jun 7]; 13(5):a040535. doi:10.1101/cshperspect.a040535.
- Chang M-Y, Chang S-Y, Su P-P, Tian F, Liu Z-S. 2021. The protective effect of beta-hydroxybutyric acid on renal glomerular epithelial cells in adriamycin-induced injury. *Am J Transl Res.* [Internet]. [accessed 2023 Jul 5]; 13(8):8847–8859.
- Chew D. 2019. Artificial Intelligence Takes the Surprise Out of Chronic Kidney Disease. AAFP Proceeding Notes. 5th American Association of Feline Practitioners (AAFP) 2019 Annual Conference. 31 Oct-3 Nov; San Francisco, USA p. 1-10.
- Chong SK, Reineke EL. 2016. Point-of-Care Glucose and Ketone Monitoring. *Topics in Companion Animal Medicine.* [Internet]. [accessed 2023 Jun 26]; 31(1):18–26. doi:10.1053/j.tcam.2016.05.005.
- Clarke SF, Foster JR. 2012. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci.* [Internet]. [accessed 2023 Jun 10]; 69(2):83–93.
- Cooper RL, Drobatz KJ, Lennon EM, Hess RS. 2015. Retrospective evaluation of risk factors and outcome predictors in cats with diabetic ketoacidosis (1997-2007): 93 cases. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* [Internet]. [accessed 2023 Aug 16]; 25(2):263–272. doi:10.1111/vec.12298.
- Cox S. 2013. Energy Metabolism. In: *Encyclopedia of human nutrition.* 3rd ed. London: Elsevier. p. 177-185.
- Custódio C. 2021. Lipidose Hepática Felina - Estudo Retrospectivo. [dissertação de mestrado]. Lisboa: FMV-Universidade de Lisboa.
- De Cock HEV, Forman MA, Farver TB, Marks SL. 2007. Prevalence and Histopathologic Characteristics of Pancreatitis in Cats. *Vet Pathol.* [Internet]. [accessed 2023 Jul 2]; 44(1):39–49. doi:10.1354/vp.44-1-39.
- Dimski DS, Taboada J. 1995. Feline idiopathic hepatic lipidosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* [Internet]. [accessed 2023 Jun 2]; 25(2):357–373. doi:10.1016/s0195-5616(95)50031-2.
- Dunn J, Grider MH. 2023. Physiology, Adenosine Triphosphate. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [accessed 2023 Jul 6]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553175/>.

- Durocher LL, Hinchcliff KW, DiBartola SP, Johnson SE. 2008. Acid-base and hormonal abnormalities in dogs with naturally occurring diabetes mellitus. *JAVMA*. [Internet]. [accessed 2023 Jul 2]; 232(9):1310–1320. doi:10.2460/javma.232.9.1310.
- Eisert R. 2011. Hypercarnivory and the brain: protein requirements of cats reconsidered. *J Comp Physiol B*. [Internet]. [accessed 2023 Jun 12]; 181(1):1–17. doi:10.1007/s00360-010-0528-0.
- Engelking. 2010. *Textbook of Veterinary Physiological Chemistry*. 2nd ed. Elsevier. [accessed 2023 Sep 12]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/C20100660470>.
- Engelking. 2015. *Textbook of Veterinary Physiological Chemistry*. Elsevier. [accessed 2023 Sep 19]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/C20100660470>.
- Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E. 2017. Vacuolar Hepatopathies, Steatosis, Hyperlipidemia, and Feline Hepatic Lipidosis. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat*. 8th ed. Missouri: Elsevier Saunders. p. 1658–1662.
- Feldman EC, Nelson RW, Reusch C, Scott-Moncrieff JCR, editors. 2015. *Canine and feline endocrinology*. 4th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Fletcher JM. 2019. Feline Hyperthyroidism-Choosing the Best Therapy. 2019 SWVS Proceedings. 137th ISVM Annual Convention; 8-10 November; San Antonio, Texas. p. 1-5.
- Forcada Y, German AJ, Noble PJM, Steiner JM, Suchodolski JS, Graham P, Blackwood L. 2008. Determination of serum fPLI concentrations in cats with diabetes mellitus. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. [Internet]. [accessed 2023 Jul 6]; 10(5):480–487. doi:10.1016/j.jfms.2007.04.007.
- Forman MA, Steiner JM, Armstrong PJ, Camus MS, Gaschen L, Hill SL, Mansfield CS, Steiger K. 2021. ACVIM consensus statement on pancreatitis in cats. *Veterinary Internal Medicine*. [Internet]. [accessed 2023 Jul 6]; 35(2):703–723. doi:10.1111/jvim.16053.
- Ghimire P, Dhamoon AS. 2023. Ketoacidosis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [accessed 2023 Jun 26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534848/>.
- Gorman L, Sharkey LC, Armstrong PJ, Little K, Rendahl A. 2016. Serum Beta Hydroxybutyrate Concentrations in Cats with Chronic Kidney Disease, Hyperthyroidism, or Hepatic Lipidosis. *Veterinary Internal Medicine*. [Internet]. [accessed 2023 Aug 2]; 30(2):611–616. doi:10.1111/jvim.13826.
- Graves T. 2017. Feline Hyperthyroidism. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat*. 8th ed. Missouri: Elsevier Saunders. p. 4236–4255.
- Greene JP, Lefebvre SL, Wang M, Yang M, Lund EM, Polzin DJ. 2014. Risk factors associated with the development of chronic kidney disease in cats evaluated at primary care veterinary hospitals. *JAVMA*. [Internet]. [accessed 2023 Aug 2]; 244(3):320–327. doi:10.2460/javma.244.3.320.
- Guan H-P, Chen G. 2014. Factors Affecting Insulin-Regulated Hepatic Gene Expression. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Vol. 121. Elsevier. p. 165–215. [accessed 2023 Jul 9]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128001011000065>.

- Gunn-Moore D. 2005. Feline endocrinopathies. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. [Internet]. [accessed 2023 Jul 12]; 35(1):171–210. doi:10.1016/j.cvsm.2004.09.002.
- Guzmán M, Geelen MJH. 1993. Regulation of fatty acid oxidation in mammalian liver. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Lipids and Lipid Metabolism*. [Internet]. [accessed 2023 Jun 7]; 1167(3):227–241. doi:10.1016/0005-2760(93)90224-W.
- Halestrap AP. 2012. The monocarboxylate transporter family-Structure and functional characterization. *IUBMB Life*. [Internet]. [accessed 2023 Jun 26]; 64(1):1–9. doi:10.1002/iub.573.
- Hall J, Hall K, Powell LL, Lulich J. 2015. Outcome of male cats managed for urethral obstruction with decompressive cystocentesis and urinary catheterization: 47 cats (2009–2012). *J Vet Emergen Crit Care*. [Internet]. [accessed 2023 Sep 11]; 25(2):256–262. doi:10.1111/vec.12254.
- Harvey A. 2013. Management of hepatic and pancreatic disorders. In: Harvey, Tasker, editors. *BSAVA Manual of Feline Practice*. British Small Animal Veterinary Association. p. 371–376.
- Hoenig M, Dorfman M, Koenig A. 2008. Use of a hand-held meter for the measurement of blood beta-hydroxybutyrate in dogs and cats. *J Veter Emer Crit*. [Internet]. [accessed 2023 Jun 2]; 18(1):86–87. doi:10.1111/j.1476-4431.2007.00252.x.
- Hoenig M, Ferguson DC. 1989. Impairment of glucose tolerance in hyperthyroid cats. *Journal of Endocrinology*. [Internet]. [accessed 2023 Jun 25]; 121(2):249–251. doi:10.1677/joe.0.1210249.
- Hopper K. 2018. Acid-Base Made Easy and Relevant. Abstracts from the International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium. 24th International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium; 14-18 September; New Orleans, USA. p. 1-7.
- Hume DZ, Drobatz KJ, Hess RS. 2006. Outcome of Dogs with Diabetic Ketoacidosis: 127 Dogs (1993-2003). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. [Internet]. [accessed 2023 Feb 9]; 20(3):547–555. doi:10.1111/j.1939-1676.2006.tb02895.x.
- Inigo M, Deja S, Burgess SC. 2021. Ins and Outs of the TCA Cycle: The Central Role of Anaplerosis. *Annu Rev Nutr*. [Internet]. [accessed 2023 jun 6]; 41(1):19–47. doi:10.1146/annurev-nutr-120420-025558.
- Iwersen M, Thiel A, Süß D, Klein-Jöbstl D, Wagener K, Drillich M. 2017. Short communication: Repeatability of β -hydroxybutyrate measurements in capillary blood obtained from the external vulvar skin. *Journal of Dairy Science*. [Internet]. [accessed 2023 jul 13]; 100(7):5717–5723. doi:10.3168/jds.2016-12011.
- Jiang AA, Greenwald HS, Sheikh L, Wooten DA, Malhotra A, Schooley RT, Sweeney DA. 2019. Predictors of Acute Liver Failure in Patients With Acute Hepatitis A: An Analysis of the 2016–2018 San Diego County Hepatitis A Outbreak. *Open Forum Infectious Diseases*. [Internet]. [accessed 2023 jul 13]; 6(11):ofz467. doi:10.1093/ofid/ofz467.
- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, Wall BM. 2001. Management of Hyperglycemic Crises in Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. [Internet]. [accessed 2023 jun 6]; 24(1):131–153. doi:10.2337/diacare.24.1.131.

- Klein BG. 2014. Cunningham tratado de fisiologia veterinária. 5th ed. Rio de Janeiro: Elsevier.
- Kolb H, Kempf K, Röhling M, Lenzen-Schulte M, Schloot NC, Martin S. 2021. Ketone bodies: from enemy to friend and guardian angel. *BMC Med.* [Internet]. [accessed 2023 jun 5]; 19(1):313. doi:10.1186/s12916-021-02185-0.
- Korman R. 2014. Chronic Kidney Disease (CKD) - Aetiology, Diagnosis and Staging. Asia Pacific Proceedings. 2014 International Society of Feline Medicine Asia Pacific Congress; 26-27 February; Kuala Lumpur, Malaysia. Tisbury: ISFM. p. 1-11
- Köster LS, Shell L, Ketzis J, Rajeev S, Illanes O. 2017. Diagnosis of pancreatic disease in feline platynosomosis. *Journal of Feline Medicine and Surgery.* [Internet]. [accessed 2023 Jul 12]; 19(12):1192–1198. doi:10.1177/1098612X16685676.
- Kraus FB, Kocijancic M, Kluttig A, Ludwig-Kraus B. 2020. Test validation, method comparison and reference range for the measurement of β -hydroxybutyrate in peripheral blood samples. *Biochem med.* [Internet]. [accessed 2023 Jun 26]; 30(1):118–127. doi:10.11613/BM.2020.010707.
- Kumari A. 2017. Beta Oxidation of Fatty Acids. In: Sweet Biochemistry. 1st ed. Academic Press. p. 17–19.
- Kuzi S, Segev G, Kedar S, Yas E, Aroch I. 2017. Prognostic markers in feline hepatic lipidosis: a retrospective study of 71 cats. *Veterinary Record.* [Internet]. [accessed 2023 Jul 12]; 181(19):512–512. doi:10.1136/vr.104252.
- Laffel L. 1999. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* [Internet]. [accessed 2023 Jun 6]; 15(6):412–426. doi:10.1002/(SICI)1520-7560(199911/12)15:6<412::AID-DMRR72>3.0.CO;2-8.
- Lewis L, Morris M, Hand M. 1987. Small animal clinical nutrition III. 3rd ed. Topeka: M. Morris Associates.
- Li Y, Zhang Y, Shen X, Zhao F, Yan S. 2021. The Value of Ketone Bodies in the Evaluation of Kidney Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Sugawara A, editor. *Journal of Diabetes Research.* [Internet]. [accessed 2023 Jul 12]; 2021:1–8. doi:10.1155/2021/5596125.
- Lindholm C, Altimiras J, Lees J. 2019. Measuring ketones in the field: rapid and reliable measures of β -hydroxybutyrate in birds. *Ibis.* [Internet]. [accessed 2023 Jun 9]; 161(1):205–210. doi:10.1111/ibi.12643.
- MacDonald ML, Rogers QR, Morris JG. 1984. Nutrition of the Domestic Cat, a Mammalian Carnivore. *Annu Rev Nutr.* [Internet]. [accessed 2023 Jun 9]; 4(1):521–562. doi:10.1146/annurev.nu.04.070184.002513.
- Malerba E, Del Baldo F, Corradini S, Dondi F, Fracassi F. 2018. Evaluation of one portable blood glucose meter and one portable glucose-ketones meter in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* [Internet]. [accessed 2023 Jul 10]; <https://hdl.handle.net/11585/640862>.
- McCommis KS, Finck BN. 2015. Mitochondrial pyruvate transport: a historical perspective and future research directions. *Biochem J.* [Internet]. [accessed 2023 Jun 27]; 466(3):443–454. doi:10.1042/BJ20141171.

- McLean JL, Lobetti RG, Schoeman JP. 2014. Worldwide prevalence and risk factors for feline hyperthyroidism: A review. *J S Afr Vet Assoc.* [Internet]. [accessed 2023 Aug 2]; 85(1):6 pages. doi:10.4102/jsava.v85i1.1097.
- Meurer F, Do HT, Sadowski G, Held C. 2017. Standard Gibbs energy of metabolic reactions: II. Glucose-6-phosphatase reaction and ATP hydrolysis. *Biophysical Chemistry.* [Internet]. [accessed 2023 Jun 4]; 223:30–38. doi:10.1016/j.bpc.2017.02.005.
- Milner RJ, Channell CD, Levy JK, Schaer M. 2006. Survival times for cats with hyperthyroidism treated with iodine 131, methimazole, or both: 167 cases (1996-2003). *J Am Vet Med Assoc.* [Internet]. [accessed 2023 Aug 11]; 228(4):559–563. doi:10.2460/javma.228.4.559.
- Mooney C. 2010. Hyperthyroidism. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine.* 7th ed. Filadélfia: Elsevier Saunders. p. 1796–1816.
- Moonla C, Del Caño R, Sakdaphetsiri K, Saha T, De La Paz E, Düsterloh A, Wang J. 2023. Disposable screen-printed electrochemical sensing strips for rapid decentralized measurements of salivary ketone bodies: Towards therapeutic and wellness applications. *Biosensors and Bioelectronics.* [Internet]. [accessed 2023 Jul 12]; 220:114891. doi:10.1016/j.bios.2022.114891.
- Moore AR, Holland-Winkler AM, Ansley JK, Boone EDH, Schulte MKO. 2021. Reliability and diagnostic performance of a new blood ketone and glucose meter in humans. *Journal of the International Society of Sports Nutrition.* [Internet]. [accessed 2023 Jun 9]; 18(1):6. doi:10.1186/s12970-020-00404-2.
- Morais H. 2009. Potassium Disorders in Cats: Myths and Facts. *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings.* 34th World Small Animal Veterinary Association Congress; 21-24 July; São Paulo, Brasil. p. 345-346.
- Nelson D, Cox M. 2004. *Lehninger principles of biochemistry.* 4th ed. New York: W. H. Freeman.
- Nelson RW. 2015. Canine Diabetes Mellitus. In: *Canine and Feline Endocrinology.* 4th ed. USA: Elsevier Saunders. p. 213–257.
- Nichols R. 2020. Hypoglycemia in Patients without Diabetes Mellitus: Evaluation and Management. In: Bruyette DS, Bexfield N, Chretien JD, Kidd L, Kube S, Langston C, Owen TJ, Oyama MA, Peterson N, Reiter LV, et al., editors. *Clinical Small Animal Internal Medicine.* 1st ed. Wiley. p. 103–111.
- Niessen S, Bjornvad C, Church DB, Davison L, Esteban-Saltiveri D, Fleeman LM, Forcada Y, Fracassi F, Gilor C, Hanson J, Herrtage M, Lathan P, Leal RO, Loste A, Reusch C, Schermerhorn T, Stengel C, Thoresen S, Thuroczy J. 2022. Agreeing Language in Veterinary Endocrinology (ALIVE): Diabetes mellitus - a modified Delphi-method-based system to create consensus disease definitions. *The Veterinary Journal.* doi: 10.1016/j.tvjl.2022.105910
- Nivy R, Kaplanov A, Kuzi S, Mazaki-Tovi M, Yas E, Segev G, Ben-Oz J, Lavy E, Aroch I. 2018. A retrospective study of 157 hospitalized cats with pancreatitis in a tertiary care center: Clinical, imaging and laboratory findings, potential prognostic markers and outcome. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* [Internet]. [accessed 2023 Aug 3]; 32(6):1874–1885. doi:10.1111/jvim.15317.

- O'Brien M. 2016. Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar Syndrome. In: Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat. 8th ed. Missouri: Elsevier Saunders. p. 1574–1587.
- Owen OE, Kalhan SC, Hanson RW. 2002. The key role of anaplerosis and cataplerosis for citric acid cycle function. *J Biol Chem.* [Internet]. [accessed 2023 Jun 4]; 277(34):30409–30412. doi:10.1074/jbc.R200006200.
- Pachtinger G. 2014. Emergency Management of DKA. Proceedings of the 2014 Atlantic Coast Veterinary Conference. Atlantic Coast Veterinary Conference; 13-14 October; Atlantic City, USA. p. 1-8
- Pardridge WM. 1991. Blood-Brain Barrier Transport of Glucose, Free Fatty Acids, and Ketone Bodies. In: Vranic M, Efendic S, Hollenberg CH, editors. Fuel Homeostasis and the Nervous System. Vol. 291. Boston, MA: Springer US. (Advances in Experimental Medicine and Biology). p. 43–53. [accessed 2023 Sep 10]. http://link.springer.com/10.1007/978-1-4684-5931-9_5.
- Penninck D, d'Anjou M-A, editors. 2015. Atlas of small animal ultrasonography. 2nd ed. Ames, Iowa: Wiley Blackwell.
- Perboni S, Inui A. 2006. Anorexia in cancer: role of feeding-regulatory peptides. *Phil Trans R Soc B.* [Internet]. [accessed 2023 Jul 29]; 361(1471):1281–1289. doi:10.1098/rstb.2006.1863.
- Peterson M. 2012. Hyperthyroidism in Cats: What's causing this epidemic of thyroid disease and can we prevent it? *Journal of Feline Medicine and Surgery.* [Internet]. [accessed 2023 Aug 25]; 14(11):804–818. doi:10.1177/1098612X12464462.
- Pineda A, Cardoso FC. 2015. Technical note: Validation of a handheld meter for measuring β -hydroxybutyrate concentrations in plasma and serum from dairy cows. *Journal of Dairy Science.* [Internet]. [accessed 2023 Jul 12]; 98(12):8818–8824. doi:10.3168/jds.2015-9667.
- Polzin DJ. 2013. Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. *J Vet Emergen Crit Care.* [Internet]. [accessed 2023 Aug 20]; 23(2):205–215. doi:10.1111/vec.12034.
- Polzin DJ. 2017. Chronic Kidney Disease. In: Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat. 8th ed. Missouri: Elsevier Saunders. p. 4693–4734.
- Puchalska P, Crawford PA. 2017. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. *Cell Metab.* [Internet]. [accessed 2023 Jun 18]; 25(2):262–284. doi:10.1016/j.cmet.2016.12.022.
- Pugia MJ. 2000. Technology Behind Diagnostic Reagent Strips. *Lab Med.* [Internet]. [accessed 2023 Jul 18]; 31(2):92–96. doi:10.1309/15R1-46YG-CV95-C36K.
- Puig J, Cattin I, Seth M. 2015. Concurrent diseases in hyperthyroid cats undergoing assessment prior to radioiodine treatment. *Journal of Feline Medicine and Surgery.* [Internet]. [accessed 2023 Aug 8]; 17(6):537–542. doi:10.1177/1098612X14551775.
- Quintas A, Freire AP, Videira A, Azevedo C, Oliveira CR, Halpern MJ. 2008. Bioquímica - Organização Molecular da Vida. 1st ed. Lousã: Lidel.

- Rajendran R, Rayman G. 2014. Point-of-Care Blood Glucose Testing for Diabetes Care in Hospitalized Patients: An Evidence-Based Review. *J Diabetes Sci Technol*. [Internet]. [accessed 2023 Jun 28]; 8(6):1081–1090. doi:10.1177/1932296814538940.
- Rand J, Gottlieb S. 2017. Feline Diabetes Mellitus. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat*. 8th ed. Missouri: Elsevier Saunders. p. 4306–4344.
- Reed N. 2013. Management of endocrine disorders. In: Harvey, Tasker, editors. *BSAVA Manual of Feline Practice*. British Small Animal Veterinary Association. p. 389–398. [accessed 2023 Sep 17]. <http://bsavalibrary.com/content/chapter/10.22233/9781910443149.chap14>.
- Reusch C. 2015. Feline Diabetes Mellitus. In: *Canine and Feline Endocrinology*. 4th ed. USA: Elsevier Saunders. p. 258–314.
- Rishniw M. 2017. Acid-Base Disorders. [Internet]. California: VIN; [updated 2017 Jul 6; accessed 2023 Jun 4]. Available from: https://www.vin.com/doc/?id=3860424&pid=11200_bf845c1c-f8fe-43f1-8299-f2abbad9fe3c.1697541595.
- Rodríguez-Merchán B, Casteràs A, Domingo E, Nóvoa FJ, López Y, Cabezas-Agricola JM, Rivero T, Parramón M, Mesa J. 2011. Betahidroxibutirato capilar en la monitorización de la cetoacidosis diabética. *Endocrinología y Nutrición*. 58(7):347–352. doi:10.1016/j.endonu.2011.05.003.
- Rothrock K. 2020a. Hepatic Lipidosis (Feline). [Internet]. VIN; [updated 2020 Feb 7; accessed 2023 Jun 4]. Available from: https://www.vin.com/doc/?id=5800328&pid=607_bf845c1c-f8fe-43f1-8299-f2abbad9fe3c.1697554376.
- Rothrock K. 2020b. Pancreatitis (Feline). [Internet]. VIN; [updated 2020 Dec 6; accessed 2023 Jun 4]. Available from: https://www.vin.com/doc/?id=5296275&pid=607_ad22b9d4-b7c9-4959-a879-952c90914ffc.1690214025.
- Rothrock K. 2020c. Hyperthyroidism (Feline). [Internet]. VIN; [updated 2020 Jul 7; accessed 2023 Jun 4]. Available from: https://www.vin.com/doc/?id=4953488&pid=607_bf845c1c-f8fe-43f1-8299-f2abbad9fe3c.1697558738.
- Rothrock K. 2022a. Diabetes Mellitus, Ketoacidosis (Feline). [Internet]. VIN; [updated 2022 Dec 15; accessed 2023 Jun 4]. Available from: https://www.vin.com/doc/?id=5619522&pid=607_bf845c1c-f8fe-43f1-8299-f2abbad9fe3c.1690211195.
- Rothrock K. 2022b. Chronic Kidney Disease (Feline). [Internet]. VIN; [updated 2022 Mar 25; accessed 2023 Jun 4]. Available from: https://www.vin.com/doc/?id=7208258&pid=607_ad22b9d4-b7c9-4959-a879-952c90914ffc.1690214091.
- Sah RP, Garg P, Saluja AK. 2012. Pathogenic mechanisms of acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. [Internet]. [accessed 2023 jul 18]; 28(5):507–515. doi:10.1097/MOG.0b013e3283567f52.
- Scarlett JM, Sydney Moise N, Rayl J. 1988. Feline hyperthyroidism: A descriptive and case-control study. *Preventive Veterinary Medicine*. [Internet]. [accessed 2023 aug 17]; 6(4):295–309. doi:10.1016/0167-5877(88)90041-4.

- Scherk M. 2011. Mellow & Yellow: Treating the Cat with Hepatic Lipidosis. Proceedings of the 2011 Atlantic Coast Veterinary Conference. Atlantic Coast Veterinary Conference; 10-13 October; Atlantic City, USA. p. 1-6
- Scherk M. 2019. Why Are Comorbidities the “New” Norm for Cats?. AAFP Proceeding Notes. 5th American Association of Feline Practitioners (AAFP) 2019 Annual Conference. 31 Oct-3 Nov; San Francisco, USA. p. 1-6.
- Scott-Moncrieff JC. 2015. Feline Hyperthyroidism. In: Canine and Feline Endocrinology. 4th ed. USA: Elsevier Saunders. p. 136–195.
- Sherding RG. 2000. Feline Jaundice. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. [Internet]. [accessed 2023 Sep 14]; 2(3):165–169. doi:10.1053/jfms.2000.0088.
- Smart ME, Downey RS, Stockdale PH. 1973. Toxoplasmosis in a cat associated with cholangitis and progressive pancreatitis. *Can Vet J*. [Internet]. [accessed 2023 Jul 15]; 14(12):313–316.
- Steer ML, Waxman I, Freedman S. 1995. Chronic Pancreatitis. *N Engl J Med*. [Internet]. [accessed 2023 Jul 12]; 332(22):1482–1490. doi:10.1056/NEJM199506013322206.
- Steiner JM. 2022. Pancreatitis in Dogs and Cats. [Kenilworth (NJ)]: Merck Sharp & Dohme Corp; [accessed 2023 Jul 18]. <https://www.msdsmanual.com/digestive-system/the-exocrine-pancreas/pancreatitis-in-dogs-and-cats>.
- Stockhaus C, Teske E, Schellenberger K, Huisinga E, Konietschke U, Mangelsdorf S, Steiner JM. 2013. Serial serum feline pancreatic lipase immunoreactivity concentrations and prognostic variables in 33 cats with pancreatitis. *Javma*. [Internet]. [accessed 2023 Jul 14]; doi:10.2460/javma.243.12.1713.
- Stojanovic V, Ihle S. 2011. Role of beta-hydroxybutyric acid in diabetic ketoacidosis: a review. *Can Vet J*. [Internet]. [accessed 2023 Jun 28]; 52(4):426–430. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3058661/>
- Süss D, Drillich M, Klein-Jöbstl D, Wagener K, Krieger S, Thiel A, Meyer L, Schwendenwein I, Iwersen M. 2016. Measurement of β -hydroxybutyrate in capillary blood obtained from an ear to detect hyperketonemia in dairy cows by using an electronic handheld device. *Journal of Dairy Science*. [Internet]. [accessed 2023 Jun 4]; 99(9):7362–7369. doi:10.3168/jds.2016-10911.
- Tajima T, Yoshifuji A, Matsui A, Itoh T, Uchiyama K, Kanda T, Tokuyama H, Wakino S, Itoh H. 2019. β -hydroxybutyrate attenuates renal ischemia-reperfusion injury through its anti-pyrototic effects. *Kidney International*. [Internet]. [accessed 2023 Aug 18]; 95(5):1120–1137. doi:10.1016/j.kint.2018.11.034.
- Takagi A, Kume S, Kondo M, Nakazawa J, Chin-Kanasaki M, Araki H, Araki S, Koya D, Haneda M, Chano T, et al. 2016. Mammalian autophagy is essential for hepatic and renal ketogenesis during starvation. *Sci Rep*. [Internet]. [accessed 2023 Jun 29]; 6(1):18944. doi:10.1038/srep18944.
- Taylor S. 2013. Management of urinary tract disorders. In: Harvey, Tasker, editors. *BSAVA Manual of Feline Practice*. British Small Animal Veterinary Association. p. 377–388. [accessed 2023 Sep 18]. <http://bsavalibrary.com/content/chapter/10.22233/9781910443149.chap13>.

- Taylor S, Korman R. 2013. Anorexia. In: Harvey, Tasker, editors. BSAVA Manual of Feline Practice. British Small Animal Veterinary Association. p. 187–197. [accessed 2023 Sep 17]. http://bsavalibrary.com/content/chapter/10.22233/9781910443149.chap5_5.
- Tetrick MA, Odle J. 2020. What Constitutes a Gluconeogenic Precursor? *The Journal of Nutrition*. [Internet]. [accessed 2023 Jun 12]; 150(9):2239–2241. doi:10.1093/jn/nxaa166.
- Tommaso MD, Aste G, Rocconi F, Guglielmini C, Boari A. 2009. Evaluation of a Portable Meter to Measure Ketonemia and Comparison with Ketonuria for the Diagnosis of Canine Diabetic Ketoacidosis. *Veterinary Internal Medicine*. [Internet]. [accessed 2023 Jul 12]; 23(3):466–471. doi:10.1111/j.1939-1676.2009.0302.x.
- Tran M, Zsengeller Z, Berg A, Khankin EV, Bhasin MK, Kim W, Clish CB, Stillman IA, Karumanchi SA, Rhee E, Parikh S. 2016. PGC1 α drives NAD biosynthesis linking oxidative metabolism to renal protection. *Nature*. [Internet]. [accessed 2023 Sep 20]; 531(7595):528-32. doi: 10.1038/nature17184.
- Twedt DC. 2010. How I Treat Feline Hepatic Lipidosis. *World Small Animal Veterinary Association Congress Proceedings*. 35th World Small Animal Veterinary Association Congress; 2-5 June; Geneva, Switzerland. p. 1-3
- Van Lingen R, Warshow U, Dalton HR, Hussaini SH. 2005. Jaundice as a Presentation of Heart Failure. *J R Soc Med*. [Internet]. [accessed 2023 Jul 9]; 98(8):357–359. doi:10.1177/014107680509800807.
- Verbrugghe A, Bakovic M. 2013. Peculiarities of One-Carbon Metabolism in the Strict Carnivorous Cat and the Role in Feline Hepatic Lipidosis. *Nutrients*. [Internet]. [accessed 2023 Aug 4]; 5(7):2811–2835. doi:10.3390/nu5072811.
- Wallace TM, Meston NM, Gardner SG, Matthews DR. 2001. The hospital and home use of a 30-second hand-held blood ketone meter: guidelines for clinical practice. *Diabetic Medicine*. [Internet]. [accessed 2023 Jun 4]; 18(8):640–645. doi:10.1046/j.1464-5491.2001.00550.x.
- Ward C, Morgan R. 2008. Diseases of the thyroid. In: *Handbook of Small Animal Practice*. 5th ed. St. Louis: Elsevier Saunders.
- Watson N, Murray JK, Fonfara S, Hibbert A. 2018. Clinicopathological features and comorbidities of cats with mild, moderate or severe hyperthyroidism: a radioiodine referral population. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. [Internet]. [accessed 2023 Jun 9]; 20(12):1130–1137. doi:10.1177/1098612X18755925.
- Weingart C, Lotz F, Kohn B. 2012. Measurement of β -hydroxybutyrate in cats with nonketotic diabetes mellitus, diabetic ketosis, and diabetic ketoacidosis. *J VET Diagn Invest*. [Internet]. [accessed 2023 Jun 3]; 24(2):295–300. doi:10.1177/1040638711428332.
- Williams TL, Peak KJ, Brodbelt D, Elliott J, Syme HM. 2010. Survival and the Development of Azotemia after Treatment of Hyperthyroid Cats: Survival in Feline Hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. [Internet]. [accessed 2023 Aug 18]; 24(4):863–869. doi:10.1111/j.1939-1676.2010.0550.x.
- Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA, American Diabetes Association. 2006. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. [Internet]. [accessed 2023 Feb 12]; 29(5):1150–1159. doi:10.2337/diacare.2951150.

- Wortinger A. 2009. Pancreatitis in Dogs & Cats. ACVIM FORUM PROCEEDINGS. 2009 American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM); 3-6 June; Montréal Quebec, Canada. p. 1-6.
- Wortinger A. 2019. Hepatic Lipidosis. AAFP Proceeding Notes. 5th American Association of Feline Practitioners (AAFP) 2019 Annual Conference. 31 Oct-3 Nov; San Francisco, USA. p. 1-5.
- Worwag S, Langston CE. 2008. Acute intrinsic renal failure in cats: 32 cases (1997–2004). *Javma*. [Internet]. [accessed 2023 Jul 19]; 232(5):728–732. doi:10.2460/javma.232.5.728.
- Zeugswetter F, Handl S, Iben C, Schwendenwein I. 2010. Efficacy of plasma beta-hydroxybutyrate concentration as a marker for diabetes mellitus in acutely sick cats. *J Feline Med Surg*. [Internet]. [accessed 2023 Feb 12]; 12(4):300–305. doi:10.1016/j.jfms.2009.10.002.
- Zeugswetter F, Pagitz M. 2009. Ketone measurements using dipstick methodology in cats with diabetes mellitus. *Journal of Small Animal Practice*. [Internet]. [accessed 2023 Mar 2]; 50(1):4–8. doi:10.1111/j.1748-5827.2008.00657.x.
- Zeugswetter F, Rebutzi L. 2012. Point-of-care β -hydroxybutyrate measurement for the diagnosis of feline diabetic ketoacidaemia. *Journal of Small Animal Practice*; 53(1):328-331. doi: 10.1111/j.1748-5827.2012.01204.x.
- Zimmerman JJ, Von Saint André-von Arnim A, McLaughlin J. 2011. Cellular Respiration. In: *Pediatric Critical Care*. Elsevier. p. 1058–1072. [accessed 2023 Feb 13]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323073073100746>.
- Zoran DL. 2006. Pancreatitis in Cats: Diagnosis and Management of a Challenging Disease. *Journal of the American Animal Hospital Association*. [Internet]. [accessed 2023 Jun 9]; 42(1):1–9. doi:10.5326/0420001.
- Zoran DL. 2007. From Anorexia to Obesity: The Role of Nutrition in Feline Diseases. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. [Internet]. [accessed 2023 Jun 4]; 9(1):ix–xii. doi:10.1016/S1098-612X-07-00016-2.
- Wsava [Internet]. 2020. [accessed 2023 Sep 8]. <https://wsava.org/wp-content/uploads/2020/08/Body-Condition-Score-cat-updated-August-2020.pdf>