



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

DOENÇA RENAL CRÓNICA IDIOPÁTICA FELINA

SUSANA MARIA DOS SANTOS AMADOR

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Presidente

Doutor Fernando José da Silva Garcia e
Costa

Vogais

Doutora Maria Constança Matias Ferreira
Pomba
Dra. Sofia Maltez Ribeiro Baptista Mouro

ORIENTADORA

Dra. Sofia Maltez Ribeiro Baptista
Mouro

2009

LISBOA



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

DOENÇA RENAL CRÓNICA IDIOPÁTICA FELINA

SUSANA MARIA DOS SANTOS AMADOR

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Presidente

Doutor Fernando José da Silva Garcia e
Costa

Vogais

Doutora Maria Constança Matias Ferreira
Pomba

Dra. Sofia Maltez Ribeiro Baptista Mouro

ORIENTADORA

Dra. Sofia Maltez Ribeiro Baptista
Mouro

2009

LISBOA

Agradecimentos

Agradeço em primeiro lugar à minha orientadora Dr.^a Sofia Mouro, por ter aceitado de imediato ser minha orientadora de estágio final do curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Agradeço-lhe toda a compreensão, enriquecimento, partilha de conhecimentos, e orientação científica desta dissertação. Recordo com saudade as alegrias do estágio.

Agradeço ao Professor Doutor António José Almeida Ferreira por me ter concedido a oportunidade de estágio no Hospital Escolar da FMV.

Agradeço a toda a equipa de Médicos Veterinários do Hospital Escolar da FMV, Auxiliares, Colegas estagiários, pelo acolhimento, apoio, e amizade com que se dedicaram ao meu percurso no hospital.

Agradeço aos meus amigos e namorado, por estarem sempre comigo, por acreditarem em mim, e pelo apoio incondicional que me deram, tanto nos momentos mais difíceis como nos melhores da vida.

Agradeço ao meu Pai e à minha Mãe, e especialmente à minha Irmã, com saudade.

Agradeço à Bayer Saúde Animal ® o apoio e incentivo, sem os quais não teria sido possível a concretização deste trabalho.

"Merecem louvor os homens que em si mesmos encontraram o impulso, e subiram nos seus próprios ombros "
(Séneca)

DOENÇA RENAL CRÓNICA IDIOPÁTICA FELINA

Resumo

A Doença Renal Crónica (DRC) é uma doença com grande impacto na saúde dos felídeos geriátricos, e a frequência de diagnóstico tem aumentado significativamente na última década. É uma das mais importantes causas de morbilidade e mortalidade em gatos, e os factores de prognóstico têm sido abordados em diversos estudos retrospectivos.

O presente trabalho foi desenvolvido no período de Setembro de 2008 a Janeiro de 2009, no contexto do estágio curricular final do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa, e consistiu numa análise de uma amostra de 7 felídeos com DRC idiopática. O diagnóstico foi feito com base na presença de azotémia persistente (concentração plasmática de creatinina superior a 2,03 mg/dL), e na redução da capacidade de concentração urinária. A terapêutica definida para estes animais consistiu num plano de suporte e sintomático, nomeadamente, na administração de fluidoterapia endovenosa, controlo do vômito urémico pela associação de antagonistas dos receptores de H₂ (ranitidina) e antagonistas dopaminérgicos (metoclopramida), profilaxia contra a gastrite aguda e enterite pela utilização de antagonistas dos receptores de H₂ (famotidina), dieta renal e adição de quelantes intestinais de fósforo quando necessário. Foi realizado concomitantemente um outro estudo acerca da utilização do carbonato de lantânio (Renalzin[®]) como quelante intestinal de fósforo em 3 felídeos com DRC. Nestes animais procurou-se avaliar a evolução dos parâmetros bioquímicos renais (creatinina e ureia) e do fósforo, tendo sido sujeitos a 3 avaliações com intervalos de 45 dias.

A frequência da DRC idiopática na amostra de felídeos internados no Hospital Escolar da FMV no referido período foi de 11%, ocupando o terceiro lugar das doenças mais diagnosticadas em felídeos. Cerca de 71,4% da amostra em estudo encontrava-se num estadio terminal da doença renal (estadio IV de acordo com o sistema de classificação proposto pela IRIS). A imprevisibilidade característica da progressão da DRC foi aqui observada, com 85,7% da amostra a sofrer, nalgum momento, um processo de agudização da sua doença renal crónica. A taxa de sobrevivência destes animais foi, por isso, reduzida. Quanto à eficácia do carbonato de lantânio enquanto quelante intestinal de fósforo, verificou-se em todos os felídeos em estudo o controlo da fosfatémia, e mesmo uma melhoria dos parâmetros bioquímicos avaliados e do estado clínico dos pacientes.

A DRC é incurável, e a sua progressão para uma fase terminal é inevitável. A prática de uma medicina preventiva nos pacientes geriátricos felídeos, poderá ser a chave do sucesso terapêutico nesta condição patológica idiopática.

Palavras-Chave: DRC Idiopática Felina, IRIS, felídeos, azotémia, urémia

FELINE IDIOPATHIC CHRONIC KIDNEY DISEASE

Abstract

Chronic Kidney Disease (CKD) is a disorder with great impact in the health of geriatric cats and the frequency of diagnosis has increased significantly in the last decade. It is one of the most important causes of mortality in cats, and several retrospective studies have detailed the prognostic factors.

The present study was developed as part of the curricular training in the Integrated Master degree in Veterinary Medicine at the Faculty of Veterinary Medicine Teaching Hospital of Lisbon and took place between September 2008 and January 2009. It consisted of a retrospective analysis of sample of seven cats with Feline Idiopathic Chronic Kidney Disease. The diagnosis was made on the presence of persistent azotemia (plasma creatinine concentration greater than 2,03 mg/dL), associated with reduced urinary concentration ability. Treatment for these animals is symptomatic and supportive, consisting of intravenous fluid therapy, control of uremic vomit with H₂-receptor antagonists (ranitidine) associated with dopaminergic antagonists (metoclopramide). Prophylaxis against the acute gastritis and enteritis consists of H₂-receptor antagonists (famotidine), renal diet and additional intestinal phosphate binders when necessary. Concomitantly, another study concerning the use of lanthanum carbonate (Renalzin[®]) as intestinal phosphate binder was carried through 3 cats with CKD. Three evaluations have been done, with intervals of 45 days, to inquire the evolution of the renal parameters (creatinine and urea) and phosphorus.

Frequency of idiopathic CKD in the feline population of the Internal Medicine Service at the Faculty of Veterinary Medicine Teaching Hospital, during the period in question, was 11%, taking the third place among the most diagnosed feline diseases.

Of the studied sample, 71,4% was in a terminal stage of the renal disease (stage IV, according to IRIS classification system). The unpredictable progression of CKD observed here is characteristic and 85,7% of the feline population will suffer, at some point, an acute on chronic renal failure. Survival rate of these animals was low. On the effectiveness of lanthanum carbonate as intestinal phosphorus binder, it was found in all three cats the control of phosphatemia, and even an improvement in biochemical parameters and patient's clinical status.

CKD is incurable, and its progression unavoidable. The practice of a preventive medicine in feline geriatric patients, could hold the key for therapeutic success in this idiopathic pathological condition.

Keywords: Feline Idiopathic CKD, feline, IRIS, azotemia, uremia

Índice Geral

Agradecimentos.....	i
Resumo	iii
Abstract	v
Índice de Gráficos.....	xi
Índice de Tabelas	xi
Índice de Figuras.....	xii
Índice de abreviaturas e de símbolos	xiii
I. DOENÇA RENAL CRÓNICA IDIOPÁTICA FELINA	1
1 Breve revisão da estrutura e fisiologia renal.....	1
1.1 Filtração glomerular.....	2
1.2 TFG e função excretora renal.....	4
1.3 Factores que moderam a taxa de filtração glomerular.....	4
1.4 O rim e o equilíbrio hídrico	5
1.5 O rim e o equilíbrio ácido-base.....	6
2 Doença Renal Crónica.....	7
2.1 Conceitos	7
2.2 Epidemiologia.....	8
2.3 Etiologia	9
2.4 Patogénese	11
2.5 Estadiamento	14
2.5.1 Sub-estadiamento da DRC	15
2.5.1.1 Proteinúria	15
2.5.1.2 Pressão sanguínea.....	18
2.6 Sistema de classificação da DRC.....	19
3 Diagnóstico de Doença Renal Crónica.....	23
3.1 História pregressa/anamnese	24
3.2 Sinais clínicos/exame físico.....	25
3.3 Diagnóstico Laboratorial.....	26
3.3.1 Avaliação bioquímica	26
3.3.1.1 Marcadores plasmáticos da TFG.....	26
3.3.1.2 Creatinina	27
3.3.1.3 Fósforo	28
3.3.1.4 Cálcio	29
3.3.1.5 Potássio.....	29

3.3.1.6	Bicarbonato e Dióxido de carbono total	30
3.3.1.7	Colesterol	30
3.3.1.8	Outros parâmetros analíticos	31
3.3.2	Avaliação hematológica	31
3.3.3	Urianálise	32
3.3.3.1	Densidade urinária	32
3.3.3.2	Sedimento urinário	34
3.3.3.3	Urocultura	34
3.3.4	Testes semi-quantitativos da excreção proteica urinária	35
3.3.4.1	Teste “dipstick”	35
3.3.4.2	Teste do Ácido Sulfossalicílico	35
3.3.4.3	Rácio proteína/creatinina urinário	36
3.3.5	Detecção de microalbuminúria	37
3.3.6	Biópsia renal	38
3.4	Imagiologia Renal	39
3.4.1	Radiografia	39
3.4.1.1	Urografia de excreção	40
3.4.2	Ecografia	41
4	Complicações Sistémicas associadas à DRC	41
4.1	Urémia	41
4.2	Complicações Gastrointestinais	42
4.3	Poliúria, Polidipsia e Hipoestenúria	43
4.4	Alterações cardiovasculares e hipertensão	44
4.5	Miopatias	45
4.6	Anemia	46
4.7	Hiperparatiroidismo Renal Secundário	47
4.7.1	Incidência e Fisiopatologia	47
4.7.2	Sinais clínicos	49
4.7.3	Diagnóstico	50
4.8	Acidose metabólica	50
5	Tratamento da Doença Renal Crónica Felina	52
5.1	Dietas renais terapêuticas	52
5.1.1	Energia	53
5.1.2	Proteína	53
5.1.3	Minerais e electrólitos	54
5.1.4	Equilíbrio ácido-base	55
5.1.5	Ácidos gordos de cadeia longa – ómega 3	55

5.1.6	Fibra fermentável	55
5.1.7	Antioxidantes e vitaminas.....	56
5.2	Estratégias de alimentação	56
5.3	Controlo da náusea	57
5.4	Fluidoterapia	57
5.5	Diuréticos	58
5.6	Terapêutica anti-hipertensiva	58
5.7	Terapêutica de substituição da hormona eritropoetina	61
5.8	Terapêutica do Hiperparatiroidismo renal secundário.....	63
5.9	Diálise	64
5.10	Transplante renal	64
5.11	Recomendações terapêuticas baseadas na evidência	65
6	Prognóstico.....	67
7	Monitorização	68
II. ESTUDO DA DOENÇA RENAL CRÓNICA IDIOPÁTICA FELINA		69
1	Objectivos.....	69
2	Materiais e métodos.....	69
3	Resultados.....	72
3.1	Frequência da DRC idiopática felina	72
3.2	Caracterização da amostra em estudo	73
3.3	História progressa e exame físico	74
3.4	Hematologia, análises bioquímicas, doseamento de PTH e urianálise	76
3.5	Pressão Sanguínea Arterial.....	79
3.6	Imagiologia.....	79
3.7	Histopatologia	80
3.8	Terapêutica	81
3.9	Evolução	81
3.10	Sobrevivência, eutanásia e morte natural.....	83
3.11	Avaliação da evolução clínica de 3 felídeos com Doença Renal Crónica, em terapêutica com Lantharenol®.....	84
4	Discussão	86
III. CONCLUSÃO		95
IV. BIBLIOGRAFIA		96

V. ANEXOS	102
1 Algoritmos* de Classificação da DRC propostos pela IRIS, 2006 (Adaptados) ..	102
1.1 Algoritmo para o estadiamento da DRC em Gatos	102
1.2 Algoritmo para Sub-estadiamento de acordo com o valor de Proteinúria	103
1.3 Algoritmo para Sub-estadiamento de acordo com o valor de Pressão Sanguínea (risco de lesão de órgãos por hipertensão).....	104
2 Inquérito utilizado no estudo da DRC.....	105
3 Poster apresentado no 18º Congresso da APMVEAC, realizado entre 29 e 31 de Maio de 2009	106

Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Distribuição da amostra de animais internados no Hospital Escolar da FMV entre Setembro de 2008 e Janeiro de 2009, de acordo com a espécie e o sexo.	72
Gráfico 2 - Frequência relativa das etiologias observadas em felídeos internados no Hospital Escolar da FMV, entre Setembro de 2008 e Janeiro de 2009.	73
Gráfico 3 - Distribuição da amostra de acordo com o sexo (frequência relativa).	74
Gráfico 4 - Proporção de felídeos inteiros e castrados (frequência absoluta).....	74
Gráfico 5 – Dados da história pregressa de felídeos, com DRC idiopática – Frequências relativas ($n = 7$).....	75
Gráfico 6 - Sinais detectados ao exame físico de felídeos com DRC – Frequências relativas ($n = 7$).....	75
Gráfico 7 - Evolução dos valores de concentração plasmática de creatinina nos felídeos 1, 2, 3, 4 e 7.	82
Gráfico 8 - Evolução dos valores de concentração plasmática de ureia nos felídeos 1, 2, 3, 4 e 7.	82
Gráfico 9 - Evolução dos valores de concentração plasmática de fósforo nos felídeos 1 e 2.	83
Gráfico 10 - Evolução da concentração plasmática de fósforo (mg/dL) no dia 0, 45 e 90. ...	85
Gráfico 11 - Evolução da concentração plasmática de creatinina (mg/dL) no dia 0, 45 e 90 85	85
Gráfico 12 - Evolução da concentração plasmática de ureia (mg/dL) no dia 0, 45 e 90.	85

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Classificação da proteinúria segundo a origem e localização (Adaptado de Grauer, 2007)	17
Tabela 2 - Estádios da Doença Renal Crônica Felina (Adaptado de Polzin <i>et al.</i> , 2005).....	19
Tabela 3 - Estudo sobre a concentração plasmática média de parâmetros bioquímicos (com desvio interquartil), em gatos suspeitos de DRC divididos de acordo com o estádio da doença (Adaptado de “IRIS Epidemiological Project”).....	31
Tabela 4 - Significado do Pur/Cur (Adaptado de Elliott e Brown, 2004)	37
Tabela 5 - Abordagem lógica por etapas no tratamento da hipertensão felina (Adaptado de Elliott & Watson, 2009)	61
Tabela 6 - Sumário dos graus de evidência que suportam as recomendações para a terapêutica da DRC felina.....	67

Tabela 7 - Identificação, sexo, idade e exames complementares realizados na amostra estudada.....	72
Tabela 8 - Resultados dos parâmetros hematológicos avaliados em 7 felídeos com DRC. .	76
Tabela 9 - Doseamentos realizados em cada felídeo da amostra.....	77
Tabela 10 - Valores absolutos e média, das variáveis bioquímicas plasmáticas, creatinina, ureia e fosfato, obtidos nos 7 felídeos em estudo.	77
Tabela 11 – Frequência relativa de felídeos nos estádios I a IV de DRC baseado nos valores de concentração plasmática de creatinina.	78
Tabela 12 - Parâmetros urinários de 5 felídeos com DRC.	79
Tabela 13 - Concentração plasmática de creatinina (mg/dL) na primeira consulta e tempo de sobrevivência (em dias) observado nos felídeos 2, 3, 4, 5, 6 e 7.	84

Índice de Figuras

Figura 1 - Estrutura do rim em corte transversal (Adaptado de http://www.renalzin.co.uk).....	1
Figura 2 - Estadiamento da DRC (Adaptado de http://www.iris-kidney.com/guidelines/en/staging_ckd.shtml).	22
Figura 3 - Sub-estadiamento da DRC (Adaptado de http://www.iris-kidney.com/guidelines/en/staging_ckd.shtml).	23
Figura 4 - Mecanismo de desenvolvimento do hiperparatiroidismo renal secundário (Adaptado de Polzin <i>et al.</i> , 2009b).....	49
Figura 5 - Grau de qualidade das evidências orientadoras.	66
Figuras 6 e 7 - Aspecto macroscópico do rim de um felídeo com DRC idiopática (fotografia original).....	80
Figuras 8 e 9 - Aspecto macroscópico da cardiomiopatia hipertrófica observada num felídeo com DRC idiopática (fotografia original).....	80

Índice de abreviaturas e de símbolos

^{99m}Tc -DPTA - Ácido dietileno-triaminopentacético marcado com tecnécio-99 metaestável

ADH - Hormona antidiurética ou vasopressina

ALDO - Aldosterona

ALT - Alanina aminotransferase

Ang II - Angiotensina II

ASS - Ácido sulfossalicílico

Aur/Cur - Rácio albumina/creatinina urinário

BID - A cada doze horas

BCC - Bloqueador de canais de cálcio

CHCM - Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média

Cl^- - Ião cloro

CO_2 - Dióxido de carbono

dL - Decilitro

DRC - Doença Renal Crónica

DUE - Densidade urinária específica

ECA - Enzima Conversora da Angiotensina

EV - Endovenoso

FAS - Fosfatase alcalina sérica

FELV - Vírus da leucemia felina

FHV -1 - Herpesvírus felino 1

FIV - Vírus da imunodeficiência felina

FMV - Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa

g - Grama

H^+ - Hidrogénio

HCM - Hemoglobina Corpuscular Média

HCO_3^- - Bicarbonato

HPTHR - Hiperparatiroidismo Renal Secundário

HT - Hematócrito

IECA - Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina

IRIS - International Renal Interest Society

K^+ - Ião potássio

Kcal - Quilocalorias

Kg - Quilograma

L - Litro

MA - Microalbuminúria

mg - Miligrama

Mg²⁺ - Ião magnésio
Mm Hg - Milímetros de mercúrio
mmol - Milimole
Mol - Mole
Na⁺ - Ião sódio
NaCl - Cloreto de sódio
NH₄⁺ - Amônio
nm - Nanómetro
PAH - p-aminohipurato
pg - Picograma
PIF - Peritonite infecciosa felina
PO - Por via oral
PP - Perda de Peso
PRA - Actividade da renina plasmática
PS - Pressão Sanguínea
PTH - Paratormona
Pur/Cur - Rácio proteína creatinina urinário
PU/PD - Poliúria/Polidipsia
r-HuEPO - “Human recombinant erythropoietin” (eritropoetina recombinante humana)
RMN - Ressonância Magnética Nuclear
SC - Por via Subcutânea
SID - A cada vinte e quatro horas
SRAA - Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
T₄ - Tiroxina
TAC - Tomografia Axial Computorizada
TFG - Taxa de Filtração Glomerular
VCM - Volume Corpuscular Médio

I. DOENÇA RENAL CRÔNICA IDIOPÁTICA FELINA

1 Breve revisão da estrutura e fisiologia renal

Os rins dos felídeos apresentam uma coloração que vai do vermelho vivo ao amarelo escuro, sempre com tonalidades avermelhadas. São espessos e em forma de feijão, com uma superfície dorsal ligeiramente achatada. As dimensões normais variam entre 38 e 44 mm de comprimento, 27 e 31 mm de largura, e 20 a 25 mm de espessura. Os rins apresentam uma posição retroperitoneal, sendo que o rim direito se situa ventralmente aos processos transversos da primeira à quarta vértebra lombar, e o rim esquerdo ventralmente aos processos transversos da segunda à quinta vértebra lombar. Este órgão apresenta um bordo convexo e outro côncavo, no qual se localiza o hilo. É ao nível do hilo que as artérias renais penetram no seio renal, e que as veias e ureteres o deixam (Ellenport, 1986).

A estrutura do rim em corte transversal (figura 1) revela a existência de duas zonas bem distintas: o córtex, externamente, e a medula, internamente. O córtex apresenta uma coloração vermelho-acastanhada, e aparência granular. Contém os corpúsculos renais, que surgem como uma pontuação escura e correspondem à origem dilatada dum túbulo renal, que se origina a partir dos glomérulos. O glomérulo é o principal filtro do nefrónio, e é composto por uma intensa rede de anastomoses capilares. A medula apresenta uma estriação radial muito marcada e uma parte central mais pálida. É composta por uma zona periférica, vermelha escura.

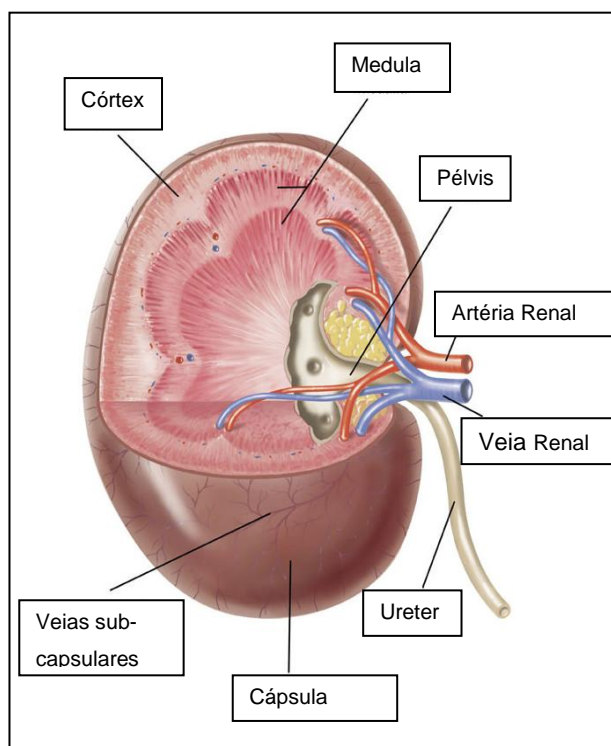


Figura 1 - Estrutura do rim em corte transversal (Adaptado de <http://www.renalzin.co.uk>).

Os rins recebem, em condições normais, 25% do débito cardíaco. A vascularização renal consiste em artérias renais que se ramificam em artérias interlobares, artérias arqueadas, e artérias interlobulares, as quais dão origem às arteríolas aferentes. As arteríolas aferentes ramificam-se na rede de anastomoses capilares que constitui o glomérulo. O trajecto sanguíneo continua pelas arteríolas eferentes que originam os capilares peritubulares, e daqui para as veias de calibre sucessivamente maior. Os vasos que irrigam a medula formam-se a partir das arteríolas eferentes justaglomerulares e constituem os *vasa recta* (descendentes e ascendentes) (Junqueira & Carneiro, 1999).

A perda de nefrónios funcionais nos processos patológicos mantém-se muitas vezes clinicamente indetectável, até que mais de dois terços da massa de nefrónios se tenha perdido. Os processos patológicos podem afectar o glomérulo, túbulos, tecido intersticial ou a vasculatura renal. O resultado final é equivalente, consistindo na perda das unidades funcionais, os nefrónios, o que implica a redução da capacidade de filtração do rim (Elliott & Brown, 2004).

1.1 Filtração glomerular

O rim tem como principal função assegurar a homeostasia corporal, sendo responsável por um conjunto diversificado de actividades. O sangue que afluí ao rim sofre um processo selectivo, do qual resulta a eliminação dos resíduos metabólicos e a recuperação das substâncias filtradas necessárias ao organismo. Neste grupo incluem-se as proteínas de baixo peso molecular, a água e os electrólitos. O rim deve também saber reconhecer quando há excessos, e responder adequadamente, quer anulando a reabsorção dessas substâncias, quer aumentando a sua excreção. A função renal desempenha ainda um papel importante na manutenção da homeostasia ácido-base, no controlo da pressão arterial sistémica, e na produção de glóbulos vermelhos. Todas estas funções resultam de uma organização intrínseca específica, com uma variedade de células responsável pela rápida resposta renal a estímulos directos e indirectos. Estas células formam, no seu conjunto, a unidade funcional do rim: o nefrónio. O nefrónio é composto pelo glomérulo e por um túbulo renal constituído por diferentes segmentos. O glomérulo renal fica incluso numa camada de célula epiteliais, a cápsula de Bowman (Verlander, 1999). Entre o glomérulo e a cápsula encontra-se o espaço de Bowman, onde é recolhido o filtrado, que daí é conduzido para o primeiro segmento do túbulo proximal. Os segmentos do túbulo renal têm a seu cargo a absorção das substâncias filtradas e a secreção de elementos plasmáticos. No córtex, os nefrónios unem-se ao sistema de ductos colectores que percorrem o rim e terminam no

ducto colector medular interno, onde têm lugar as últimas alterações do líquido tubular (Verlannder, 1999).

A filtração dos elementos sanguíneos ocorre no glomérulo, na intensa rede de capilares que o compõem e retêm os elementos celulares e proteínas de peso molecular médio a alto. Daqui resulta a formação de um líquido de composição electrolítica e aquosa muito semelhante à do plasma e que se designa por filtrado glomerular. A medição da taxa de filtração glomerular (TFG, expressa em mililitros de filtrado glomerular formado por minuto, por Kg de peso corporal) dá-nos informação acerca da funcionalidade do nefrónio. A filtração dos elementos plasmáticos resulta de um balanço entre forças que se desenvolvem nos capilares, e que favorecem ou se opõem ao processo. A TFG é definida como o produto entre a pressão final média de filtração e o coeficiente de ultrafiltração. O coeficiente de ultrafiltração resulta do produto entre a permeabilidade da barreira de filtração, que depende das características estruturais e químicas da parede capilar glomerular, e a área de superfície disponível para filtração (Verlannder, 1999).

A barreira de filtração apresenta características estruturais e químicas que vão determinar que substâncias são filtradas e quais são retidas. É uma barreira selectivamente permeável. Uma das características determinantes neste processo de selecção é o tamanho das partículas. A albumina é usada como referência, e, regra geral, todos os elementos celulares e proteínas plasmáticas do tamanho da albumina ou maiores mantêm-se na corrente sanguínea. Isto significa que, partículas com um raio molecular de dimensões iguais ou superiores a 4 nm não são filtradas, enquanto com 2 nm ou um raio molecular inferior atravessam facilmente a barreira (Verlannder, 1999).

Uma outra característica que interfere com a selectividade da barreira e com a taxa de filtração é a carga eléctrica final de uma molécula. Regra geral, a forma catiónica de uma molécula é preferencialmente filtrada quando comparada com a sua forma neutra, e esta, por sua vez, é mais livremente filtrada que a forma aniónica. Uma outra característica que determina a passagem das substâncias para o espaço de Bowman é o seu formato e a sua deformabilidade (Verlannder, 1999). O filtrado glomerular de cães e gatos saudáveis contém apenas 2 a 3 mg/dL de albumina, quando comparado com 4 g/dL de albumina presentes no plasma. As proteínas de baixo peso molecular, assim como as proteínas de grandes dimensões positivamente carregadas que atravessam a parede capilar glomerular, são reabsorvidas pelas células epiteliais tubulares, por um processo activo de pinocitose (Grauer, 2007).

A reabsorção das proteínas ocorre primariamente no túbulo contornado proximal, e reduz a concentração da albumina no fluido tubular distal para valores inferiores a 1 mg/dL (Grauer, 2007). O processo de reabsorção tem uma capacidade máxima de transporte, podendo ocorrer proteinúria tubular caso essa capacidade seja excedida, ou ocorram lesões nas

células epiteliais que diminuem a sua capacidade reabsorção. As proteínas presentes numa urina normal podem também resultar da secreção de enzimas, mucoproteínas e imunoglobulinas, pelas células epiteliais tubulares, do tracto urinário inferior e genital. Estas correspondem a um máximo de 50% do total de proteínas que estão presentes na urina de animais saudáveis (Grauer, 2007).

1.2 TFG e função excretora renal

Se uma substância não estiver ligada a proteínas plasmáticas, for pequena o suficiente para atravessar livremente a barreira de filtração glomerular e não for reabsorvida em toda a extensão do epitélio tubular do nefrónio, a sua taxa de excreção renal (ou “clearance” renal) dependerá apenas da sua concentração plasmática e da taxa de filtração glomerular (Elliott & Brown, 2004). A TFG reflecte a velocidade a que o organismo consegue depurar o plasma de alguma substância, e a sua medição é considerada o método padrão de avaliação da função renal. Para esta determinação é utilizada a inulina que é uma substância que não é nem produzida, nem segregada pelo organismo. Graças às suas propriedades, a velocidade a que é eliminada está estritamente relacionada com a TFG. Em clínica é usada a “clearance” da creatinina endógena para estimar a TFG, uma vez que é livremente filtrada e não é segregada. Este exame requer a colheita de urina durante um período de 24 horas. O valor de creatinina plasmática é um indicador fraco da TFG, excepto quando esta está moderada ou severamente reduzida, e é improvável que reflecta hiperfiltração glomerular (Syme *et al.*, 2006).

Um outro teste frequentemente utilizado na prática clínica é a medição do rácio proteína/creatinina urinário (Pur/Cur), o qual exclui a necessidade de se colher urina de 24 horas, podendo ser utilizado em gatos que são examinados em ambulatório. Tem sido demonstrado que o valor do rácio Pur/Cur correlaciona-se bem com a proteína quantificada a partir de urina de 24 horas, tanto em gatos saudáveis como naqueles que foram sujeitos a uma redução experimental da função renal.

Outra medição possível é o rácio albumina/creatinina urinário (Aur/Cur). Syme *et al.* (2006) considera que a quantificação da albumina excretada reflecte de forma mais correcta as alterações da estrutura ou da função glomerular, do que a medição urinária das proteínas totais.

1.3 Factores que moderam a taxa de filtração glomerular

A TFG é mantida dentro de valores relativamente constantes pelos rins, apesar de todas as variações sistémicas a que estes estão sujeitos e às quais têm de responder adequadamente. Os factores que influenciam mais directamente os rins nesta tarefa são a

pressão arterial sistémica e o fluxo sanguíneo renal, ambos modelados localmente por este órgão. Para além disso, o controle intrínseco do fluxo sanguíneo renal, da pressão capilar, da permeabilidade da barreira de filtração e da sua área de superfície, em muito contribui para a rápida capacidade de resposta renal. Em primeiro lugar, o efeito sobre a pressão arterial e volume sanguíneo sistémicos resulta maioritariamente da acção de factores humorais, nomeadamente o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Este sistema, tal como o nome indica, envolve uma acção conjunta de três hormonas que o designam. A renina é produzida por células especializadas da arteríola aferente. Quando ocorre diminuição da pressão de perfusão renal por hipotensão sistémica, a renina é libertada e vai catalisar a transformação do angiotensinogénio produzido pelo fígado em angiotensina I. Esta última é convertida pela enzima conversora da angiotensina numa forma mais activa, a angiotensina II. Esta transformação ocorre no endotélio vascular do pulmão, do rim e de outros órgãos. A angiotensina II é um potente vasoconstritor, que actua no intuito de aumentar directamente a pressão arterial sistémica e a pressão de perfusão renal. Para além disso, estimula a libertação de mais duas hormonas: a aldosterona, ao nível do córtex da glândula adrenal, e a vasopressina ao nível da hipófise. Enquanto a primeira vai provocar um aumento na reabsorção de sódio e água no ducto colector, a segunda estimula a reabsorção de ureia e água. O balanço final desta acção conjunta é o aumento do volume intravascular e conseqüentemente a melhoria da perfusão renal. O SRAA é regulado por um mecanismo de retroalimentação negativa, pelo que os níveis elevados de angiotensina II e a melhoria da perfusão renal suprimem a libertação de renina. Deste modo é assegurada a manutenção dos valores da TFG dentro dos limites fisiológicos.

1.4 O rim e o equilíbrio hídrico

O rim detém a capacidade de produzir urina concentrada ou diluída, consoante as necessidades do organismo. Tal facto deve-se, fundamentalmente, a três características específicas que asseguram a modelação renal do equilíbrio hídrico. São elas (1) a formação de um interstício medular hipertónico, que permite a formação de urina concentrada, (2) a actividade dos segmentos diluidores que permitem a formação de urina diluída, e finalmente (3) a variabilidade da permeabilidade do ducto colector à água em resposta à hormona antidiurética (ADH), que vai determinar a concentração final da urina. A actuação conjunta destes processos permite uma rápida resposta do rim às alterações na osmolaridade plasmática com reflexo na excreção de água (Verlannder, 1999).

Para produzir urina concentrada e minimizar as perdas de água, os nefrónios com longas ansas de Henle necessitam excretar sais para o interstício medular, para formar um gradiente de concentração com os fluidos tubulares a todos os níveis. A ureia também contribui para este gradiente de concentração. O fluxo sanguíneo para esta área, através

dos “vasa recta”, é especializado, sendo lento o suficiente para situar eficazmente os sais e a ureia no fluido intersticial da medula. A ansa de Henle, os ductos colectores e os “vasa recta” em conjunto formam o sistema de multiplicação em contracorrente. Os ductos colectores atravessam esta área, e a sua permeabilidade à água e ureia está sob o controlo da hormona anti-diurética (ADH). Os felídeos conseguem produzir urina com uma concentração 10 vezes superior à concentração plasmática (Elliott & Brown, 2004).

1.5 O rim e o equilíbrio ácido-base

O pH sanguíneo normal ronda os 7.4, podendo sofrer ligeiras alterações, pelo que toda a actividade celular está “programada” para manter o seu funcionamento dentro desses valores. Isto permite que pequenas variações no pH não se traduzam de imediato em manifestações sistémicas indesejadas. Há três sistemas orgânicos que actuam na manutenção do equilíbrio ácido-base: os tampões intra e extracelulares (hemoglobina e outras proteínas, o carbonato nos ossos, o fosfato e o bicarbonato), o sistema respiratório (por aumento da taxa de remoção de CO_2) e os rins. Os dois primeiros estão envolvidos em correcções rápidas, enquanto os rins regulam a homeostasia ácido-base a longo prazo e eliminam o excesso de H^+ . Quando o equilíbrio ácido-base é quebrado, a situação mais frequente, e que deve ser corrigida, é o acréscimo de H^+ nos líquidos corporais. O ácido é um dos subprodutos do metabolismo, e está constantemente a ser produzido. A dieta, o exercício físico, e as funções de outros sistemas fazem variar a quantidade de ácido produzida (Verlannder, 1999).

No rim, os segmentos com papel mais activo na excreção de ácido não volátil por secreção de H^+ são o túbulo proximal e o ducto colector. Enquanto no primeiro prevalece a secreção de H^+ , no segundo predomina a excreção total de ácido e a regulação do pH final da urina. No líquido tubular existe uma série de tampões que vão minimizando o efeito do aumento de iões H^+ , de modo a que sua concentração no líquido tubular que alcança o ducto colector permaneça similar à do filtrado glomerular. Outros processos renais importantes na regulação do equilíbrio ácido-base são a formação e a excreção de amónio (NH_4^+). Este resulta do metabolismo do aminoácido glutamina nas células do túbulo proximal, e é acompanhado pela formação de bicarbonato. Este processo de formação do amónio designa-se por “amoniogénese renal” (Verlannder, 1999).

2 Doença Renal Crónica

2.1 Conceitos

Tradicionalmente, os termos doença renal, insuficiência renal, e falência renal, têm sido usados indiscriminadamente para descrever esse processo patológico (Brown, 1999). Em inúmeros artigos é sugerida a revisão destes termos, uma vez que doença renal não é sinónimo de falência ou insuficiência renal. Consoante a quantidade de parênquima renal afectado, a severidade e a duração das lesões, a doença renal pode, ou não, conduzir a falência renal. A importância de se fazer esta distinção, relaciona-se com o facto da terapêutica para um paciente com falência renal, não ser apropriada para aqueles que possuem doença renal sem disfunção do rim. A doença renal pode afectar glomérulos, túbulos, tecido intersticial e vasos. A causa pode, ou não, ser conhecida; contudo, a informação quantitativa acerca da função renal não é definida ou implícita no termo. Por outro lado, a falência renal consiste numa disfunção orgânica, e não numa entidade patológica específica (Polzin *et al.*, 2005). Barber (2004) descreve a falência renal como sendo a incapacidade do rim efectuar qualquer uma das suas funções normais. Clinicamente, o termo em questão é utilizado para descrever a síndrome de filtração glomerular diminuída, com “azotémia”. Esta última consiste, num aumento anormal da concentração de resíduos metabólicos nitrogenados não-proteicos no sangue, que se reflecte no perfil bioquímico pela elevação dos valores de ureia e creatinina.

À semelhança da falência renal, o termo insuficiência renal implica a existência de disfunção renal, embora a um nível menos severo, e sem azotémia (Polzin *et al.*, 2005). Este termo é também usado quando o funcionamento do rim está comprometido, ao ponto de ultrapassar a capacidade da reserva renal, isto é, dos nefrónios que, normalmente, não são necessários para a manutenção das funções renais (Barber, 2004). Nesta fase, ocorre perda da capacidade de concentrar a urina. Quando se manifestam sinais clínicos sistémicos de falência renal ocorre a chamada síndrome urémica (Polzin *et al.*, 2005).

Após estas considerações, conclui-se que o termo doença renal se refere a processos que afectam gradualmente múltiplas funções, as quais se perdem progressivamente com a severidade da doença (Barber, 2004). É importante realçar que o funcionamento adequado do rim não é o sinónimo de função renal normal, pois o rim consegue manter uma homeostase adequada, mesmo sem a totalidade dos nefrónios estar funcional (Polzin *et al.*, 2005).

A “International Renal Interest Society” (IRIS) foi fundada para auxiliar os clínicos na elaboração de melhores diagnósticos, na aplicação do sistema de estadiamento da doença renal, e na abordagem terapêutica à doença renal em felídeos e canídeos. Esta sociedade propõe a utilização do termo Doença Renal Crónica (DRC), em detrimento do termo

Insuficiência Renal Crónica, com o objectivo de aproximar a terminologia veterinária à que é correntemente utilizada em medicina humana (Elliott & Watson, 2009). Como tal, será usada essa mesma terminologia ao longo da dissertação.

A DRC é caracterizada por lesões estruturais progressivas, que resultam na descoordenação entre as funções de excreção, síntese, e regulação renais. Em cães e humanos, a DRC é progressiva e irreversível, conduzindo à morte num período que pode ir desde meses a anos após o diagnóstico inicial. A DRC espontânea em gatos é também progressiva, embora a evolução da doença seja muito mais variável, e os episódios de progressão podem alternar com longos períodos em que as funções renais se mantêm clinicamente estáveis (Ross *et al.*, 2006a).

A doença renal pode definir-se como a existência de alterações funcionais e estruturais em um, ou em ambos os rins. É reconhecida pela redução da função renal ou pela presença de lesões micro ou macroscópicas no rim. Estas lesões podem ser detectadas por biópsia renal, visualização directa dos rins, estudos imagiológicos ou por marcadores de função renal, obtidos pelas análises sanguíneas e urinárias (Polzin *et al.*, 2005). A DRC é definida pela presença de lesões renais há pelo menos 3 meses, com ou sem diminuição da TFG, ou por uma redução de mais de 50% na TFG normal, com duração mínima de 3 meses. Este período de tempo, utilizado como critério de referência para o diagnóstico de DRC, é baseado na constatação de que a hipertrofia compensatória renal e a melhoria da função, podem continuar durante no máximo de 3 meses, após uma perda aguda de nefrónios (Polzin *et al.*, 2005).

2.2 Epidemiologia

A frequência relativa das doenças renais nos felídeos domésticos faz com que sejam consideradas comuns nessa população (Francey e Schweighauser, 2008). É uma das causas mais importantes de morbilidade e mortalidade em gatos (King *et al.*, 2007). A frequência de diagnóstico tem aumentado significativamente na última década. O aumento acentuado da prevalência da DRC pode dever-se a uma melhoria no reconhecimento da doença, ou a um verdadeiro aumento da sua incidência na população felina (Ross *et al.*, 2006b). Em 1990, a prevalência de insuficiência renal em gatos de todas as idades reportados para a base de dados médico-veterinários da Universidade de *Purdue*, era de 16 em cada 1000 gatos examinados. No ano 2000, a prevalência da doença aumentava drasticamente. Assim, em gatos de todas as idades aumentou para 96 casos por cada 1000 gatos examinados (Ross *et al.*, 2006a). Estima-se que afecte entre 1.6 a 20% dos gatos nalgum momento, durante o seu tempo de vida. A prevalência da DRC aumenta com a idade e cerca de 31% dos gatos com mais de 15 anos de idade são afectados.

Devido à imprevisibilidade da sua progressão e à variabilidade da apresentação clínica, têm-se desenvolvido poucos estudos que avaliem a sobrevivência a longo termo nestes gatos (Boyd *et al.*, 2008).

A Doença Renal Crónica é uma doença com grande impacto na saúde, e afecta sobretudo a população geriátrica (Ross *et al.*, 2006b). A prevalência da doença não parece ser afectada pelo género, pois os gatos machos ou fêmeas tendem a ser igualmente afectados na maioria dos relatórios de estudos (Elliott & Brown, 2004).

Recentemente, a IRIS submeteu um projecto-piloto para verificar a fiabilidade da reunião de dados a nível mundial, de cães e gatos que se apresentem à consulta com o diagnóstico de DRC. Esta primeira fase do projecto consistiu num inquérito “online” desenvolvido para a Sociedade Internacional de Interesse Renal, a partir do qual os clínicos poderiam submeter os seu casos para uma base de dados. Os dados recolhidos permitiram fazer a classificação da doença de acordo com os logaritmos propostos pela IRIS (anexo 1). A amostra incluiu 921 animais, dos quais 85,7% (N=789) felídeos. A Inglaterra foi o país com a maior contribuição. De acordo com os dados da população felina, a doença ocorreu em 51,3% de machos e 48,7% de fêmeas. Cerca de 91,2% dos gatos suspeitos de DRC estavam esterilizados, e a maioria (88,3%) apresentava uma idade superior a 6 anos. A idade média da população com DRC era de 13 anos. As raças mais frequentemente afectadas eram, por ordem decrescente, os gatos domésticos de pêlo curto, os domésticos de pêlo comprido, Persas, Siameses, Europeus, e os Burmeses, não havendo no entanto diferenças significativas relativamente às restantes raças (International Renal Interest Society [IRIS], 2009).

2.3 Etiologia

As causas de doença renal em gatos são diversas, incluindo rins poliquísticos, urolitíase obstrutiva, linfoma renal, pielonefrite, e amiloidose. Contudo, a descrição histopatológica mais frequente de tecido colhido, quer por biópsia renal, quer por exame *postmortem*, é a nefrite tubulointersticial. As doenças glomerulares são raras, pelo menos aquelas suficientemente graves para desenvolverem síndrome nefrótica (Syme *et al.*, 2006).

Minkus e Horauf (1994) efectuaram um estudo com amostras de biopsias renais, que incluiu 47 gatos com azotémia primária renal (concentração sérica de creatinina > 2.0 mg/dL). Foi observada nefrite tubulointersticial crónica em 70,4% das amostras, glomerulopatias em 14,8%, linfossarcoma maligno em 10,6%, e amiloidose em 2,1%. Infelizmente, o diagnóstico histológico de nefrite tubulointersticial não auxilia a identificação da etiologia subjacente, e representa provavelmente a via final mais comum de progressão da maioria das doenças renais felinas (Ross *et al.*, 2006b).

A doença renal primária é provocada por qualquer factor ou processo que origine lesão renal. As doenças mais implicadas na etiologia da DRC incluem aquelas de natureza inflamatória (por exemplo, glomerulonefrites ou infecção bacterianas), metabólica (por exemplo, nefropatia hipercalcémica), hereditária (por exemplo, nefrite hereditária), hemodinâmica (por exemplo, nefropatia hipertensiva), e neoplásica (por exemplo, linfossarcoma renal) (Brown, 1999). Segundo DiBartola *et al.* (1987) o diagnóstico morfológico mais comum é a nefrite tubulointersticial crónica de causa desconhecida (em 52,7% de 74 gatos analisados). Os outros diagnósticos patológicos incluem linfossarcoma renal (16,2%), amiloidose renal (9,5%), pielonefrite crónica (9,5%), glomerulonefrite crónica (8,1%), doença renal poliquística (2,7%), e nefrite piogranulomatosa secundária a peritonite infecciosa felina (PIF) (1,35%). Poli *et al.* (1995) e Thomas *et al.* (1993) estudaram, respectivamente, o envolvimento renal na imunodeficiência viral felina (FIV), e a associação entre os indicadores de doença renal e a infecção pelo vírus da imunodeficiência felina, embora poucos gatos com DRC sejam FIV positivos. Os resultados dos seus estudos sugerem ser possível que o FIV desempenhe um papel directo na indução das lesões renais observadas em animais afectados. Outros autores defendem a existência de uma nefropatia associada a FIV (White *et al.*, 2006).

Lappin *et al.* (2002) determinou que a administração subcutânea da vacina tripla contra herpesvírus felino 1 (FHV-1), calicivírus, e vírus da panleucopénia, induz a produção de anticorpos contra o tecido renal felino no soro (“antifeline renal tissue antibodies”). Estes vírus são frequentemente obtidos a partir de culturas em células de rim felino (“Crandall-Reese Feline Kidney cells”, “CRFK”), pelo que as vacinas contêm proteínas destas células, e ao serem inoculadas conduzem à formação dos referidos anticorpos. O mesmo não se verificou na inoculação intranasal da vacina. A questão que se levanta é o papel que estes anticorpos podem ter no desenvolvimento da doença renal crónica, por administrações repetidas da vacina.

Todos os factores atrás mencionados tornam evidente que a DRC não é uma entidade singular de doença, mas uma síndrome heterogénea, cuja abordagem requer adaptação ao paciente clínico individual, especialmente aos factores primários de lesão renal e ao estadiamento da doença (editorial, 2006).

Apesar da irreversibilidade das lesões renais associadas à DRC, é importante formular planos de diagnóstico pertinentes, com vista à identificação de um possível agente etiológico. Deve-se procurar sistematicamente encontrar a causa agressora, e definir se ainda está activa. A terapêutica específica, dirigida para a eliminação ou controlo da causa primária, não vai alterar substancialmente as lesões renais já existentes, sendo importante na minimização das lesões subseqüentes. As etiologias que, potencialmente, melhor respondem à terapêutica incluem as pielonefrites bacterianas, a obstrução crónica do fluxo

urinário, a nefrolitíase, o linfoma renal, a nefropatia hipercalcémica, e algumas doenças imunomediadas (Polzin *et al*, 2005). A síndrome de DRC idiopática, ou seja, de etiologia desconhecida, continua a ser a situação mais frequente no panorama das doenças renais (White *et al*, 2006).

2.4 Patogénese

A dificuldade na determinação da causa subjacente à DRC está intimamente associada a três fenómenos, relacionados com a evolução da doença renal progressiva: (1) existe interdependência no funcionamento dos componentes renais; (2) as respostas morfológicas e fisiológicas dos tecidos que envolvem os rins, a diferentes agentes etiológicos, são limitadas; (3) após a maturação dos nefrónios, que ocorre por volta do mês de idade, não há renovação daqueles que já foram irreversivelmente destruídos pela doença. Deste modo, uma lesão inicialmente restringida a uma pequena porção, acabará por afectar, invariavelmente, o rim remanescente. As agressões renais que produzem diminuição da perfusão capilar glomerular, geram atrofia das células epiteliais tubulares, degeneração e necrose. A reacção de reparação tecidular que se sucede consiste na deposição de tecido fibroso não funcional, contribuindo para a diminuição do tamanho dos rins e da função renal. Há medida que o tempo progride, as alterações destrutivas de atrofia, inflamação, fibrose, e mineralização dos nefrónios afectados, impostas pelos mecanismos compensatórios e adaptativos, tornam as manifestações de doença renal muito similares e a sua distinção impraticável (Polzin *et al.*, 2005).

A progressão da DRC baseia-se na deterioração da função renal, e manifesta-se geralmente pela diminuição da TFG. Essa deterioração pode dever-se a lesões renais, ou à sobreposição de factores pré-renais na doença renal crónica. Brown (1999) refere duas teorias propostas para a explicação da progressão da doença. A primeira afirma que a resposta compensatória do rim à diminuição da TFG origina aumentos deficientes da pressão intracapilar glomerular e do tamanho do glomérulo, denominados hipertensão e hipertrofia glomerular, respectivamente. Estes mecanismos inadaptados, provocam hipertensão local e expansão intra-renal disfuncional, contribuindo para a perpetuação intrínseca do ciclo de lesões renais (Hostetter *et al.*, 1981). Uma outra explicação proposta para a patogénese da DRC assenta na perturbação da homeostase, e resulta de algumas das alterações encontradas em animais com falência renal (por exemplo, hipertensão sistémica). Estas teorias sugerem que, após uma agressão inicial muitas vezes desconhecida, a DRC se estabelece e possui uma progressão intrínseca inevitável (Elliott *et al.*, 2003). A diminuição da função renal em gatos parece desenrolar-se segundo um processo gradativo, em detrimento de um mecanismo contínuo e rígido no tempo. Esta progressão variável da DRC nos gatos manifesta-se pela flutuação dos níveis séricos de

creatinina durante o curso da doença após períodos de quiescência clínica, com exacerbação, estabilização, e potencialmente compensação da doença (Elliott *et al.*, 2003; White *et al.*, 2006).

Brown e Brown (1995) estudaram a adaptação individual dos nefrónios à ablação de uma porção de rim, de forma a compreender os mecanismos que regem a deterioração da função renal. Os resultados indicaram aumentos na pressão capilar glomerular, na taxa de filtração glomerular individual do nefrónio, na pressão de filtração efectiva, e no coeficiente de ultrafiltração. Os estudos morfológicos demonstraram dilatação glomerular e expansão da matriz mesangial. Após a remoção parcial do rim desenvolveu-se proteinúria, quantificada pela avaliação do rácio proteína/creatinina urinário. Os resultados obtidos demonstraram que o aumento na taxa de filtração glomerular individual dos nefrónios remanescentes do gato ocorre em associação com hipertensão e hipertrofia glomerular, expansão da matriz mesangial, e proteinúria. Concluíram também, que o aumento da taxa de filtração glomerular individual do nefrónio pode ser atribuído aos aumentos verificados na pressão de filtração, e no coeficiente de ultrafiltração. Estes resultados estão de acordo com a hipótese do nefrónio restante intacto, originalmente proposta por Neal Bricker em 1960. Essa teoria, postula que a população inicial de nefrónios homogénea é substituída por uma população reduzida, e rodeada por estruturas, morfológica e funcionalmente, heterogéneas. Brenner (1985) estudou a adaptação do nefrónio à agressão ou ablação renal, à semelhança de autores mencionados anteriormente. As suas conclusões acerca da adaptação funcional e estrutural do rim foram mote para muitos dos trabalhos que lhe sucederam, e ainda hoje continuam a ser investigadas, sendo uma referência bibliográfica constante. Este autor, afirma que a adaptação funcional tubular não está ligada somente à perda de massa renal, mas, em particular, a outros factores tais como o conteúdo proteico da dieta, que parece ajustar a taxa de filtração glomerular individual do nefrónio. Segundo este estudo efectuado em murganhos, a restrição proteica prevenia as adaptações hemodinâmicas, assim como complicações posteriores. Contudo, embora a proteinúria seja considerada um importante factor prognóstico em humanos e canídeos, nestas espécies as lesões glomerulares são mais comuns que no gato, e conseqüentemente, os achados clínicos de proteinúria moderada a severa, são também mais frequentes (Syme *et al.*, 2006). Em felídeos, alguns estudos demonstraram um aumento na excreção proteica após nefrotomia parcial. No entanto, a medição da excreção proteica apenas tem sido descrita em amostras reduzidas de animais com ocorrência espontânea da doença renal (Syme *et al.*, 2006). Syme *et al.* (2006) postulam que, na maioria dos gatos com doença renal, existe uma correlação marcada entre a sobrevivência e a concentração de proteínas na urina, mesmo que esta seja baixa. Numerosos estudos experimentais, sugerem que as proteínas filtradas pela parede glomerular, possam ter toxicidade renal intrínseca. Permanece ainda por

esclarecer, se a rápida progressão da doença é provocada pela proteinúria, ou se esta é, simplesmente, um marcador de um processo patológico que é intrinsecamente acelerado. Burton e Harris (1996), postulam que a filtração anormal de proteínas através da membrana basal glomerular, coloca-as em contacto com as células mesangiais e tubulares, e que a metabolização dessas proteínas pode sobrecarregar os lisossomas e resultar na dispersão de enzimas citotóxicas no interior da célula. Adicionalmente, o aumento no metabolismo proteico, resulta na produção de amónia, a qual pode mediar mecanismos inflamatórios, pela activação do complemento.

O papel do sistema renina-angiotensina-aldosterona como gerador de mediadores de hipertrofia de nefrónios, hiperfiltração e fibrose renal, tem merecido maior atenção, em particular da angiotensina II que se forma localmente no rim (Benigni & Remuzzi, 2001). Vários estudos demonstram o efeito benéfico dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA's), que pode ser explicado por três mecanismos: (1) limitação da hipertensão sistémica e capilar glomerular, (2) efeito antiproteinúrico, e (3) atraso no desenvolvimento de esclerose glomerular e lesões tubulointersticiais (Locatelli *et al.*, 1997; Brown *et al.*, 2001; Lefebvre *et al.*, 2004; King *et al.*, 2006). Estes inibidores limitam também a abertura forçada de poros não selectivos na barreira glomerular, restituindo a selectividade que a caracteriza (Benigni & Remuzzi, 2001). Na sequência destes dados, procurou-se avaliar o efeito renoprotector dos IECA's, e averiguar uma possível regressão dos acontecimentos até aqui nomeados. Em 2002(a), Remuzzi *et al.*, constataram que, em murganhos, a terapêutica com antagonistas angiotensina II normalizou a proteinúria, eliminou a infiltração celular inflamatória, e melhorou as alterações estruturais do glomérulo e túbulo. O mesmo autor elaborou também estudos em humanos, para verificar se o mesmo acontecia (Remuzzi *et al.*, 2002b). Os dados clínicos sugerem que a remissão das alterações morfológicas renais pode ser alcançada em alguns pacientes. Todavia, devido ao atraso que existe entre o início da terapêutica e a remissão das alterações renais, muitos pacientes progridem ainda para um estadio terminal sem que a função renal estabilize. Por este motivo é necessária uma abordagem multimodal, que se centre na redução ou remoção de todos os factores de risco associados com a progressão da doença, de forma a diminuir o período de tempo necessário até à remissão.

Brown (2008) acrescenta um outro elemento desencadeante do declínio da função renal, o stress oxidante renal, o qual resulta de uma complexa interacção entre factores que favorecem a formação de espécies reactivas do oxigénio (ROS), e que estão presentes na DRC. Esses factores são a angiotensina II, a hipertensão glomerular, a hiperfiltração, o hipermetabolismo tubular, a hipertensão sistémica, a anemia, a hipóxia regional, e a inflamação renal.

Resumidamente, as alterações tubulointersticiais são associadas à redução progressiva da taxa de filtração glomerular. Ainda não foram determinadas quais as alterações que provocam a perda de função. O uso do termo “tubulointersticial” para descrever todas as alterações que ocorrem externamente ao glomérulo e à rede vasos revela os limites do conhecimento nesta área. Embora se assuma que a agressão celular tubular precede a inflamação intersticial e fibrose, não se sabe qual a causa deste facto. A agressão glomerular poderá, alternativamente, ser transmitida directamente para o interstício, pela propagação dos mediadores inflamatórios através dos capilares peritubulares, ou por destruição dos mesmos. São necessários mais estudos que permitam alcançar meios que impeçam a agressão celular tubular, a inflamação e a fibrose. Os estudos a realizar devem permitir quer a clarificação dos mecanismos que originam a perda de nefrónios, quer a elaboração de melhores planos terapêuticos que atrasem a progressão da doença (Meyer, 2003).

2.5 Estadiamento

A IRIS propôs, em 2006, um sistema de classificação para a doença renal, que a categoriza por fases consoante os parâmetros definidos. Este trabalho foi desenvolvido por especialistas em nefrologia veterinária. O objectivo deste sistema é facilitar a aplicação das orientações clínicas, consoante a evolução e o maneio de cada uma das fases da DRC. Os pacientes são colocados num estadio específico de acordo com a função renal, a qual é avaliada pela concentração sérica de creatinina. Após esta etapa, a classificação em sub-estadios é completada pelos valores de pressão arterial sistémica, e pela presença ou ausência de proteinúria. Estes dois factores têm importância comprovada na progressão da doença em várias espécies, incluindo em felídeos (Polzin *et al.*, 2005). No entanto, o impacto da terapêutica dirigida para a diminuição da proteinúria e da pressão arterial sistémica, no prognóstico a longo prazo, permanece incerto (Roudebush *et al.*, 2009).

Idealmente, a avaliação da função renal deveria ser obtida pela medição da TFG, conforme referido anteriormente. Devido às restrições económicas e técnicas, a TFG é usualmente estimada pelos valores da concentração da creatinina sérica ou plasmática. No entanto, as limitações de especificidade e sensibilidade da concentração sérica de creatinina como estimativa da TFG, podem conduzir a uma classificação inadequada (Polzin *et al.*, 2005). Uma vez que o valor da creatinina é um factor chave da classificação, quer seja determinado no soro quer no plasma, a sua medição deve ser feita com o paciente em jejum e hidratado. É também imperativa a exclusão de qualquer outra causa possível para a elevação da concentração de creatinina (falência renal aguda, azotémia pré-renal e pós-renal) (Elliott & Watson, 2009). A determinação da azotémia pré-renal, geralmente por desidratação ou isquémia renal, ou pós-renal, maioritariamente por obstrução ureteral,

uretral, ou ruptura de uma porção do tracto urinário, é feita com base numa avaliação cuidada da história clínica, do exame físico, e de outros dados clínicos ou imagiológicos. A azotémia é considerada renal, após exclusão de causas pré e pós-renais não identificáveis, e na presença de uma densidade urinária específica inferior a 1040 (Polzin *et al.*, 2005). Após o estabelecimento da origem da azotémia, é também essencial que a concentração de creatinina esteja estável, de preferência durante vários dias ou semanas, pois o estadiamento será inexacto durante o agravamento da azotémia. A DRC é geralmente acompanhada por sinais clínicos de longa duração. Quando estes sinais estão presentes em animais com doença grave, com valores instáveis de concentração de creatinina sérica, pode assumir-se que esse animal esteja a padecer de uma crise urémica aguda. Nestes casos, a estabilização do paciente deve ser feita antes de proceder ao seu estadiamento. Outra situação a considerar é a ausência de história clínica compatível com DRC na presença de azotémia renal. Estes pacientes podem estabilizar após o tratamento, e manter anormalidades persistentes da função renal. A sua classificação deve ser feita assim que a concentração de creatinina estabilize, por um período superior a 2-4 semanas (Elliott & Watson, 2009). Um outro factor a ter em conta, é a diminuição da massa muscular que ocorre na DRC avançada, e que resulta numa diminuição substancial dos valores de creatinina relativamente ao verdadeiro valor da TFG (Polzin *et al.*, 2005).

Como resultado final de todos estes dados, surgiu a necessidade de sub-estadiar a DRC com base nos valores de pressão arterial sistémica e de proteinúria. A classificação da doença é feita com base num algoritmo (anexo 1), especificamente elaborado para gatos ou cães. Esta distinção resulta do conhecimento aprofundado que se tem vindo obter acerca da evolução da DRC, nas diferentes espécies. A longo prazo, pretende-se alcançar uma aplicação consistente e difundida deste sistema, facilitando a colheita e interpretação dos dados clínicos, a identificação da etiologia, o retardamento da progressão e o maneio da DRC.

2.5.1 Sub-estadiamento da DRC

2.5.1.1 Proteinúria

O objectivo deste parâmetro visa a identificação de proteinúria de origem renal, após exclusão de outras potenciais causas pré e pós-renais. Idealmente, deve ser feita a medição do rácio Pur/Cur em todos os casos, desde que não haja evidência de inflamação ou hemorragia do tracto urinário, e que a determinação das proteínas plasmáticas tenha eliminado a ocorrência de disproteinémias. A proteinúria renal pode ser de origem glomerular ou tubular. Os pacientes são classificados como proteinúricos (P), não proteinúricos (NP), ou proteinúricos no limite (adaptação do termo original em inglês, “borderline”, sendo referenciado pelo acrónimo BP) (Elliott & Watson, 2009). Em 2005, Lees

et al. elaboraram o documento do Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária, a partir do qual foi concebido o logaritmo apresentado pela IRIS para a classificação da proteinúria. Nesse documento de consenso, os autores afirmam que proteinúria pode ser de origem fisiológica/funcional ou patológica. No primeiro caso, trata-se de uma situação temporária, com remissão natural, e de baixa magnitude. É também designada proteinúria benigna. Alguns exemplos de condições que podem provocar proteinúria fisiológica incluem exercício intensivo, convulsões, pirexia, exposição extrema ao calor ou frio e o stress. Quando a proteinúria se revela persistente, trata-se de uma situação patológica (Lees *et al.*, 2005) Pode ser causada por distúrbios urinários ou extra-urinários. Estes últimos envolvem por vezes a produção de proteínas de baixo peso molecular que são filtradas pelo glomérulo e subsequentemente ultrapassam a capacidade de reabsorção do túbulo proximal. Um exemplo disto é a produção de imunoglobulinas de cadeia leve, as proteínas “Bence-Jones”, por células neoplásicas, e a libertação de hemoglobina de glóbulos vermelhos danificados que excede a capacidade de ligação à haptoglobulina. A proteinúria urinária patológica pode ter origem renal ou extra-renal. Este último caso está frequentemente associado à inflamação ou hemorragia do tracto urinário inferior. As alterações do sedimento urinário podem reflectir a causa subjacente (por exemplo, urolitíase, neoplasia, trauma, ou cistite bacteriana). Por outro lado, a proteinúria renal é maioritariamente causada por lesões glomerulares, podendo no entanto ter origem tubular (Grauer, 2007). A distinção entre estas duas nem sempre é exequível pelos métodos convencionais, a não ser que se verifique um aumento suficiente na magnitude da proteinúria para excluir a origem tubular, e classificá-la como patológica glomerular renal ($Pur/Cur \geq 2.0$) (Lees *et al.*, 2005). A glomerulonefrite e a amiloidose alteram a permeabilidade selectiva dos capilares glomerulares e resultam frequentemente em proteinúria superior a 50 mg/Kg/24h e Pur/Cur maior que 3.0. Na tabela 1 encontram-se resumidos os diferentes tipos de proteinúria, de acordo com a origem (fisiológica/patológica) e a localização.

Tabela 1 - Classificação da proteinúria segundo a origem e localização (Adaptado de Grauer, 2007).

TIPO DE PROTEINÚRIA	EXEMPLOS	DIAGNÓSTICO
<u>FISIOLÓGICA/ BENIGNA</u>	Alterações no nível de exercício Actividade epileptiforme Febre Exposição a temperaturas extremas Stress	Pur/Cur normalmente <0.5 História compatível Intermitente/transitório
<u>PROTEINÚRIA PATOLÓGICA</u>		Pur/Cur variável
Não urinária	Insuficiência cardíaca congestiva Hemoglobinúria/ mioglobinúria Disproteïnemia/ disproteïnúria Inflamação do tracto urinário/ hemorragia	História/ exame físico/ ecocardiograma Urina permanece vermelha após centrifugação Electroforese de urina/ soro Exame físico/ imagiologia/ sedimento urinário
Urinária, extra-renal	Inflamação do tracto urinário inferior	Pur/Cur não está indicado História/ exame físico Sedimento urinário Imagiologia
Urinária, renal	Inflamação do parênquima renal Proteinúria tubular Proteinúria glomerular	Pur/Cur variável Descrição do sedimento urinário Pur/Cur normalmente 0.5-1.0 Pode estar associada a glucosúria normoglicémica e perda urinária excessiva de electrólitos Pur/Cur persistente ≥ 1.0 Sedimento urinário inactivo com excepção de possíveis depósitos de hialina

A persistência de proteinúria associada a um sedimento urinário normal, ou acompanhada pela formação de depósitos de hialina, é fortemente sugestiva de doença glomerular (Grauer, 2007). A avaliação da permanência da proteinúria requer testes repetidos em 3 ou mais ocasiões, num período mínimo de 2 semanas. A fundamentação exclusiva nos testes de “dipstick”, também conhecidos por tiras de urina, não é recomendada, pois têm uma baixa especificidade, e conseqüentemente uma grande frequência de falsos-positivos. Nos animais com proteinúria suspeita ou confirmada, devem realizar-se análises de Pur/Cur para auxiliar as decisões clínicas e monitorizar a evolução, nomeadamente a resposta ao tratamento nos casos em que a intervenção terapêutica está indicada. Os pacientes com proteinúria no limite persistente (Pur/Cur entre 0.2 e 0.4), devem ser reavaliados num prazo de 2 meses, e reclassificados apropriadamente. A proteinúria tende a diminuir com a progressão da doença, pelo que nos estadios mais avançados torna-se menos frequente.

2.5.1.2 Pressão sanguínea

A medição da pressão sanguínea é um elemento importante para o sistema de classificação, pois os rins são susceptíveis às lesões provocados por hipertensão. Também o olho, o cérebro e o coração, podem sofrer agressões resultantes de hipertensão persistente, estando por esse motivo os protocolos de tratamento efectivo de longo prazo recomendados. Na maioria dos casos de hipertensão felina, a causa subjacente não é imediatamente identificada. Os métodos terapêuticos são direccionados para a diminuição do volume de fluido extra-celular ou para a vasodilatação, de forma a contrariar o estado hipertensivo (Elliott *et al.*, 2001). O tipo de equipamento usado para a medição da pressão sanguínea, o protocolo, e as condições em que as medições são efectuadas, afectam indubitavelmente os valores obtidos e a sua reprodutibilidade entre sessões. De acordo com os valores de pressão sanguínea sistólica (mm Hg) o risco de lesão multi-orgânica devido à hipertensão é classificado como mínimo (<150), reduzido (<160), moderado (<180) e elevado (≥ 180) (Elliott & Watson, 2009). A obtenção de três medições com valores persistentes nos patamares de risco moderado a elevado (entre 160 a 190 mmHg), com intervalos de pelo menos 2 semanas, sugere que a intervenção terapêutica seja necessária, mesmo na ausência aparente de lesão nos órgãos alvo. Num estudo apresentado pela IRIS, apenas 17% dos gatos realizaram medições da pressão sanguínea, e destes 47,8% eram hipertensivos no limite ou hipertensivos, de acordo com a classificação proposta (IRIS, 2009).

2.6 Sistema de classificação da DRC

O esquema proposto pela IRIS permite o estadiamento da DRC do gato, com base nos valores da concentração de creatinina sérica, obtidos em jejum, e posteriormente conjugado com os valores de proteinúria e de pressão sanguínea, de acordo com os dados da tabela 2. Os algoritmos desenvolvidos pela IRIS de abordagem ao paciente felino serão apresentados no anexo 1.

Tabela 2 - Estádios da Doença Renal Crónica Felina (Adaptado de Polzin *et al.*, 2005).

ESTADIO 1 (NÃO AZOTÉMICO)	ESTADIO 2 (AZOTÉMIA RENAL LIGEIRA)
Marcadores de doença renal presentes	Marcadores de doença renal presentes
Creatinina <1.6 mg/dL	Creatinina 1.6-2.8 mg/dL
Proteinúria: Classificar (P/NP/PL) ^a	Proteinúria: Classificar (P/NP/PL) ^a
Hipertensão:Classificar (Hc/Hnc/NH/HL/HND) ^b	Hipertensão:Classificar (Hc/Hnc/NH/HL/HND) ^b
ESTADIO 3 (AZOTÉMIA RENAL MODERADA)	ESTADIO 4 (AZOTÉMIA RENAL SEVERA)
Marcadores de doença renal presentes	Marcadores de doença renal presentes
Creatinina 2.9-5.0 mg/dL	Creatinina >5.0 mg/dL
Proteinúria: Classificar (P/NP/PL) ^a	Proteinúria: Classificar (P/NP/PL) ^a
Hipertensão:Classificar Hc/Hnc/NH/HL/HND) ^b	Hipertensão:Classificar (Hc/Hnc/NH/HL/HND) ^b

^a P, proteinúria; NP, não proteinúria; PL, proteinúria no limite;

^b Hc, hipertensão com complicações; Hnc, hipertensão sem complicações; NH, sem hipertensão; HL, hipertensão no limite; HND, hipertensão não determinada.

Os marcadores sanguíneos de doença renal incluem, a elevação da concentração da ureia e da creatinina sérica, a hiperfosfatémia, a hipercalémia/hipocalémia, a acidose metabólica e a hipoalbuminémia. Na urianálise, consideram-se como marcadores a incapacidade em concentrar a urina, a proteinúria, a cilindrúria, a hematuria renal, a alteração do pH urinário, a glicosúria e a cistinúria. Também nos exames imagiológicos podem ser identificadas alterações renais de tamanho, forma, localização, densidade e de número, as quais funcionam como marcadores imagiológicos de doença renal (Polzin *et al.*, 2005).

Já em 1999, Brown postulava a existência de 3 fases de progressão, que viriam a dar lugar ao sistema de 4 estadios no ano 2001, propostos pela IRIS, e aos sub-estadios em 2006 (IRIS, 2006).

Segundo essa classificação (figura 2), o estadio I de DRC é considerado uma fase inicial, na qual o tecido renal é agredido por uma doença primária, e em que os processos compensatórios mascaram a agressão e minimizam os sinais clínicos e laboratoriais de doença (creatinina sérica <1,6 mg/dL). Embora neste estadio de insuficiência renal a azotémia esteja ausente, os animais começam por perder a capacidade de concentrar a urina no final desta fase, manifestando-se os sinais de poliúria (PU) e polidipsia (PD). A confirmação do diagnóstico é feita através de exames complementares, tais como urianálise, imagiologia renal, biópsia, e/ou medição da taxa de filtração glomerular. Contudo, a inexistência de sinais clínicos nos pacientes deste estadio faz com que estes exames específicos não sejam realizados, e a doença permaneça irreconhecível durante meses ou mesmo anos. De facto, é raro detectar animais nesta fase tão precoce. Apenas o uso rotineiro de painéis bioquímicos e urinanálises em pacientes com prevalência elevada de DRC, como em gatos com mais de 10 anos, aumentaria a probabilidade de encontrar animais neste estadio. Se tal fosse possível, o objectivo principal dos exames complementares de diagnóstico seria a identificação da causa primária de doença renal, e das manifestações associadas à doença. Presume-se também que, nesta fase, a progressão renal inerente e os factores pré-renais estejam ausentes, e que estas causas de decréscimo sequencial da TFG não sejam o ponto fulcral no manejo destes pacientes. A abordagem terapêutica varia ao longo dos estadios e, nesta fase, deverá dirigir-se especificamente para o controlo ou erradicação de uma doença primária renal, quando identificada. É também recomendado o recurso a terapêutica sintomática, com base nos dados clínicos e laboratoriais, elaborada individualmente para cada animal.

No estadio II ocorre falência renal inicial, com azotémia ligeira (creatinina sérica 1,6-2,8 mg/dL). As mal adaptações podem conduzir a hiperparatiroidismo e hipocalémia. Admite-se que estejam em curso tanto uma doença primária renal, como os mecanismos inerentes de progressão. À semelhança do estadio I, a terapêutica deve ser etiológica, quando a causa subjacente é reconhecida, e sintomática. Para além disso, deve ser mantida após a resolução ou cura efectiva de uma doença primária, pois a progressão da DRC continua pelos mecanismos inerentes. Embora as alterações clínicas e laboratoriais desta fase, frequentemente, se resumam aos sinais de PU/PD, deve proceder-se a avaliações rotineiras para que os distúrbios minerais, electrolíticos, e metabólicos possam ser identificados e abordados convenientemente.

No estadio III, desenvolve-se a falência renal urémica com azotémia moderada a severa (creatinina sérica 2,9-5,0 mg/dL). Os sinais sistémicos decorrentes da perda da função renal

são atribuíveis às toxinas urémicas, e incluem dor óssea, gastrite urémica, anemia, acidose metabólica, entre outros. Com frequência, a presença de uma doença renal primária é indistinguível nesta fase da DRC, mesmo através de biópsia renal. Tal como se referiu anteriormente, mesmo com a remissão da causa, a progressão da doença é inevitável, e uma terapêutica dirigida para a modificação dos factores de progressão pode ser benéfica para estes pacientes.

Por fim, no estadio IV, a falência renal é terminal, com um risco aumentado de sinais clínicos sistémicos e crise urémica (creatinina sérica >5,0 mg/dL). Esta fase também é denominada falência renal crónica. O meio de diagnóstico e a terapêutica processam-se à semelhança do estadio III, acrescentando-se a necessidade de se instituir uma terapêutica preventiva ou melhoradora dos sinais de falência renal. Os factores pré-renais, como o vômito intermitente e a anorexia, produzem um curso errático característico de ciclos recorrentes de melhoria e decadência da condição clínica (Brown, 1999; Polzin *et al.*, 2005; IRIS, 2006).

O sub-estadiamento deve ser feito com base na perda urinária de proteína e na pressão sanguínea sistémica, pois são factores de prognóstico importantes. Para serem classificados como proteinúricos, é necessário excluir hemorragias, inflamações, ou ambas como causa da proteinúria. É também fundamental a medição do rácio Pur/Cur. Os pacientes proteinúricos (P) possuem um Pur/Cur maior que 0,4; nos não proteinúricos (NP) o Pur/Cur é inferior a 0,2; com um Pur/Cur entre 0,2 e 0,4, os pacientes são classificados como proteinúricos no limite (PL) (Elliott & Watson, 2009). Estes últimos devem ser reavaliados a cada 2 meses, para rectificação da classificação. A proteinúria pode alterar-se pelo decurso da doença ou por resposta à terapêutica (Polzin *et al.*, 2005).

A IRIS propõe valores para a classificação da hipertensão felina, que auxiliam no subestadiamento de acordo com este parâmetro (figura 3). Assim, um paciente será hipertenso sem complicações extra renais (Hnc), quando a pressão sanguínea sistólica for superior a 160 mm Hg e não exista evidência de complicações extra-renais por hipertensão. Por outro lado, será considerado hipertenso com complicações extra-renais (Hc), quando a pressão sanguínea sistólica for superior a 150 mm Hg e exista evidência de complicações extra-renais por hipertensão. Um animal hipertenso no limite (HL) possui uma pressão sanguínea sistólica entre 150 mm Hg e 180 mm Hg, sem complicações extra-renais secundárias à hipertensão. Por fim, com valores inferiores a 150 mm Hg são considerados não hipertensos (NH). Nas situações em que não se efectue a determinação do valor de pressão sanguínea, atribui-se a classificação de hipertensão não determinada (HND).

O projecto-piloto da IRIS também reuniu dados acerca da distribuição dos pacientes nos diferentes estadios da classificação. Assim, verificou-se que 70,5% se encontravam no estadio I ou II da doença (IRIS, 2009).

Embora os valores específicos de categorização, utilizados para o estadiamento dos pacientes com DRC, sejam inerentemente arbitrários, este método é útil para o estabelecimento do prognóstico e abordagem terapêutica desses pacientes.

Figura 2 – Estadiamento da DRC (Adaptado de <http://www.iris-kidney.com>).

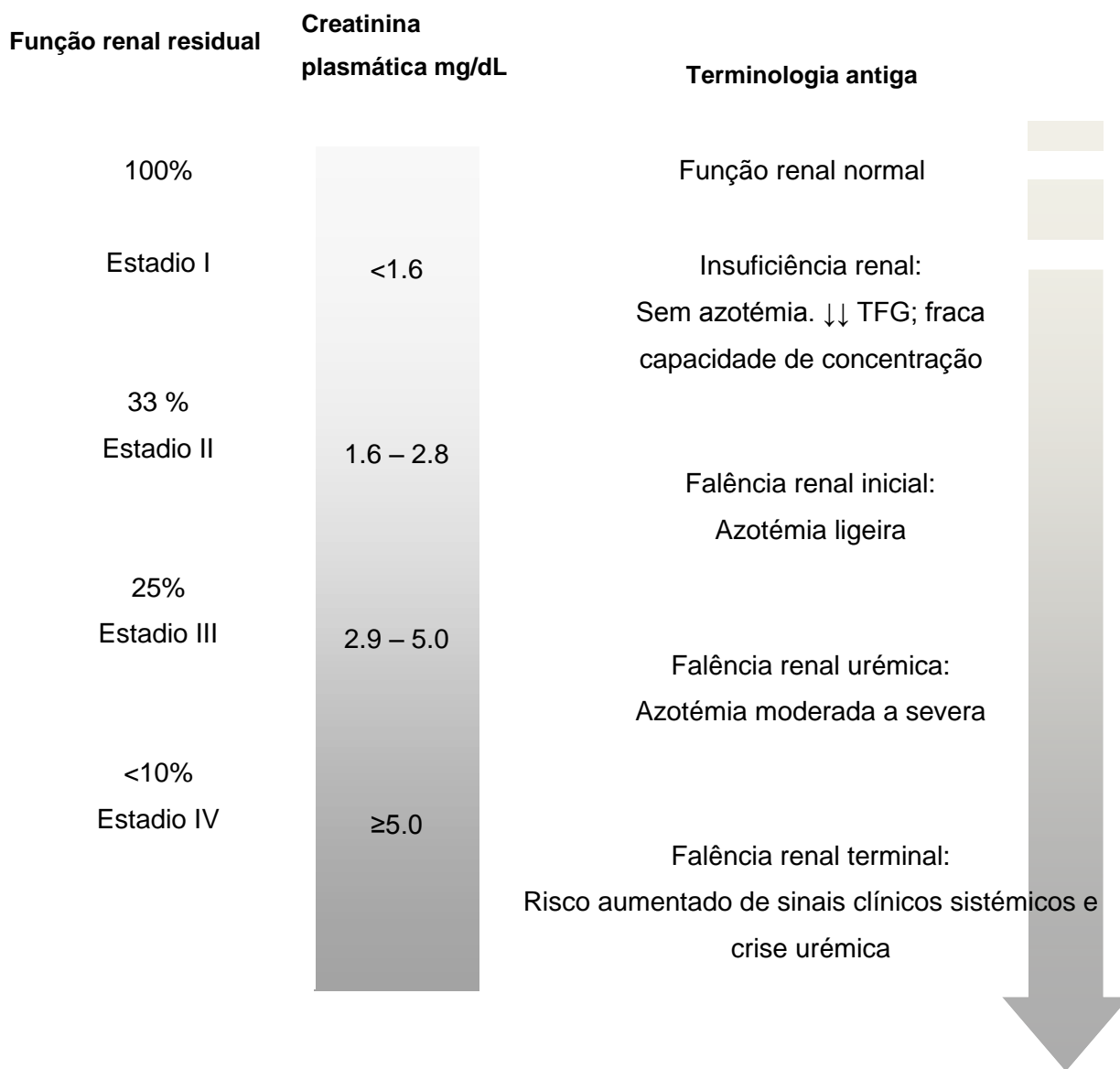
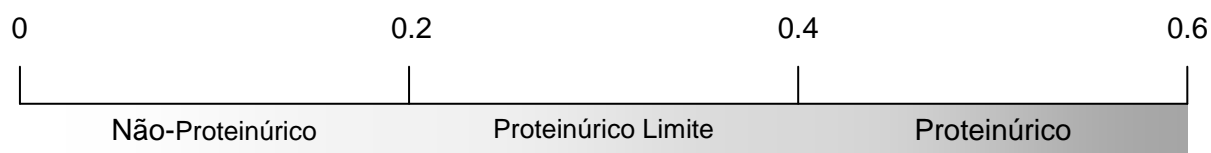
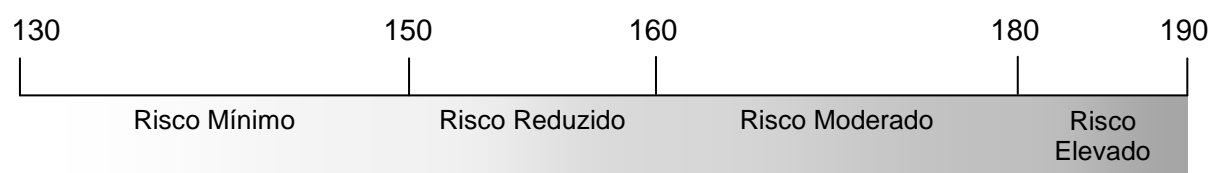


Figura 3 – Sub-estadiamento da DRC (Adaptado de <http://www.iris-kidney.com>).

Rácio Proteína urinária/creatinina (Pur/Cur)



Risco de lesão multi-orgânica devido a hipertensão (pressão sanguínea sistólica em mmHg)



3 Diagnóstico de Doença Renal Crônica

A Doença Renal é frequentemente identificada em pacientes examinados por motivo de doença ou pela idade avançada (Elliott & Watson, 2009). A maioria dos dados da história clínica e do exame físico são inespecíficos, embora sugestivos de uma doença do foro renal, e o diagnóstico depende de testes laboratoriais e de outros procedimentos. Além disso, a habilidade dos donos para a detecção de alterações subtis de comportamento do seu animal varia, pelo que o recurso ao auxílio médico ocorre quando a severidade da disfunção renal se encontra em diferentes estadios. Em muitas ocasiões, isto só ocorre quando o animal sofre uma descompensação aguda da sua condição, embora se trate de um processo com uma história crónica compatível com doença renal. Na elaboração da história progressa é importante extrair esta informação acerca da cronicidade do processo, para que se possa fazer uma boa distinção entre os casos de falência renal aguda e aqueles que se tratam de uma descompensação aguda da DRC. Esta diferenciação pressupõe, antes de mais, a confirmação de que se trata de uma doença renal. Uma vez que os achados históricos e físicos no caso da falência renal não são específicos, a confirmação do diagnóstico deve ser feita pelos exames laboratoriais que revelem a acumulação de produtos nitrogenados na circulação (azotémia), devido à incapacidade do rim em eliminá-los. A azotémia é uma característica comum à falência renal aguda e crónica. Assim, um animal com DRC pode desenvolver uma situação aguda de agravamento do seu estado, como resultado de uma doença renal descompensada. Quando um paciente surge gravemente doente e azotémico, é necessário assegurar se se trata de um problema primário, associado a uma doença renal intrínseca, e se esta é aguda ou grave. A azotémia pode também ser pré-renal, devido a uma má perfusão renal, ou pós-renal. Este último caso pode ser normalmente reconhecido pela obtenção de uma boa história progressa e exame físico detalhado. Para distinguir a

azotémia pré-renal de uma falência renal intrínseca, é necessária a realização de análises laboratoriais, que requerem amostras de urina obtidas antes da administração de fluidos. Não existem parâmetros bioquímicos que possam ser usados para fazer essa distinção. Após a identificação da azotémia como sendo de origem renal, procura-se perceber se é provocada por uma falência aguda ou por DRC descompensada com apresentação aguda. A importância desta distinção, no início do manejo de uma crise urémica, reside no facto do prognóstico na DRC em estadios avançados ser reservado, excepto se for identificado um factor etiológico importante da descompensação aguda, e abordado com uma terapêutica agressiva. O teste de diagnóstico indicado para o diagnóstico e estabelecimento de um prognóstico é a biópsia renal que é, no entanto, um procedimento invasivo com riscos associados. Este exame permitiria fazer a diferenciação entre uma doença renal aguda e uma doença renal crónica descompensada, e poderia identificar a etiologia subjacente (Elliott e Brown, 2004).

3.1 História pregressa/anamnese

Os achados clássicos sugestivos de doença renal crónica são aqueles que advêm de uma boa história pregressa, incluindo a identificação da raça, idade e sexo. Segundo White *et al.* (2006) os achados históricos, físicos e bioquímicos, resultantes de falência renal são bem reconhecidos e incluem PD, PU, perda de peso progressiva (PP), inapetência, vômito, desidratação, azotémia, anemia não regenerativa, acidose metabólica, concentração urinária inapropriada e hiperfosfatémia. A poliúria, que acompanha a polidipsia, passa muitas vezes despercebida nos gatos (Elliott e Brown, 2004).

Para além destas, estão também descritas alterações da pelagem, letargia, intolerância ao exercício, diminuição da sociabilidade ou outra alteração comportamental. Mais informações relevantes incluem viagens recentes para regiões endémicas de doenças infecciosas renais, terapêuticas prévias ou actuais com fármacos que alterem a função renal, e o desenvolvimento agudo de cegueira (Elliott & Watson, 2009).

O projecto epidemiológico levado a cabo pela IRIS revelou que os sinais clínicos mais comuns em animais suspeitos de DRC são a PU/PD (mais prevalente), a PP, a inapetência, o vômito e a letargia. Concluindo, os dados considerados fundamentais, para a realização de uma boa anamnese, incluem o registo do consumo de água diário (PD - mais de 100 ml/Kg/dia), as alterações do peso corporal, as características da ingestão de comida e a descrição do vômito. Quando ocorre uma descompensação aguda, a apresentação clínica mais frequente inclui anorexia e astenia, ambas graves.

3.2 Sinais clínicos/exame físico

No exame físico devem ser verificados sempre que possível a temperatura, o estado de hidratação, o peso corporal, a condição corporal, a coloração das mucosas, a palpação renal, a condição da pelagem, o exame oral, a palpação rectal, o exame do fundo do olho (observação do fundo), a palpação da tiróide e a avaliação da pressão sanguínea (Elliott & Watson, 2009). Ao exame físico pode observar-se mucosas pálidas, redução da elasticidade da pele (desidratação), e alterações na pelagem.

No exame da cavidade oral pode constatar-se a presença de gengivite, periodontite, úlceras orais, estomatite, halitose e/ou hálito azotémico. A palpação renal pode revelar alterações, com rins pequenos, firmes, irregulares ou aumentados. Também a palpação rectal pode estar alterada. Os valores da pressão sanguínea arterial estão, com frequência, elevados. Adicionalmente podem observar-se alterações oculares consistentes com hipertensão, evidências de osteodistrofia (por exemplo, dor óssea, fracturas de origem desconhecida), e a presença de edema. Nem todos estes achados estarão necessariamente presentes num indivíduo com doença renal (Elliott & Watson, 2009).

Elliott e Barber (1998) citam Squires (1996), referindo que é geralmente aceite que ocorra a perda de dois terços de tecido renal funcional, antes de se detectar qualquer defeito na capacidade de concentração da urina. Além disso, antes de existirem evidências bioquímicas de falência renal, já se terão perdido três quartos de massa renal, e os sinais clínicos podem não ser claros, mesmo numa fase tardia do processo patológico. Os factores que contribuem para a progressiva deterioração da função renal podem ser detectados assim que surjam alterações bioquímicas, e ainda antes dos sinais clínicos serem evidentes. Elliott e Barber (1998) procuraram comparar os dados clínicos encontrados em gatos com azotémia diagnosticada na ausência de sinais clínicos, com outros que apresentavam sinais clínicos da síndrome urémico, e ainda com aqueles que se encontravam num estadio terminal da doença. Neste sentido, constataram que nos gatos urémicos, a PD e PP eram os dois sinais mais comuns na apresentação clínica, enquanto nos que se encontravam num estadio terminal a anorexia era prevalente. O vômito ocorreu em menos de um terço dos casos, à semelhança dos resultados do estudo desenvolvido por DiBartola *et al.* (1987), confirmando que o vômito é menos comum em gatos do que em cães com DRC. Tal facto tem sido atribuído à frequência reduzida da ulceração gástrica nesta espécie. Em muitos dos gatos urémicos, os dados do exame físico eram inespecíficos, sendo os mais comuns a diminuição da condição corporal, e a doença periodontal. Os animais dos estadios terminais apresentavam peso reduzido, desidratação e mucosas pálidas. Rins palpáveis e pequenos foram considerados um achado incomum, e eram detectados em cerca de um terço dos animais de fases terminais. Apenas um dos 80 casos avaliados apresentou cegueira súbita como sintoma inicial na apresentação clínica, e no seguimento foi detectado somente mais

um caso de descolamento da retina, que conduziu a cegueira súbita. DiBartola *et al.* (1987) já havia referido a ocorrência de lesões da retina em 5,9% dos casos. Os autores Elliott e Barber (1998) consideraram que, de acordo com os resultados obtidos nos seus estudos, a cegueira não é uma complicação particularmente comum da falência renal em gatos. No entanto, em 2001, Elliott *et al.* observaram que em 30% dos casos, a cegueira súbita foi o estímulo iatrotópico, um valor inferior aos recolhidos em estudos anteriores. Ainda no mesmo estudo, 60% dos gatos examinados tinham alterações oculares evidentes, consistentes com hipertensão. Neste trabalho, 70% dos gatos apresentavam elevação da creatinina sérica juntamente com urina diluída (densidade urinária inferior a 1.035), pelo que se considerou a existência de disfunção renal, na maioria dos casos. Podem também ocorrer, raramente, posturas anormais, como a ventroflexão do pescoço e a adopção de uma posição plantígrada. Estes sinais clínicos manifestam-se ocasionalmente, numa minoria de gatos hipocalémicos (Elliott & Brown, 2004). Nalgumas situações, os donos podem relatar uma história compatível com sinais do tracto urinário inferior, tais como a ocorrência de disúria, hematúria e polaquiúria, anteriores ou em concorrência com sinais de DRC, podendo colocar-se a hipótese de uma doença do tracto urinário inferior se ter estendido até ao rim (Elliott & Brown, 2004).

3.3 Diagnóstico Laboratorial

A avaliação de um paciente requer a conjugação dum exame físico e anamnese, com os meios auxiliares de diagnóstico. Como já se referiu, o diagnóstico de DRC requer a realização de análises laboratoriais para confirmação da presença de doença renal. Para além disso, a gravidade da doença é classificada de acordo com o estado da função renal, a qual é obtida pela medição de parâmetros que nos indicam também as possíveis complicações e riscos de progressão da doença. Os parâmetros analíticos que devem ser colhidos sistematicamente incluem um painel bioquímico completo, o perfil hematológico e urianálise.

3.3.1 Avaliação bioquímica

3.3.1.1 Marcadores plasmáticos da TFG

Recomenda-se a quantificação da TFG como método de monitorização da presença de doença renal em animais com sintomatologia compatível e sem azotémia, ou com aumentos ligeiros da concentração de creatinina plasmática, entre outras situações (Heine, 2008). A determinação da TFG é considerada o método de medição mais preciso disponível para a avaliação da função renal, tanto em medicina humana como em animais de companhia. Essa estimação consiste na medição da depuração de um marcador plasmático, que é uma

substância livremente filtrada no glomérulo sem reabsorção ou excreção tubular significativa. A “clearance” renal de uma substância é o volume de plasma que é completamente depurado dessa substância pelos rins por unidade de tempo. Uma vez que não existe um volume isolado de plasma que seja completamente depurado de uma substância, trata-se dum conceito um pouco abstracto. A diminuição da TFG precede o aumento anormal que ocorre nos valores de ureia e creatinina sérica. A substância marcadora ideal seria uma substância não absorvida nem segregada pelos túbulos renais. Adicionalmente, não deveria ser metabolizada nem produzida pelos rins (Elliott & Brown, 2004).

O teste “gold standard” da medição da TFG baseia-se na “clearance” urinária da inulina. Este teste envolve a infusão de uma solução contendo inulina, por via endovenosa, de modo a alcançar-se uma concentração estável desta substância no plasma. De seguida, é efectuada a colheita de urina a tempos definidos para que se meça a taxa de aparecimento da inulina na urina, no preciso momento em que a sua concentração plasmática estabilizou. Este método tem sido usado desde sempre como método de referência. No entanto, razões de carácter económico, de logística e a falta de tempo minoram a sua utilização na prática clínica corrente. A determinação da TFG baseada neste conceito de “clearance” consiste na medição da excreção urinária de uma substância marcadora X cuja quantidade filtrada é igual à quantidade excretada. Deste modo,

$$\text{“Clearance”} \times [X]_{\text{plasma}} = \text{Fluxo urinário} \times [X]_{\text{urina}}$$

Tendo em conta que a “Clearance” nesta condição é igual à TFG,

$$\text{TFG} = [X]_{\text{u}} \times \text{fluxo urinário} / [X]_{\text{p}}$$

Existem outros marcadores que têm vindo a ser estudados como métodos alternativos a médio/longo prazo, nomeadamente o iohexol, o PAH (p-aminohipurato) e o $^{99\text{m}}\text{Tc-DPTA}$ (Barthez *et al.*, 2001, Elliott e Brown, 2004). A principal vantagem da creatinina é que pode ser determinada directamente na clínica. Por outro lado, a vantagem do iohexol é o seu tempo de excreção que é inferior ao da creatinina (1/3 do tempo), sendo considerado o teste mais rápido e preciso da função renal, mesmo nas situações em que o grau de desidratação não é conhecido. Estes dois métodos podem ser considerados complementares (Heine, 2008).

3.3.1.2 Creatinina

Existem substâncias cuja taxa de produção pelo organismo é relativamente estável, e a sua taxa de excreção depende primariamente da TFG, pelo que a medição da sua concentração plasmática reflectirá o estado da TFG. À medida que a TFG diminui, a concentração plasmática da substância aumenta. A creatinina é um produto resultante do metabolismo muscular, e a sua taxa de produção depende da massa muscular do animal. Trata-se de

uma molécula polar com 113 g/mol de peso, que é livremente filtrada. Além disso a sua secreção e reabsorção pelo epitélio tubular é mínima (Elliott & Brown, 2004). Os valores de creatinina sérica são pouco influenciados por factores pré-renais, para além da filtração glomerular, sendo geralmente considerada um dos melhores marcadores da função renal, em detrimento da ureia.

A formação de ureia pelo organismo varia muito com a ingestão de proteína através da dieta. Adicionalmente, a ureia participa no mecanismo de concentração de urina, que tem lugar no rim. Além disso, ao ser sintetizada no fígado, a sua concentração plasmática diminui em animais com doenças hepáticas graves. Os factores atrás enunciados afectam a concentração sérica de ureia e tornam-na num parâmetro pouco preciso para apurar a TFG (Elliott & Brown, 2004).

Embora seja um bom marcador da função renal, a concentração plasmática de creatinina é uma ferramenta de diagnóstico imprecisa quanto à gravidade da disfunção renal, pois detecta-a apenas quando cerca de 75% de tecido renal funcional já está danificado. Apesar de tudo, num animal com uma massa muscular estável, a medição deste parâmetro fornece informações úteis acerca da alteração da função renal ao longo do tempo. O enquadramento dos valores de creatinina sérica nos intervalos definidos pelo sistema de estadiamento permite situar a doença numa fase de evolução (Elliott & Brown, 2004). Os gatos possuem valores mais elevados de concentração plasmática de creatinina, em comparação com os cães. Os valores limite e os intervalos de referência variam de laboratório para laboratório e no próprio animal, e isso deve ser tido em conta quando se analisam os resultados. Está recomendada a repetição de análises em situações dúbias, antes de se avançar com meios auxiliares de diagnóstico mais invasivos e dispendiosos.

3.3.1.3 Fósforo

Os iões de fósforo são livremente filtrados no glomérulo e reabsorvidos por um processo de co-transporte de sódio ao nível do túbulo contornado proximal. Não existe nenhum mecanismo de secreção que permita ao organismo aumentar a excreção de fósforo. Isto significa que, quando a TFG diminui, o único mecanismo que permite aos nefrónios funcionais excretarem o excesso deste ião consiste na redução da sua reabsorção, a qual é regulada pela hormona da paratiróide (PTH), resultando em hiperparatiróidismo. O aumento da concentração plasmática de fósforo será contínuo, caso não se altere a quantidade que é providenciada pela dieta.

Na generalidade, em animais com DRC não se observam alterações significativas na concentração sérica deste ião, até que a concentração plasmática de creatinina se encontre acima dos valores laboratoriais de referência. Esta situação pode variar caso ocorram

alterações no conteúdo fosfórico da dieta e o aumento compensatório da concentração plasmática da PTH (Elliott & Brown, 2004).

3.3.1.4 Cálcio

A medição da concentração plasmática do cálcio total deve ser incluída nas análises bioquímicas de rotina, principalmente em pacientes que apresentem sinais de PU/PD. Quando se faz a sua determinação, avaliam-se três formas da sua apresentação no organismo, (1) os íons livres hidratados, também designado cálcio ionizado correspondente a 50%; (2) o cálcio ligado a proteínas transportadoras, predominantemente a albumina, cerca de 40%; (3) os complexos de cálcio e de pequenos aniões, na maioria lactato, citrato, bicarbonato, fosfato, complexos de cálcio, que equivalem a 10% do cálcio total. Embora os valores da sua concentração plasmática, em doentes com DRC, estejam habitualmente dentro dos limites de referência, a distribuição do cálcio entre estas 3 formas pode alterar-se dramaticamente. Nas alterações do equilíbrio ácido-base, a ligação do cálcio à albumina é alterada, diminuindo nos estados acidóticos. Consequentemente, ocorre o aumento das 2 restantes formas de apresentação do cálcio (Elliott & Brown, 2004).

Barber e Elliott (1998) avaliaram a homeostase do cálcio em 80 gatos com DRC, diagnosticados entre 1992 e 1995. De acordo com o seu estudo, 21% dos gatos apresentavam hipercalcémia marginal e detectou-se hipocalcémia em 8%, tendo como base a determinação do cálcio plasmático total. Em contraste com o cálcio total, 6% dos gatos apresentavam concentrações de cálcio ionizado elevadas em comparação com 26% que detinham valores baixos de cálcio ionizado.. A hipocalcémia na DRC pode ser atribuída a duas causas principais: (1) a acumulação de fósforo associada à redução da TFG leva à formação de complexos de cálcio no plasma, reduzindo a concentração do cálcio ionizado; e (2) a absorção plasmática de cálcio está diminuída, primeiramente devido à redução da concentração plasmática de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

3.3.1.5 Potássio

Os íons de potássio desempenham um papel fundamental no funcionamento das membranas plasmáticas, pois intervêm no seu processo de excitação. A gestão renal do potássio envolve a reabsorção da carga filtrada no túbulo proximal, e a regulação precisa da sua excreção através do túbulo contornado distal, por um mecanismo sensível à aldosterona. Na DRC, os nefrónios que permanecem funcionais adaptam-se, procurando aumentar o número de receptores de aldosterona, de forma a assegurar a secreção de potássio e a preservação da sua homeostase. Com a progressão da doença renal e aumento da taxa de fluído tubular, a perda de potássio pela urina pode ser excessiva,

resultando em hipocalémia. Adicionalmente, na DRC a excreção de potássio através do cólon está também aumentada. A interpretação da concentração plasmática de potássio num paciente com DRC requer cautela, pois a flutuação dos seus valores também ocorre como resultado do movimento dos iões de potássio através dos fluidos intra e extracelulares (Elliott & Brown, 2004) Segundo Elliott e Barber (1998) a hipocalémia foi um achado evidente em gatos com DRC no estado urémico ou compensado (20%). Dow *et al.* (1987) sugerem que a depleção crónica de potássio do organismo pode ter uma prevalência maior do que tem sido estimado em gatos com DRC, e que a hipocalémia pode ser um factor importante na perpetuação ou exacerbação do declínio da função renal nesta população de gatos.

3.3.1.6 Bicarbonato e Dióxido de carbono total

A capacidade de determinar a concentração plasmática, ou sanguínea total, do ião bicarbonato ou de dióxido de carbono total é útil para a avaliação dos pacientes azotémicos. A acidose metabólica ocorre com gravidade nestes animais, em particular nas descompensações agudas de uma DRC estabilizada. A utilização de uma medição rotineira destes parâmetros de ácido-base deverá facilitar o diagnóstico dos distúrbios metabólicos e melhorar a eficácia da terapêutica (Elliott & Brown, 2004).

Alguns pontos importantes devem ser lembrados aquando da avaliação do “status” ácido base de um animal. Neles incluem-se, um período pós prandial de 6-8 horas para evitar a tendência de alcalinização que acompanha uma ingestão recente, a obtenção de uma amostra a partir do sangue venoso jugular de circulação livre obtida num animal calmo, e finalmente, as amostras deveriam ser analisadas imediatamente após a colheita, a fim de se evitarem perdas de CO₂.

3.3.1.7 Colesterol

Sabe-se que a elevação do colesterol plasmático é um factor de risco para várias doenças cardiovasculares e renais em humanos (Elliott & Brown, 2004). Nestes, as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) transportam uma proporção significativa de colesterol no plasma. Acredita-se que estas partículas, especialmente quando oxidadas, desempenhem um papel importante na patogénese da aterosclerose e da agressão glomerular, conduzindo ao que vulgarmente se designa como “mau colesterol”. Tanto os canídeos como os felídeos possuem proporcionalmente quantidades inferiores LDL-colesterol no seu plasma e parecem ser menos susceptíveis às lesões renais e vasculares mediadas por estas partículas. No entanto, a sua medição não deve ser descurada (Elliott & Brown, 2004). Num estudo levado a cabo por Elliott e Barber (1998) a hipercolesterolemia foi um achado comum

em gatos de fase urémica ou de estadio terminal. É actualmente reconhecido que os distúrbios do metabolismo lipídico acompanham a DRC em humanos e em cães, mesmo sem evidência de proteinúria (Elliott & Barber, 1998).

3.3.1.8 Outros parâmetros analíticos

Deve ser providenciado um perfil bioquímico completo, que deve integrar os exames mínimos requeridos para a avaliação de animais suspeitos de doença renal. Alguns dos parâmetros que poderão introduzir informações úteis incluem as concentrações de albumina, globulina, glucose, sódio, cloro, ALT, FAS, e T₄ total (Elliott & Brown, 2004). Esta selecção não exclui qualquer outro exame que se considere indispensável para o estabelecimento de um bom diagnóstico, de acordo com o caso.

Num estudo epidemiológico da IRIS reuniram-se os resultados obtidos na medição da concentração plasmática de bicarbonato, potássio, fósforo e creatinina em felídeos com DRC, tendo sido posteriormente distribuídos pelos 4 estadios da doença (tabela 3).

Tabela 3 - Estudo sobre a concentração plasmática média de parâmetros bioquímicos (com desvio interquartil), em gatos suspeitos de DRC divididos de acordo com o estadio da doença (Adaptado de “IRIS Epidemiological Project”).

	ESTADIO 1	ESTADIO 2	ESTADIO 3	ESTADIO 4
Bicarbonato plasmático (mEq/L)	19.0 (16.8-20.5)	19.0 (17.3-21.0)	22.0 (17.3-24.0)	18.0 (15.0-20.0)
Potássio plasmático (mmol/L)	4.08 (3.8-4.4)	4.13 (3.8-4.5)	4.22 (3.7-4.6)	4.26 (3.7-5.0)
Fósforo plasmático (mg/dL)	4.83 (4.02-5.88)	4.64 (3.72-5.88)	6.07 (4.64-8.67)	10.87 (7.12-17.03)
Creatinina plasmática (mg/dL)	1.21 (1.0-1.41)	2.06 (1.82-2.38)	3.47 (3.13-3.94)	8.52 (6.10-13.60)

3.3.2 Avaliação hematológica

O rim é o local de produção da hormona eritropoetina, a qual é segregada em resposta à baixa capacidade de transporte de oxigénio pelo sangue. Esta hormona actua ao nível da medula óssea e estimula a libertação de eritrócitos na circulação sanguínea, amplificando a capacidade sanguínea de transporte de oxigénio. Uma das complicações mais frequentes da doença renal crónica é a anemia não regenerativa (normocítica/ normocrómica),

provocada por uma produção deficiente de eritropoetina. Contudo, muitos casos de doença renal podem apresentar outros motivos para a redução da massa eritrocitária, tal como uma perda crónica de sangue ou ulceração gástrica, frequente na gastrite urémica. Deste modo, a detecção de anemia num animal azotémico não deve ser atribuída de imediato à deficiência de eritropoetina, pois esta poderá não ser o motivo exclusivo ou mesmo primário dessa condição (Elliott & Brown, 2004). No estudo realizado por DiBartola *et al.* (1987) em 74 gatos com DRC, a anemia não regenerativa esteve presente em 41.1% dos gatos em estudo.

3.3.3 Urianálise

A incapacidade de produzir urina concentrada é um dos primeiros sinais de DRC. Tal facto resulta da diminuição do número de nefrónios, e da hipertrofia e hiperfiltração que afecta os restantes. Estes fenómenos reduzem a eficácia da formação dum gradiente medular concentrado, assim como a possibilidade da água se equilibrar através desse gradiente. Por conseguinte, a maioria dos casos de falência renal demonstram a presença de sinais de PU primária, com PD secundária (Elliott & Brown, 2004).

3.3.3.1 Densidade urinária

A determinação da densidade urinária específica (DUE) avalia a função renal, estimando se a água está a ser excretada ou conservada, de acordo com as necessidades. Permite obter a relação entre o peso de um dado volume de urina e o peso de um volume idêntico de água destilada. Seria mais rigoroso determinar-se o valor da osmolaridade urinária, contudo a densidade urinária é mais fácil de se obter na prática e os seus valores são suficientemente fidedignos para a maioria dos fins clínicos. É recomendada a utilização dum refractómetro para a sua medição. Alguns testes urinários de tira “dipstick” fornecem uma estimativa da concentração urinária, mas a sua utilização não é fidedigna em canídeos e felídeos (Heine, 2008). A medição da capacidade de concentração urinária é mais informativa quando obtida a partir da primeira amostra recolhida na manhã, pois é geralmente a mais concentrada do dia. Num animal desidratado a colheita de urina deve ser feita, se possível, antes da administração de fluidoterapia pois dar-nos-á uma ideia mais real da capacidade de concentração urinária do animal (Elliott & Brown, 2004). A determinação da densidade urinária específica ajuda na detecção de poliúria, pois está inversamente relacionada com o volume urinário de 24 horas. Fornece ainda informação adicional acerca da perda urinária de proteína, de bilurrubina e de glucose, assim como do estado de hidratação do paciente. Os valores de densidade urinária variam muito entre animais saudáveis, de 1.001 a mais de 1.085 em gatos, embora o mais frequente em indivíduos bem hidratados sejam valores

próximos de 1.035 a 1.060. É importante notar que qualquer valor da DUE pode ser considerado “normal” num paciente, dependendo de certos factores, como o seu estado de hidratação, e presença ou ausência de azotémia.

Uma urina concentrada apresenta valores > 1.035 no gato. A excreção de urina com tal valor de densidade denota a ocorrência de processos de reabsorção activa nos túbulos renais. A produção de urina muito concentrada ($DUE > 1.050$) sugere a redução da perfusão sanguínea renal, compatível com hipovolémia, hemoconcentração e insuficiência cardíaca, e geralmente não coincide com o diagnóstico de falência renal. No entanto, nalguns gatos com falência renal os valores de DUE são superiores a 1.040 ou 1.045, e por isso pacientes com valores dessa ordem, apresentando azotémia e/ou desidratação, devem ser considerados suspeitos de falência renal.

Quando se obtém um valor de DUE < 1.008 significa que o rim está a produzir uma urina diluída (hipostenúria). A excreção de urina com uma diluição superior à do filtrado glomerular requer que o rim desempenhe um trabalho metabólico para produzir um fluido hipotónico no túbulo distal, e esta situação é incompatível com DRC. Contudo, pode estar presente uma doença renal com uma perda superior a $2/3$ de nefrónios normais funcionais. Outras etiologias possíveis para uma $DUE < 1.008$ incluem polidipsia primária, diabetes insipidus central e outras condições que provoquem insensibilidade tubular à vasopressina (ADH). A sensibilidade tubular à ADH está por vezes diminuída na pielonefrite, piómetra, excesso de glucocorticóides, hipercalcémia, hipocalémia, hiponatrémia, insuficiência hepática, e eritrocitose. Uma reabsorção deficiente de solutos também resulta em urina diluída. De entre as situações que interferem com a reabsorção de solutos refere-se a administração de agentes diuréticos, deficiência em glucocorticóides (Doença de Addison), glucosúria normoglicémica (Síndrome de Fanconi, glucosúria renal) e glucosúria hiperglicémica (diabetes mellitus, administração de solutos contendo glucose).

Urina inapropriadamente diluída conjuga $DUE < 1.035$ com desidratação e/ou azotémia. A conjugação destes dados é indicativa de DRC. Alternativamente pode-se considerar uma deficiência parcial de produção, libertação ou actividade da ADH, ou mesmo a administração de diuréticos, glucosúria, lavagem medular renal (tradução livre de “renal medullary washout”), pielonefrites, insuficiência hepática, e alterações electrolíticas (hipocalémia ou hiponatrémia, hipercalcémia).

Uma urina com DUE entre 1.008 a 1.012 é considerada isostenúrica. Embora possa verificar-se em animais saudáveis, deve ser considerada a presença de falência renal quando coexiste com desidratação e/ou azotémia. Caso a isostenúria persista em colheitas subsequentes, deve presumir-se a existência dum defeito de concentração e investigar as causas (Lefebvre, 2009).

3.3.3.2 Sedimento urinário

O exame microscópico do sedimento urinário deve fazer parte sistemática da avaliação de uma amostra de urina. Uma das observações mais comuns do sedimento urinário em gatos com DRC é a evidência de infecção bacteriana. Estes pacientes raramente demonstram sinais de doença do tracto urinário inferior (polaquiúria e disúria). A constatação da presença de bactérias baciliformes e de um número moderado de células inflamatórias conduz ao diagnóstico de infecção bacteriana do tracto urinário, o qual deve ser confirmado pelo exame de cultura urinária (Elliott & Brown, 2004). Segundo os dados do projecto epidemiológico da IRIS, 15.9% dos gatos suspeitos de insuficiência renal possuíam um sedimento urinário anormal, e nos restantes 84.1% o sedimento era normal ou apresentava depósitos de hialina.

3.3.3.3 Urocultura

Este exame não é de importância vital na abordagem clássica ao doente com DRC, e a sua realização deve ser considerada em conjugação com os dados da história, do exame físico e da urianálise (sedimento urinário). O método de eleição para a recolha de amostras destinadas a análise laboratorial é a cistocentese, que pode ser realizada durante o exame ecográfico. Normalmente, a composição da urina é intrinsecamente inibidora do crescimento bacteriano. As alterações que ocorrem na sua composição, na presença de DRC, aumentam a susceptibilidade dos animais que sofrem desta doença às infecções urinárias. Do seu diagnóstico pode depender a sobrevivência do animal, caso o controlo do processo infeccioso seja acompanhado da interrupção/adiamento da progressão da DRC (Heine, 2008).

Mayer *et al.* (2006) realizaram um estudo acerca da prevalência das infecções do tracto urinário em gatos com hipertiroidismo, diabetes mellitus e DRC. Constataram que em 77 gatos com DRC, 17 (22%) apresentavam infecção do tracto urinário. Muitos destes gatos não possuem quaisquer sinais de doença do tracto urinário inferior ou alteração nos seus parâmetros analíticos indicativos de infecção, e por isso recomenda-se a realização de uroculturas em gatos suspeitos de sofrerem estas doenças. DiBartola *et al.* (1987) detectaram, na urocultura de 24 gatos com DRC, a existência de infecção mono-microbiana do tracto urinário, em 16.7% dos casos. O organismo isolado em todos os casos foi *Escherichia coli*. Em 16.7%, foi isolado um pequeno número de organismos (sobretudo *E. coli*, *Proteus sp.* e *Enterobacter*). Nos restantes 66.7% a cultura bacteriológica urinária não revelou crescimento bacteriano.

3.3.4 Testes semi-quantitativos da excreção proteica urinária

O exame urinário consiste também na detecção de proteinúria por métodos de separação semi-quantitativos, tais como os testes colorimétricos convencionais de tira, ou testes “dipstick”, mais comum, e os testes turbidimétricos de ácido sulfossalicílico (ASS), mais raros (Grauer, 2007).

3.3.4.1 Teste “dipstick”

O teste de tira é acessível e fácil de usar. Este método baseia-se numa reacção colorimétrica que resulta da ligação do grupo amina das proteínas ao indicador incorporado no papel de filtro. A alteração da cor é graduada por comparação a uma escala estandardizada, embora seja um processo subjectivo. O teste “dipstick” mede primariamente a albumina, pois esta proteína possui uma maior quantidade de grupos amina livres em comparação com as globulinas ou as proteínas “Bence-Jones”. Contudo, a sensibilidade e especificidade para a albumina são relativamente baixas (Grauer, 2001). A sensibilidade deste teste para a albuminúria na urina felina é de cerca de 60%, e a especificidade ronda os 31% (Grauer, 2007).

Os falsos negativos (baixa sensibilidade) podem ocorrer na presença de proteinúria “Bence-Jones”, de reduzidas concentrações de albumina na urina, de urina ácida ou diluída. Este teste tem uma sensibilidade de aproximadamente 30 a 1000 mg/dL (Grauer, 2007).

Os falsos positivos (baixa especificidade) podem ocorrer em situações de alcalinização da urina ou concentração elevada, sedimento urinário activo (piúria, hematúria, ou bacteriúria), ou contacto prolongado entre a tira e a urina ao ponto do reagente de citrato incorporado no papel de filtro ser lixiviado. Os falsos positivos são mais frequentes no gato. Os resultados falsos positivos podem ser reduzidos pela exclusão das análises de urinas alcalinas ou com piúria, hematúria ou bacteriúria (Grauer, 2007). No estudo epidemiológico levado a cabo pela IRIS, 71.4% dos gatos suspeitos detinham +1 ou menos ao teste de medição da proteína urinária “dipstick”.

3.3.4.2 Teste do Ácido Sulfossalicílico

O teste do ácido sulfossalicílico (ASS) executa-se misturando quantidades iguais do sobrenadante urinário e de ácido sulfossalicílico a 5% num tubo de teste de vidro, graduando-se então a turvação resultante da precipitação de proteínas numa escala de 0 a +4. Para além da albumina, este teste também detecta proteínas “Bence-Jones”. Neste teste os falsos positivos ocorrem se a urina contiver agentes de contraste radiográficos, penicilina, cefalosporinas, sulfisoxazole, ou o anti-séptico timol. O conteúdo proteico pode também ser sobrestimado neste teste, caso seja analisada urina turva não centrifugada. Os falsos

negativos são menos comuns do que nos testes de tira, devido ao aumento da sensibilidade deste teste (>5 mg/dL).

Este teste é também utilizado por muitos laboratórios para confirmação de resultados positivos ao teste de tira. Uma vez que a gradação da alteração da cor nos testes de tira e a turvação nos testes de ASS são subjectivos, os resultados diferem entre indivíduos e laboratórios.

A detecção de proteinúria pelos métodos semi-quantitativos tem sido historicamente interpretada à luz da DUE e do sedimento urinário, o que nem sempre resulta em interpretações correctas (Grauer, 2007). De acordo com Grauer (2001), pode-se negligenciar a detecção de uma proteinúria significativa numa urina diluída e volumosa. De modo oposto, um resultado de traço ou 1+ pode ser normal numa urina concentrada. Assim, a título de exemplo, uma proteinúria de 2+ numa urina com uma DUE de 1.010 sugere uma perda proteica muito maior em 24 horas, do que uma proteinúria de 2+ com uma DUE de 1.040. A proteinúria deve ser também avaliada consoante as alterações encontradas no sedimento urinário, em particular naquelas compatíveis com hemorragia ou inflamação. De acordo com Grauer (2001) se o teste “dipstick” ou de ASS sugerirem valores significativos de proteinúria em conjunto com os resultados da DUE e com sedimento urinário normal, deve ser quantificada a excreção de proteína na urina (Pur/Cur), especialmente na presença da suspeita de proteinúria renal. A quantificação da proteinúria renal é importante tanto na avaliação da gravidade das lesões renais, como na previsão da resposta ao tratamento ou da progressão da doença.

3.3.4.3 Rácio proteína/creatinina urinário

O teste padrão para a avaliação da perda proteica urinária consiste na colheita de urina de 24 horas, para medição rigorosa do seu volume e concentração proteica, e cálculo da excreção proteica urinária (em mg de proteína na urina/ Kg de peso). Esta técnica é apenas efectuada num contexto de investigação, devido às restrições que se encontram na obtenção de urina de 24 horas na prática clínica. O método alternativo e utilizado por rotina na clínica é a determinação do Pur/Cur a partir de uma amostra urina, de preferência a primeira do dia, pois providencia um volume de urina superior. O seu significado está sumarizado na tabela 4 (Elliott & Brown, 2004). Este método deve ser sempre precedido duma urianálise completa, uma vez que a presença de hematuria ou piúria podem indicar uma proteinúria significativa não-glomerular. Se existir evidência de inflamação ou hemorragia, a determinação da proteína deve ser repetida após uma terapêutica bem sucedida da doença inflamatória. O Pur/Cur não pode ser utilizado para diferenciar proteinúria glomerular da proteinúria associada a inflamação ou hemorragia do tracto urinário inferior. A constatação duma proteinúria persistente e sedimento urinário normal

(podem observar-se moldados de hialina) é a alteração clinicopatológica associada à glomerulonefrite. O rácio Pur/Cur é utilizado para quantificar a magnitude da perda proteica urinária. O diagnóstico definitivo das nefropatias por perda proteica é feito por histopatologia cortical renal (Grauer, 2001).

Tabela 4 - Significado do Pur/Cur (Adaptado de Elliott e Brown, 2004).

PUR/CUR	SIGNIFICADO
<0.5	Normal
≥ 0.5 - <1.0	Pode ser normal mas suspeito de doença ligeira
≥ 1.0 - <5.0	Perda proteica ligeira
≥ 5.0 - <13.0	Perda proteica ligeira a moderada Lesões glomerulares podem originar rácios nestes valores
≥13.0	Perda proteica severa – comum na proteinúria glomerular (animais com amiloidose tendem a apresentar os rácios mais elevados)

3.3.5 Detecção de microalbuminúria

A microalbuminúria (MA) é definida como a concentração de albumina na urina que é superior ao limite normal, mas inferior ao limite de detecção utilizado em exames médicos convencionais de medição da proteinúria pelo teste “dipstick” (por exemplo, ≤30 mg/dL). Uma concentração de albumina urinária superior a 30 mg/dL é referida como excesso de albuminúria e por vezes pode ser detectada pelo recurso ao rácio Pur/Cur. O limite inferior da MA tem sido definido com maior dificuldade pois requer que a sua concentração seja superior àquela tida como “normal” e que seja fidedignamente aceitável. O seu limite em canídeos e felídeos foi definido como superior a 1 mg/dL.

As indicações para a utilização de testes de MA incluem: (1) resultados equívocos ou conflituosos obtidos pelos testes convencionais; (2) resultados negativos obtidos pelos testes convencionais em animais geriátricos e aparentemente saudáveis, e quando se requer um exame mais sensível; (3) resultados negativos em animais jovens aparentemente saudáveis, com um risco familiar de desenvolver doenças proteinúricas renais, e quando se requer um exame mais sensível; (4) resultados negativos em animais com doença crónica associada a doença proteinúrica renal, e quando se requer um exame mais sensível; (5) resultados anteriores de testes de MA positivos, e quando se requer uma monitorização da persistência ou progressão da MA (Grauer, 2007). Este parâmetro tem merecido maior atenção desde que surgiu um método laboratorial semi-quantitativo para a sua

determinação. Assim sendo, existe um intervalo de excreção urinária de albumina que, embora seja indetectável pela urianálise convencional “dipstick”, pode ser utilizado como marcador de hipertensão capilar glomerular, glomerulopatias membranosas, disfunções do túbulo proximal, ou uma combinação de todas estas (Heine, 2008).

A preocupação recentemente desenvolvida em torno da medição da proteinúria advém de inúmeros estudos levados a cabo no contexto da medicina humana. Lees *et al.* (2005) referem que deve ser prestada maior atenção à detecção, avaliação, monitorização, e tratamento de animais proteinúricos. Vários estudos referem que a proteinúria persistente está associada a uma maior frequência de morbilidade e mortalidade ligada a doença renais. Além disso, o risco de desenvolvimento destes efeitos adversos aumenta à medida que também aumenta a magnitude da proteinúria. Estudos recentes indicam ainda que, em cães e gatos com proteinúria marcada tratados com IECA's, ocorre um efeito “renoprotector” (efeitos que atrasam ou adiam os efeitos adversos), e a diminuição na magnitude da proteinúria durante o tratamento (Burton & Harris, 1996; Locatelli *et al.*, 1997; Finco *et al.*, 1999; Lefebvre e Toutain, 2004; Syme *et al.*, 2006).

3.3.6 Biópsia renal

O teste diagnóstico definitivo para determinar o processo patológico em curso consiste na realização duma histopatologia renal (Elliott & Brown, 2004). Um diagnóstico histológico preciso e exacto é também fundamental para o estabelecimento de um plano terapêutico adequado. Por outro lado, uma avaliação rigorosa da resposta à terapêutica requer um conhecimento conciso quer do tipo, quer da severidade da doença a ser tratada (Vaden *et al.*, 2005). A obtenção da amostra “in vivo”, biópsia renal, pode ser efectuada cirurgicamente por via laparoscópica, ou por via percutânea ecoguiada. O auxílio da ultrasonografia como guia permite a recolha de amostras de lesões focais, e o avanço desta técnica deverá aumentar a sua aplicação em pacientes com DRC (Elliott & Brown, 2004). O acesso percutâneo pode ser feito pela técnica da palpação ou cega, por laparoscopia, pela técnica de “Keyhole”, ou ecoguiada. Por outro lado, no contexto cirúrgico é feita uma biópsia em cunha. Segundo Nylon *et al.* (2002) a biópsia renal em gatos é normalmente feita por imobilização manual do rim, aproximando-o da superfície da pele do abdómen ventral. Desta maneira, executa-se uma biópsia lateral do córtex renal sem a orientação ecográfica. A biópsia ecoguiada apresenta maior dificuldade de realização em gatos, devido ao tamanho relativamente pequeno dos seus rins e mobilidade. O pólo caudal do rim esquerdo é o local de eleição para a recolha da amostra quando se suspeita de doença renal difusa. Na maioria dos casos, são retirados 2 a 3 espécimes para assegurar uma amostra adequada. O córtex dos pólos cranial e caudal de ambos os rins pode também ser analisado através do abdómen ventral. Deve ser evitada a região hilar pela sua proximidade à pélvis e vasos de

maior dimensão. O plano de biópsia não deve ser medial para evitar a punção acidental da aorta ou da veia cava renal. A inserção da agulha na superfície do pólo caudal permitirá incluir na amostra tecido cortical e glomerular.

A biópsia renal só está indicada quando existe a probabilidade dos resultados alterarem o manejo do paciente, pelo estabelecimento dum diagnóstico histológico exacto, ou pelo seu valor prognóstico. A doença glomerular (nefropatia com perda de proteína) e a falência renal aguda são exemplos de doenças nas quais o manejo do paciente é mais alterado pelo diagnóstico histopatológico. Em estadios mais avançados da doença glomerular, com níveis de proteinúria significativos, este exame poderá não ser benéfico. A falência renal aguda é uma das doenças na qual a execução deste procedimento poder-se-á revelar mais vantajosa, mesmo quando é persistente ou se tenha deteriorado apesar da apropriada abordagem médica. Por outro lado, na DRC a biópsia renal não parece alterar o prognóstico, terapêutica ou o resultado, sobretudo nos estadios mais avançados da doença (Vaden *et al.*, 2005). A decisão quanto à realização deste exame passa por uma análise risco - benefício. Enquanto nas situações de renomegália, falência renal aguda e falência renal crónica com significativa proteinúria os benefícios parecem sobrepor-se aos riscos, na DRC isso nem sempre se verifica. Não é por isso recomendada como exame de rotina. A realização de biópsia renal está contra-indicada em animais com coagulopatias severas não corrigidas e lesões cavitárias (Elliott & Brown, 2004).

3.4 Imagiologia Renal

O recurso a técnicas imagiológicas pode ser útil para a confirmação do diagnóstico clínico de DRC. As técnicas mais utilizadas são a radiografia e a ecografia, estando também descrito o recurso à Tomografia Axial Computorizada (TAC) ou imagiologia por Ressonância Magnética Nuclear (RMN). A escolha do método adequado irá depender da disponibilidade económica do dono, dos sinais clínicos, e do diagnóstico presumido.

3.4.1 Radiografia

O exame radiográfico fornece informação sobre a anatomia externa do rim. Além disso, é possível avaliar qualquer opacidade anormal próxima ao rim, tal como ar ou mineral, que possa sugerir um mecanismo patofisiológico para os sinais clínicos apresentados. A projecção lateral direita permite uma separação longitudinal maior das imagens radiográficas do rim esquerdo e direito. Quando o paciente está emaciado, e em caso de presença de fluido peritoneal ou retroperitoneal, este exame não fornece informação morfológica adequada (Feeney & Johnston, 2002).

Uma descrição acerca da localização, forma e tamanho dos rins encontra-se no capítulo da Anatomia. Neste exame podem visualizar-se rins pequenos e irregulares, com mineralização do tecido mole, e desmineralização do esqueleto, em particular da cabeça (“mandíbula de borracha”), mas também evidente noutros locais. Estes achados são indicativos de hiperparatiroidismo renal secundário, uma característica da síndrome urémica da DRC. O tamanho normal do rim do gato pode ser estimado na radiografia, devendo corresponder entre 2.4 a 3.0 vezes o comprimento do corpo da segunda vértebra lombar (L2). O diagnóstico imagiológico pode revelar ou sugerir uma possível causa subjacente tratável de DRC. Tal não acontece para a síndrome de DRC idiopática em estudo (Feeney & Johnston, 2002). Num trabalho (DiBartola *et al.*, 1987) foram realizadas radiografias abdominais em 41 gatos com DRC. Em 41.5% dos casos os rins estavam diminuídos, estavam aumentados em 31.7%, e normais em 24.4% dos gatos. Num dos gatos o tamanho aumentado do rim era presumivelmente secundário à ausência do rim contralateral. Outros achados radiográficos incluíam osteoporose generalizada (9.8%), nefrocalcinose (7.3%), ausência de detalhe abdominal e massa muscular deficiente (7.3%), e por fim cálculos ureterais radiopacos (2,4%).

3.4.1.1 Urografia de excreção

A urografia de excreção é útil para a definição de estruturas anatómicas e para a avaliação qualitativa da função renal. Esta técnica permite distinguir e avaliar doenças focais, multifocais ou difusas. Este exame deve ser realizado em animais hidratados, com ou sem azotémia. A dose de contraste será superior consoante o grau de progressão da doença. Após a realização deste exame pode ocorrer uma diminuição temporária da função renal. O contraste geralmente utilizado contém iodo, administrado em “bolus” endovenosos. Contudo, se existir história prévia de reacções sistémicas, como choque, ou se o paciente estiver medicamente comprometido, pode recorrer-se a contrastes alternativos, como o iopamidol e o iohexol, ou considerar-se um procedimento alternativo. A dose de contraste é de 400 mg iodo/Kg, administrado através de um cateter pré-colocado numa veia cefálica ou jugular. O catéter deve ser mantido por um período mínimo de 15 a 20 minutos após a administração, uma vez que providencia uma via rápida de acesso, caso se verifique uma reacção hipotensiva ao meio de contraste (Feeney & Johnston, 2002). De seguida devem ser obtidas imagens radiográficas 5 a 20 segundos após administração do contraste (fase de nefrograma vascular), e 5, 20 e 40 minutos depois (fase de pielograma excretório), com um feixe de projecção ventrodorsal e latero-lateral (Seyrek & Kramer, 2008). As fases referidas, de nefrograma e pielográfica, são as fases de interpretação do urograma (Feeney & Johnston, 2002).

3.4.2 Ecografia

O exame ecográfico está aconselhado em qualquer doença renal ou que envolva o tracto urinário. A técnica de ecografia aplicada ao diagnóstico de DRC irá revelar uma alteração difusa do parênquima renal. Em humanos, estas alterações difusas estão divididas naquelas que causam um aumento da ecogenicidade com aumento da definição cortico-medular, e naquelas que resultam numa diminuição da definição entre o córtex e a medula. A diminuição da ecogenicidade da cortical é mais difícil de detectar e presumivelmente resulta de edema associado a doenças agudas. Contudo, já se verificou também um aumento na ecogenicidade no edema em doenças renais agudas de humanos, possivelmente pelo aumento das relações entre os tecidos. Os rins podem ainda parecer normais em qualquer uma destas doenças (Nyland *et al.*, 2002). Em felídeos observa-se hiperecogenicidade cortical com preservação da definição cortico-medular na nefrite glomerular e intersticial, no linfossarcoma renal, no carcinoma metastático das células escamosas, e na peritonite infecciosa felina. Em gatos normais esta alteração pode verificar-se devido à presença de vacúolos lipídicos no epitélio do túbulo contornado proximal do córtex renal. Assim sendo, um aumento relativo da ecogenicidade renal pode ser normal ou anormal no gato. O aumento da ecogenicidade cortical deve ser julgado subjectivamente e por comparação com a ecogenicidade do fígado e do baço (Nyland *et al.*, 2002). Nos felinos, o córtex renal é com frequência hiperecogénico ao fígado e isoecogénico ao baço (Seyrek e Kramer, 2008). O aumento geral da ecogenicidade renal, e a redução da definição cortico-medular, tem sido descrito na displasia renal congénita, doenças inflamatórias crónicas, e em rins de fases terminais de várias doenças. Os rins em fase terminal são tipicamente pequenos, irregulares, e difusamente ecogénicos com fraca visualização da junção cortico-medular e da arquitectura renal interna (Nyland *et al.*, 2002).

4 Complicações Sistémicas associadas à DRC

4.1 Urémia

Pode definir-se urémia como sendo a síndrome clínica polissistémica do compromisso renal, para a qual a maioria das doenças renais progressivas e generalizadas tendem a evoluir. Esta condição é assim designada pois pensava-se que as alterações verificadas resultavam apenas da retenção sanguínea dos produtos finais do metabolismo normalmente presentes na urina (Polzin *et al.*, 2005).

Os compostos retidos responsáveis por esta síndrome são designados toxinas urémicas. Para um soluto ser aceite como uma verdadeira toxina urémica deveria obedecer a algumas condições. Contudo, apenas alguns dos solutos urémicos reúnem essas condições, e são considerados verdadeiras toxinas urémicas. A remoção destes compostos revela-se uma

tarefa difícil, devido não só ao seu peso molecular, mas também pelas ligações proteicas que estas moléculas estabelecem. A ureia é um dos compostos retidos controversos, que durante algum tempo se pensou ser o principal responsável pela urémia. De entre os solutos de retenção conhecidos, é a ureia que apresenta as concentrações mais elevadas no soro urémico. Contudo, apenas alguns estudos demonstram um impacto biológico directo da ureia nas concentrações em que se encontra na síndrome urémica, e sugere-se que a ureia não seja muito importante no desenvolvimento da toxicidade urémica. São conhecidos cerca de 63 solutos urémicos de retenção (Vanholder *et al.*, 2003). Alguns deles são a dimetil-arginina assimétrica, a homocisteína, produtos avançados da glicolização, da lipoxidação, da oxidação proteica, assim como inibidores dos polimorfonuclear leucócitos, de baixo e elevado peso molecular (Hörl, 2000).

Os mecanismos de acumulação dos solutos urémicos de retenção e das toxinas urémicas incluem a diminuição da função renal, o stress oxidativo, a microinflamação e/ou a própria urémia, os quais resultam em modificações proteicas com novas funções biológicas (Hörl, 2000).

4.2 Complicações Gastrointestinais

As complicações gastrointestinais são comuns na DRC e constituem maioritariamente os sinais clínicos de urémia. Outros sinais que precedem a síndrome urémica são a anorexia e a perda de peso. O apetite do paciente pode ser selectivo, e a sua intensidade variar ao longo do dia. A perda de peso e malnutrição são promovidas por factores tais como a anorexia, a náusea, o vómito e a redução subsequente na ingestão de nutrientes, distúrbios metabólicos e hormonais, e factores catabólicos relacionados com a urémia, em especial a acidose (Polzin *et al.*, 2005).

Em pacientes humanos com doença renal avançada, a instituição de uma diálise regular resulta na redução e desaparecimento da anorexia, náusea e vómito, sugerindo que um ou mais dos compostos dialisados causa ou contribui para estes sintomas de toxicidade. Os resultados do estudo de Anderstam *et al.* (1996) suportam a hipótese de que compostos moleculares de tamanho médio (superior à ureia, creatinina e outros compostos moleculares pequenos), alguns dos quais são normalmente excretados na urina, se acumulam no plasma de pacientes urémicos e suprimem a ingestão de alimento. Esta hipótese poderá explicar a razão pela qual os pacientes com DRC em estadios terminais desenvolvem com elevada frequência malnutrição proteica e energética.

Em 1998 Goldstein *et al.* determinaram pela primeira vez a concentração de gastrina em gatos com DRC. Segundo esse estudo, a prevalência da hipergastrinémia aumentava com a gravidade da insuficiência renal. Os autores encontraram uma correlação entre as concentrações de gastrina e as concentrações de ureia e creatinina séricas. Embora sejam

necessários estudos adicionais, o papel potencial da elevada concentração de gastrina em animais com DRC na hiperacidez, gastrite urémica, e hemorragias gastrointestinais, pode justificar a instituição duma terapêutica apropriada, à semelhança do que tem sido sugerido para cães com DRC e hipergastrinémia. As explicações para o aumento verificado na concentração de gastrina incluem a diminuição da TFG, da massa renal funcional ou a hipocloridria. Além disso, a ausência da secreção gástrica de ácido, semelhante àquela provocada pela gastrite atrófica ou pelas lesões nas células parietais incitadas por outras toxinas urémicas, pode induzir hipergastrinémia, pois não existe um “feedback” negativo para a secreção de gastrina (Goldstein *et al.*, 1998). A gastrina induz a secreção gástrica de ácido pela estimulação directa de receptores localizados nas células parietais, e pela estimulação da libertação de histamina dos mastócitos da mucosa gástrica. O aumento da libertação de histamina pode também promover ulceração gastrointestinal e necrose isquémica da mucosa através de um mecanismo vascular caracterizado pela dilatação de pequenas vénulas e capilares, aumento da permeabilidade do endotélio, e trombose intravascular (Polzin *et al.*, 2005). Outros factores implicados na génese da gastropatia urémica incluem o stress psicológico relacionado com a doença, um aumento da difusão contrária de protões devido ao elevado nível de ureia, erosões provocadas pela amónia proveniente da acção da urease bacteriana sobre a ureia, isquémia resultante das lesões vasculares, diminuição da concentração e modificação da mucosa gástrica, e ainda refluxo biliar por disfunção pilórica (a qual pode ser consequente da elevada concentração de gastrina) (Polzin *et al.*, 2005).

A enterocolite urémica, manifestada por diarreia, pode ocorrer em canídeos e felídeos, mas é tipicamente menos dramática e mais rara que a gastrite urémica. Num estudo realizado em 80 gatos com DRC espontânea, nenhum dos proprietários referiu a ocorrência de diarreia. Contudo, quando presente, a enterocolite urémica é por vezes hemorrágica. A obstipação é uma complicação relativamente comum na DRC, particularmente em gatos. Esta complicação parece ser uma manifestação da desidratação, mas pode também ocorrer secundariamente à utilização de agentes quelantes intestinais de fósforo (Polzin *et al.*, 2005).

4.3 Poliúria, Polidipsia e Hipoestenúria

O desenvolvimento da incapacidade de concentrar adequadamente a urina foi já referida e apresentada nos capítulos referentes aos sinais clínicos e à densidade urinária específica. Foram também expostos os resultados de diversos estudos. Estes sinais estão entre as mais precoces e comuns manifestações de DRC.

A PU é o resultado do aumento da carga de soluto nos restantes nefrónios funcionais (diurese de solutos), do distúrbio da arquitectura medular e da deficiente resposta à ADH.

Esta última alteração pode dever-se ao aumento da taxa de fluxo no túbulo distal, limitando o equilíbrio de fluido tubular com o interstício medular hipertónico. Adicionalmente, a ADH estimula a actividade da adenilciclase, e a permeabilidade à água nos nefrónios distais pode ser deficiente na urémia. A PD é o sinal clínico mais comum, sendo compensatória da PU, e procura prevenir o agravamento da desidratação (Polzin *et al.*, 2005).

4.4 Alterações cardiovasculares e hipertensão

A hipertensão arterial sistólica e os seus efeitos sistémicos estão a tornar-se progressivamente reconhecidos em gatos. Esta doença poderá contribuir para a progressão da disfunção renal em humanos, sendo causa e/ou efeito da doença renal (Jensen *et al.*, 1997). A hipertensão sistémica em gatos tem sido reconhecida em associação com uma variedade de doenças, incluindo hipertiroidismo, hiperaldosteronismo primário, anemia crónica, diabetes mellitus, e também ao tratamento com eritropoetina. A prevalência da hipertensão em gatos com DRC remetidos para hospitais universitários pode atingir 65%. Contudo, os gatos examinados neste contexto podem não ser representativos da população felina em geral. A dificuldade que existe em estabelecer a prevalência desta doença em felídeos assenta também na dificuldade de determinação dos critérios que definem esta condição (Syme *et al.*, 2002).

Segundo a IRIS (2004), os pacientes deveriam ser familiarizados com as condições de medição, devendo ser efectuadas várias medições. A classificação final deverá assentar em múltiplas determinações de pressão (de preferência em diversas visitas do paciente à clínica em dias separados, ou valores obtidos durante a mesma visita com pelo menos duas horas de separação).

Em 1940 foi reconhecido em pacientes humanos que os valores de pressão sanguínea (PS) medidos num ambiente clínico eram superiores do que aqueles observados em casa. Este aumento tem sido referido como o efeito da “bata branca”. Belew *et al.* (1999) investigaram a existência deste efeito em gatos. As suas conclusões revelaram que o efeito da bata branca foi superior em gatos com insuficiência renal e os valores de PS obtidos por rádio-telemetria durante o período de examinação da visita ao gabinete médico foram significativamente diferentes dos valores correspondentes em gatos “normais”. Esta condição é conhecida por “hipertensão da bata branca”, permanecendo o seu significado controverso. Os veterinários deveriam considerar cuidadosamente este efeito na avaliação da PS em gatos. Um ambiente calmo, tranquilo e um tempo adequado para a ambientação do animal deveriam ser incluídos no protocolo standard para as medições de PS, que deveria ser obtida antes do exame físico e de outros procedimentos estranhos ou desagradáveis para o gato (Belew *et al.*, 1999).

Num estudo realizado por Elliott *et al.* (2001) em 30 casos de hipertensão felina, a maioria apresentou evidência de disfunção renal. Em 70% dos casos observaram-se concentrações elevadas de creatinina plasmática em conjunção com urina diluída (DUE <1.035). A presença de hipocalémia, anemia ligeira e hipercolesterolemia moderada confirmam que a disfunção renal é a causa subjacente mais comum de hipertensão em gatos.

A prevalência de sopros cardíacos, arritmias, e de hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo é elevada em felídeos com hipertensão, assim como das anormalidades cardiovasculares, as quais foram observadas em 65% da população em estudo. Embora as alterações cardiovasculares e oculares sejam indicadores de hipertensão, é preferível que esta seja detectada antes do desenvolvimento de alterações patológicas potencialmente irreversíveis (Syme *et al.*, 2002).

O mecanismo postulado para a hipertensão em humanos com doença do parênquima renal envolve uma série de factores. As hormonas do SRAA interagem e funcionam a longo prazo na regulação do balanço de sódio, do volume de fluido extra-celular, do balanço de potássio, e da pressão arterial sanguínea efectiva. Os rins segregam a enzima renina em resposta à redução da pressão arterial sanguínea, da perfusão renal, ou da carga de cloreto de sódio no túbulo renal distal. O “feedback” de controlo parece envolver tanto os baroreceptores da arteríola renal aferente, como os receptores sensíveis à carga de cloreto de sódio da mácula densa do túbulo renal distal e os nervos renais. Na doença renal, a subpopulação de nefrónios isquémicos e hipoperfundidos produzem renina em resposta à diminuição da TFG. A renina em circulação conduz à produção de Ang II, que provoca vasoconstrição imediata do leito arteriolar e actua directamente no túbulo renal proximal para aumentar a reabsorção de sódio. Adicionalmente, embora mais lentamente, a Ang II estimula o córtex da adrenal a segregar aldosterona, que vai actuar na porção distal do nefrónio para que ocorra retenção de sódio. É proposto que os nefrónios restantes, e em hiperfiltração, supostamente capazes de excretar apropriadamente a carga de sódio aumentada, são forçados, em vez disso, a reabsorver sódio, conduzindo em última análise ao excesso de volume e à hipertensão (Jensen *et al.*, 1997).

4.5 Miopatias

A polimiopatia hipocalémica é observada ocasionalmente em associação com a DRC, principalmente em gatos. Devido à influência do potássio no potencial de repouso na membrana, o desequilíbrio em potássio manifesta-se clinicamente como uma disfunção neuromuscular. A hipocalémia aumenta a magnitude (por exemplo, aumenta a electronegatividade) do potencial de repouso, e com isso hiperpolariza a membrana celular tornando-a menos sensível ao estímulo excitante. O sinal principal e mais dramático de hipocalémia, independentemente da causa, é a fraqueza muscular generalizada (Polzin *et*

al., 2005). De acordo com Dow *et al.* (1987) na polimiopatia hipocalémica a fraqueza muscular e dor manifestam-se clinicamente pela ventroflexão e rigidez cervical, assim como por perturbações da marcha. Podem também ocorrer perturbações ligeiras do ritmo cardíaco. A creatinina-quinase sérica e outras enzimas de actividade muscular podem estar elevadas, e em condições mais severas pode mesmo verificar-se rabdomiólise.

Na generalidade, a hipocalémia desenvolve-se apenas quando ocorre depleção dos armazenamentos de potássio do organismo (normalmente por perda excessiva de potássio no tracto gastrointestinal ou renal), ou quando o potássio extra-celular é redistribuído para o interior das células (por exemplo, na alcalose metabólica ou na administração de insulina). A diminuição da ingestão de potássio através da dieta raramente induz hipocalémia directamente, mas pode contribuir para um défice de potássio no organismo em geral. A perda ou ganho de potássio no organismo são influenciados pela ingestão de potássio, pela actividade mineralocorticóide (aldosterona), e pela taxa de movimentação de potássio ao nível do túbulo renal distal (secreção para o fluido tubular ou reabsorção) (Dow *et al.*, 1987). Segundo DiBartola *et al.* (1987) a hipocalémia ocorre em 20 a 30% dos gatos com DRC, e a DRC foi a doença associada mais comum no exame de gatos com hipocalémia.

4.6 Anemia

A anemia é um achado comum, particularmente no estadio terminal da DRC. Por vezes a anemia é subestimada, pois os pacientes encontram-se desidratados, dissimulando a sua gravidade. A presença de anemia é um indicador de agravamento do prognóstico em termos de sobrevivência (Elliott & Barber, 1998). Os sinais clínicos de anemia incluem palidez das mucosas, fadiga, apatia, letargia, fraqueza e anorexia (Cowgill *et al.*, 1998).

A relação entre falência renal progressiva e anemia hipoproliferativa tem sido bem documentada em pacientes humanos, sendo também uma característica consistente da DRC em canídeos e felídeos. A sua patofisiologia é multifactorial, mas a falência eritropoética da medula óssea vermelha, secundária à deficiente produção renal de eritropoetina, é considerada a sua causa primária. A anemia na DRC é normalmente caracterizada por glóbulos vermelhos normocrómicos e normocíticos. Quando o hematócrito atinge níveis baixos são activados mecanismos compensatórios para auxiliar a manutenção da oxigenação tecidual. Esses mecanismos incluem o aumento dos níveis de 2,3 difosfoglicerato (DPG), a diminuição da resistência vascular periférica, e a elevação do débito cardíaco (na ausência de doença cardíaca prévia).

Os resultados do estudo de Cowgill *et al.* (1998) confirmam o papel central que a deficiência de eritropoetina desempenha na patogénese da anemia em animais urémicos. Pensa-se que esta afecção na DRC advenha em parte duma carência relativa ou absoluta em eritropoetina.

Num estudo realizado em 80 casos de DRC, a média e a mediana do tempo de sobrevivência para felídeos com anemia foi de 160 dias e 84 dias, respectivamente, o que foi consideravelmente inferior ao tempo de sobrevivência da amostra inicial. Tal facto não é, talvez, surpreendente pois os sinais clínicos atribuídos à anemia geralmente aumentam a gravidade da síndrome urémica, podendo ter sido um dos factores determinantes na opção dos proprietários pela eutanásia. Contudo, a maioria destes gatos não apresentava uma anemia severa na primeira consulta. Cinquenta e oito por cento destes gatos detinha um hematócrito entre 0.20 e 0.26 L/L, valores estes que se encontram acima do nível a partir do qual o tratamento com eritropoetina recombinante está actualmente recomendado (Elliott & Barber, 1998).

4.7 Hiperparatiroidismo Renal Secundário

4.7.1 Incidência e Fisiopatologia

O hiperparatiroidismo renal secundário (HPTH) é uma complicação comum da DRC em felídeos. No estudo de Barber e Elliott (1998) 84% dos casos de DRC em gatos apresentavam concentrações plasmáticas elevadas da hormona da paratiróide (PTH) na primeira consulta. A prevalência do HPTH no mesmo estudo variou de 47% em gatos clinicamente normais com evidência bioquímica de DRC, a 100% nos gatos em estadios terminais da falência renal. Em fases mais precoces, o hiperparatiroidismo parece ser uma resposta compensatória e benéfica, na medida em que tenta corrigir o transtorno da homeostase mineral induzido pela diminuição da excreção renal de fosfato. Todavia, uma exposição prolongada a concentrações elevadas de PTH tem também os seus efeitos adversos. A retenção de fosfato desempenha um papel importante na patogénese do hiperparatiroidismo em felinos com DRC.

O desenvolvimento de HPTH é o resultado duma interacção complexa entre factores que incluem a deficiência em calcitriol (1,25-dihidroxitamina D), a retenção de fósforo e a resistência esquelética à acção calcémica da PTH, todas elas conduzindo ao desenvolvimento de hipocalcémia (figura 4).

O fósforo é filtrado da corrente sanguínea pelos rins. Na presença de falência renal, os níveis de fósforo começam a aumentar. Quando os níveis séricos de fósforo estão elevados, este pode combinar-se com o cálcio da corrente sanguínea. Isto é conhecido como a “lei da acção da massa”. A concentração plasmática de fósforo acima dos 7 mg/dL reduz os níveis de cálcio ionizado aproximadamente em 0,1 mg/dL, o que é suficiente para estimular a secreção de PTH. Este é outro mecanismo pelo qual a hiperfosfatémia promove o desenvolvimento de HPTH. O calcitriol é necessário no intestino para a absorção apropriada de cálcio da dieta; assim, o calcitriol desempenha um papel de manutenção dos

níveis de cálcio normal na corrente sanguínea. Com a diminuição da produção do calcitriol na DRC, os níveis sanguíneos de cálcio começam a decrescer. A glândula paratiróide responde com a segregação de PTH, numa tentativa de manter a concentração de cálcio dentro dos valores normais (Plotnick, 2007).

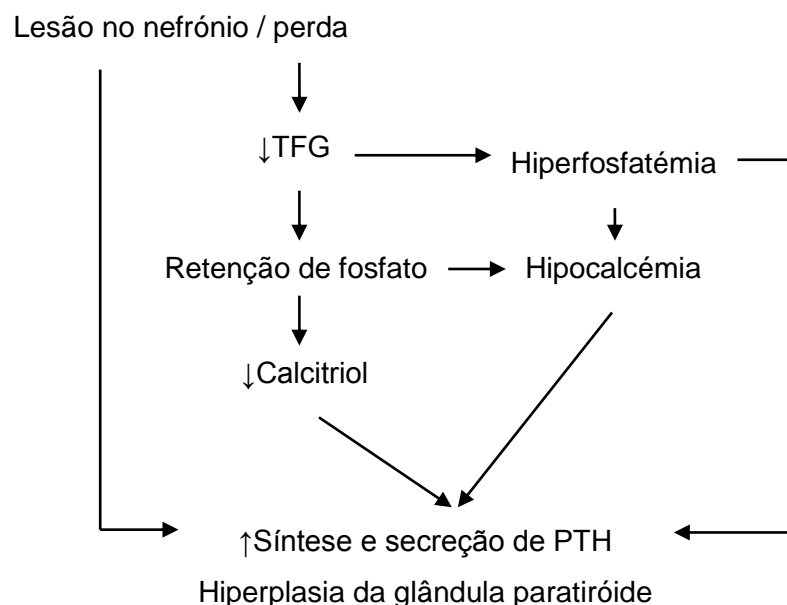
Pode ser difícil isolar factores causais de HPTHr específicos, nos estadios mais precoces da falência renal, uma vez que o aumento na PTH tem como função prevenir a hipocalcémia, a hiperfosfatémia, e a diminuição do calcitriol. No entanto, o aumento compensatório da concentração de PTH é crítico para a manutenção dos níveis séricos normais de cálcio, calcitriol, e fósforo (Felsenfeld, 1997).

Nos pacientes com falência renal ligeira a moderada, o aumento dos níveis de fósforo e a diminuição do cálcio e do calcitriol não são geralmente observados, como consequência do aumento compensatório atrás mencionado. A hiperfosfatémia, a hipocalcémia, e a deficiência em calcitriol, apenas se revelam em estadios mais avançados de falência renal, quando o aumento compensatório dos níveis de PTH torna-se insuficiente para a manutenção da homeostase.

O controlo dos níveis séricos de fósforo no retardamento da progressão do HPTHr e no seu sucesso terapêutico merece uma ênfase especial. Segundo Felsenfeld (1997), a carga de fósforo na dieta em animais azotémicos resulta em aumentos dramáticos da PTH pela indução de hipocalcémia, diminuição dos níveis séricos de calcitriol, e ainda pela redução da resposta calcémica já diminuída à PTH. Adicionalmente, as elevadas concentrações de fósforo podem contribuir directamente para o estímulo da secreção de PTH. Desta forma, em qualquer estadio de falência renal, é sensato supor que o excesso persistente do fósforo dietético exacerbará o HPTHr.

A deficiência persistente em calcitriol pode conduzir à hiperplasia e hipertrofia da glândula paratiróide com secreção prolongada autónoma de PTH, uma condição por vezes referida como hiperparatiroidismo terciário. Este último é tipicamente resistente às intervenções médicas convencionais, e a redução cirúrgica da massa renal pode ser necessária para normalizar os níveis de PTH (Polzin *et al.*, 2009).

Figura 4 - Mecanismo de desenvolvimento do hiperparatireoidismo renal secundário (Adaptado de Polzin *et al.*, 2009b).



4.7.2 Sinais clínicos

A osteodistrofia renal foi um dos primeiros efeitos adversos do HPTH a ser reconhecido. Em humanos, uma das principais razões para a intervenção terapêutica no HPTH reside na prevenção do desenvolvimento de afecções ósseas dolorosas e debilitantes. A dor óssea crônica é difícil de avaliar em animais, mas poderá efectivamente afectar a sua qualidade de vida. Barber *et al.* (1999) citam os resultados dos exames “postmortem” de Luke (1968) onde se verificou a presença de evidências histológicas do aumento da reabsorção óssea na maioria dos gatos com falência renal avançada.

Outros efeitos atribuídos ao excesso de PTH incluem efeitos adversos do metabolismo da glucose e dos lípidos, do sistema cardiovascular, da função cerebral e dos nervos e a contribuição para a imunossupressão e anemia associadas à urémia severa. Estes sinais conduziram à hipótese de que a PTH possa ser uma toxina urémica. No entanto, à parte dos efeitos esqueléticos bem estabelecidos da PTH, muitos destes dados são relativamente especulativos (Polzin *et al.*, 2005).

O desenvolvimento de calcificações no tecido mole é também uma complicação frequente do HPTH. Em particular, a calcificação de tecido mole envolvendo os rins tem implicações importantes na função renal, podendo ser um mecanismo possível para a progressão intrínseca característica da DRG. A combinação entre hiperfosfatemia e níveis normais de concentração plasmática de cálcio resulta num produto cálcio-fosfato elevado ($\text{Ca} \times \text{PO}_4$ em mg/dL). Se este produto exceder os 70 mg/dL, verifica-se uma tendência para que o cálcio

precipite nas artérias, articulações e tecidos moles. Este processo é designado calcificação metastática, sendo particularmente evidente nos órgãos secretores de prótons, tal como o estômago e os rins, nos quais a secreção basolateral de bicarbonato resulta num aumento do pH que promove a precipitação de fosfato hidrogenado de cálcio. Contudo, o miocárdio, o pulmão, e o fígado são órgãos frequentemente mineralizados em pacientes com DRC (Polzin *et al.*, 2005).

4.7.3 Diagnóstico

O diagnóstico consiste na detecção do aumento da concentração plasmática da PTH. Existem alguns assuntos técnicos que devem ser considerados quando se analisa a PTH plasmática de pacientes com DRC. Assim, a análise deverá detectar quer a molécula intacta (métodos imuno-radiométricos em “sandwich”), quer a porção N-terminal activada; a análise da porção C-terminal ou da molécula ligeira não deverão ser usados pois os fragmentos C-terminais biologicamente inactivados são eliminados pelo rim e acumulam-se em pacientes com falência renal. O método escolhido deverá ter sido completamente validado para a medição apropriada da PTH em cães e gatos. A PTH é uma hormona peptídica e é razoavelmente lábil no plasma. O manuseamento das amostras é importante e estas deverão ser colhidas para tubos que contenham inibidores das proteases, ou ser congeladas dentro de 2 horas após a recolha e transportadas para o laboratório no estado congelado. A utilização de inibidores das proteases pode facilitar o transporte sem a necessidade de se congelar a amostra.

4.8 Acidose metabólica

À medida que o número de nefrónios funcionais diminui, a capacidade de excreção renal dos prótons de hidrogénio degrada-se. Para além disso, em certas formas de doença tubular, as capacidades de secreção renal dos iões de hidrogénio e de captação do bicarbonato filtrado podem estar afectadas, comprometendo mais ainda a excreção dos iões de hidrogénio. Quando a excreção de ácido pelo fluído não equilibra a sua produção endógena, verifica-se uma acumulação diária de iões hidrogénio no organismo. Nos diversos compartimentos orgânicos, tal como o osso, o bicarbonato desempenha uma função anti-ácida, conduzindo à redução da concentração plasmática de bicarbonato no sangue. Tem sido demonstrado que a acidose metabólica crónica estimula o catabolismo proteico e potencia a osteodistrofia (Elliott *et al.*, 2003a). Além disso, é sugerido que possa ainda conduzir a lesões renais adicionais e desta forma à perda progressiva dos nefrónios funcionais. A acidose metabólica revelou uma prevalência de 52.6% em gatos com DRC. O estudo de Elliott *et al.* (2003a) propôs que a evidência bioquímica da acidose metabólica não

surge até que a falência renal seja grave, ou seja, as respostas adaptativas capacitam a manutenção do balanço ácido base até aos estadios avançados da DRC. Essas respostas podem envolver o aumento na secreção de iões de hidrogénio por cada nefrónio funcional restante. Contudo, nesse estudo, não foram observadas quaisquer evidências de aumento da produção renal de amónia em qualquer estadio da falência renal.

Teoricamente, as alterações padrão da acidose metabólica associada à DRC que se esperam observar incluem a diminuição do pH sanguíneo venoso, aliado a uma baixa concentração plasmática de bicarbonato, concentração plasmática de cloro normal ou reduzido, e um aumento do hiato aniónico (“anion gap”). No diagnóstico diferencial de acidose metabólica, o valor mais importante é o do hiato aniónico. Este consiste na diferença entre a concentração de sódio no plasma e dos aniões mais importantes (cloretos e bicarbonato). Os valores da concentração de bicarbonato plasmático num gato “normal” variam entre 33.6-50.4mg/dL e, em gatos acidóticos, a concentração de bicarbonato por vezes apenas se aproxima do limite inferior dos valores de referência.

No estudo de Elliott *et al.* (2003b) a hipoclorémia (concentração plasmática de cloro <118 mmol/L) foi notada em todos os casos de DRC em felídeos, que progrediam para ou já se encontravam num estadio severo da doença. Este achado confirma observações prévias dos mesmos autores, de que a hipoclorémia é um sinal comum em pacientes com DRC avançada. Vão ainda mais além, sugerindo que a ocorrência de baixos níveis de cloro não acompanha apenas a acidose metabólica, mas o seu desenvolvimento precede a acidose nos pacientes com deterioração da falência renal. Especula-se que os iões de cloro se percam numa tentativa de se manter a concentração plasmática dos iões de bicarbonato dentro dos valores normais, perante uma reduzida excreção dos aniões de ácidos inorgânicos. Esta acção apenas conservaria o balanço de ácido base se os iões de hidrogénio fossem segregados para acompanhar os iões de cloro, conduzindo assim para a regeneração do bicarbonato usado para neutralizar o ácido mineral acumulado. É possível que a perda dos iões de cloro se faça pela urina. Um importante dado obtido no contexto deste estudo baseia-se no facto de, nos casos em que se verifica uma progressão gradual da DRC, não se encontrarem normalmente evidências bioquímicas de acidose metabólica, mesmo naqueles que progridem para estadios mais severos. Assim, animais que apresentem uma deterioração recente da função renal são mais propícios a tornarem-se acidóticos, particularmente se essa deterioração ocorreu repentinamente em detrimento da evolução gradual (Elliott *et al.*, 2003b).

5 Tratamento da Doença Renal Crónica Felina

Os objectivos do tratamento da DRC em felídeos incluem a correcção de qualquer distúrbio nos mecanismos homeostáticos normais do organismo que tenha ocorrido como uma consequência da falência renal, numa tentativa de melhorar a qualidade de vida do animal. Em algumas circunstâncias, a correcção destes distúrbios pode também atrasar a progressão intrínseca da DRC para o seu estadio terminal. A extensão da perturbação dos mecanismos homeostáticos varia consoante a fase em que o animal se encontra. Assim, o tratamento deve ser pensado à medida das necessidades individuais do paciente e não pode ser aplicado empiricamente a todos os animais com esta síndrome da doença. O objectivo primordial do tratamento imediato é a redução significativa dos níveis de azotémia. Contudo, a redução dos seus valores pode revelar-se impossível, e nestas situações este não deve ser considerado o objectivo principal. A medição dos parâmetros bioquímicos essenciais deve ser feita cada 2 a 3 dias, até que se alcance um patamar de estabilização. Nesta altura, muitos gatos melhoram clinicamente (Plotnick, 2007).

A presença de processos mal adaptados ou de complicações da síndrome urémica vai ser determinada, até certo ponto, pelo estadio da doença renal. Deste modo, a categorização dos casos de acordo com as concentrações de creatinina plasmática dos estadios I-IV tem sido bastante útil. O estadiamento da doença poderá ajudar na determinação dos benefícios dos vários tipos de regime terapêutico. Além disso, a abordagem terapêutica irá diferir na presença de hipertensão sistémica e/ou proteinúria significativas (Elliott & Brown, 2004).

A DRC é incurável. Com a excepção do transplante renal, é difícil ou mesmo impossível melhorar a função renal em gatos com esta doença. É possível, contudo, atrasar a progressão da falência renal, melhorar a qualidade de vida, e mesmo aumentar o seu tempo de sobrevivência. A terapêutica varia consoante a gravidade da doença e a precocidade do diagnóstico, e pode incluir uma alteração da dieta, hospitalizações e fluidoterapia.

As orientações terapêuticas aqui abordadas destinam-se a animais com doença renal compensada. Quando se lida com pacientes crónicos, requer-se uma monitorização atenta. Só assim será possível avaliar a resposta ao tratamento e modificá-lo atempadamente, consoante as alterações observadas no tempo, a progressão da doença, e as complicações concomitantes (Elliott & Brown, 2004).

5.1 Dietas renais terapêuticas

Os objectivos da modificação da dieta incluem: (1) a satisfação das necessidades nutricionais e energéticas do paciente, (2) a moderação dos sinais clínicos e consequências da intoxicação urémica, (3) a minimização dos distúrbios de fluidos, electrolíticos,

vitamínicos, de minerais, e do balanço ácido base, e finalmente (4) a redução da progressão da falência renal (Elliott, 2006).

As dietas renais terapêuticas apresentam tipicamente uma redução no conteúdo proteico, de fósforo e de sódio, e um aumento na capacidade dietética de tamponamento, de fibras solúveis, de vitaminas do complexo B, antioxidantes, e ácidos gordos ômega-3 (Roudebush, *et al.*, 2009).

5.1.1 Energia

Deve ser providenciada uma quantidade de energia adequada que previna o catabolismo proteico endógeno, o qual resulta em subnutrição e exacerbação da azotemia. Assim, recomenda-se uma alimentação com um conteúdo calórico de 50 a 60 Kcal/Kg/dia. A fonte energética das dietas renais consiste fundamentalmente num conteúdo de gordura elevado, isto porque a gordura fornece cerca do dobro de energia por grama quando comparada com os carboidratos. Assim, o paciente satisfaz as suas necessidades a partir de um volume de comida inferior, reduzindo a distensão gástrica (Elliott, 2006).

5.1.2 Proteína

O efeito benéfico da restrição proteica na dieta tem sido demonstrado em diversos estudos, particularmente o seu efeito no tempo de sobrevivência do animal (Adams *et al.*, 1993; Finco *et al.*, 1998; Elliott *et al.*, 2000; Elliott, 2006).

As necessidades mínimas de proteína da dieta não são conhecidas em gatos com DRC, mas acredita-se que sejam similares às necessidades mínimas de animais saudáveis. A ingestão de proteína deve ser ajustada para minimizar a azotemia, evitando-se no entanto uma restrição excessiva de forma a diminuir o risco de subnutrição proteica. Se ocorrerem evidências de subnutrição, tais como hipoalbuminemia, anemia, perda de peso, ou perda de massa corporal, a proteína dietética deve ser gradualmente aumentada até que estas alterações sejam corrigidas. A metabolização da proteína resulta em toxinas urêmicas que os rins insuficientes não são capazes de excretar apropriadamente (Elliott, 2006). A redução da proteína na dieta diminui a azotemia e com isso, atenua os sinais clínicos tais como a perda de peso, o apetite reduzido, o vômito e a letargia (Plotnick, 2007).

Adams *et al.* (1993) e Finco *et al.* (1998) defendem que poderá não ser necessário restringir a proteína dietética em gatos com acidose urêmica. Embora o aumento da necessidade proteica dietética não tenha sido demonstrada em gatos com DRC, poderá ocorrer. De acordo com Finco *et al.* (1998), as dietas ricas em proteína não estão associadas ao aumento da gravidade das lesões glomerulares, da proteinúria, ou à diminuição da TFG.

Por outro lado, Ross *et al.* (2006a) efectuaram um estudo para testar a hipótese de que uma dieta renal é superior a uma dieta de manutenção para felídeos adultos, na minimização dos episódios urémicos e das mortes de causa renal dos estadios II e III de DRC. Os resultados do seu estudo suportam essa hipótese, isto é, a dieta renal revelou-se superior no manejo dos felídeos com DRC espontânea de estadios II e III, não proteinúricos nem hipertensivos. Em 23 gatos sob o regime de dieta de manutenção ocorreram 6 episódios urémicos (26.1%), e 5 mortes por motivo renal (21.7%), enquanto nos 22 gatos sob dieta renal não se registaram crises urémicas ou morte por falência renal. O critério para o momento certo da intervenção dietética foi previamente definido com base em observações empíricas. Os dados suportam que a intervenção na dieta deve ser feita quando os valores da concentração plasmática de creatinina excedem os 2.0 mg/dL, e antes do início das crises urémicas.

5.1.3 Minerais e electrólitos

O objectivo da terapêutica dietética é a normalização da concentração do fósforo sérico, a qual deve ser alcançada pela sua restrição na dieta. Se a normofosfatémia não for atingida 2 a 4 semanas após a implementação da dieta com restrição de fósforo, devem ser adicionados quelantes intestinais de fósforo ao plano terapêutico (Elliott, 2006).

A restrição de sódio tem sido recomendada para moderar a hipertensão associada à incapacidade renal de excreção dos iões de sódio. Contudo, as concentrações ideais de sódio não estão claramente definidas, e por isso recomendam-se dietas normais ou de restrição ligeira em sódio. Com a progressão da falência renal, a capacidade do paciente em ajustar rapidamente a excreção de sódio em resposta às alterações na sua ingestão diminui. Se a ingestão deste ião for diminuída rapidamente, pode ocorrer desidratação e contracção do volume extra-celular, com o potencial de precipitar uma crise urémica. Por conseguinte, recomenda-se uma alteração gradual da dieta anterior do animal para aquela com restrição em sal.

Conforme referido anteriormente, a hipocalémia é um achado comum da DRC, e ainda não é evidente se se trata duma causa ou consequência de DRC, ou mesmo de ambas (Plotnick, 2007). Felídeos com perdas excessivas de potássio pela urina e em risco de desenvolver hipocalémia, particularmente aqueles com evidência de disfunção renal, podem ser identificados e, se necessário, medicados com potássio. Contudo, para evitar a hipercalémia, a administração de suplementos de potássio deve ser cautelosa nestes animais, e por isso a ingestão de gluconato de potássio oral deve ser ajustada de acordo com os resultados laboratoriais (Elliott, 2006). Na presença de hipocalémia, a dose de gluconato de potássio recomendada é de 1 a 2 mEq/Kg/dia PO, e os valores de potássio, fósforo e cálcio devem ser monitorizados cada 4 a 6 semanas até estabilização.

Posteriormente, estes parâmetros devem ser reavaliados cada 12 semanas (Elliott & Watson, 2009).

5.1.4 Equilíbrio ácido-base

Conforme referido, os rins excretam ácidos não voláteis derivados do metabolismo (sulfatos, íões de hidrogénio), sendo centrais na manutenção do equilíbrio ácido base. Com o declínio da função renal a capacidade de excretar íões hidrogénio e reabsorver íões bicarbonato está reduzida, sucedendo-se a acidose metabólica. Uma vez que as dietas de restrição proteica resultam num consumo reduzido de precursores de ácido derivados de proteínas, pode ser necessária a suplementação adicional com agentes alcalinizantes, como o bicarbonato de sódio, o carbonato de cálcio, ou o citrato de potássio (Elliott, 2006). Geralmente, uma dose de 1-3 mmol de base/Kg por dia é eficiente. A escolha do agente alcalinizante será ditada por outros factores, incluindo a palatabilidade quando adicionado à dieta, a presença de hipertensão (devendo-se evitar a suplementação com sódio), a presença de hipocalémia (devendo-se optar pelos sais de potássio) e a ausência de hiperfosfatémia, onde os sais de cálcio podem ser considerados pelas suas capacidades ligantes ao fósforo (desde que a hipercalemia não se torne um problema) (Elliott & Brown, 2004).

5.1.5 Ácidos gordos de cadeia longa – ómega 3

Em felídeos, ainda não foram referidos estudos acerca do efeito da variação dos ácidos gordos na dieta. Sabe-se que os ácidos gordos de cadeia longa ómega-3 competem com o ácido araquidónico e alteram a produção de eicosanóides, tromboxanos e leucotrienos. A suplementação com estes ácidos gordos em canídeos com falência renal conduziu a uma diminuição da inflamação, da pressão arterial sistémica, alterou a concentração de lípidos no plasma, e preservou a função renal. Por outro lado, a suplementação com ácidos gordos ómega 6 origina um aumento agudo da TFG, o que parece ser prejudicial em cães com doença renal natural. Seria essencial que se elaborassem outros estudos, focados especificamente na determinação das concentrações ideais de ácidos gordos ómega-3 e não nos rácios em que surgem nas dietas comerciais (Elliott, 2006).

5.1.6 Fibra fermentável

A fibra fermentável é um acréscimo relativamente recente ao maneio dietético da DRC. Os peritos colocam a hipótese de que este tipo particular de fibras fornece uma fonte de carboidratos para as bactérias gastrointestinais, as quais utilizam a ureia sanguínea como fonte de nitrogénio para o crescimento. Assim, a excreção fecal de nitrogénio aumentaria, e a concentração plasmática de ureia diminuiria, reduzindo a necessidade de restrição

proteica. Contudo, ao contrário da ureia, as principais toxinas (de tamanho médio) são demasiado grandes para atravessarem a membrana celular, e como tal, as bactérias que utilizam a amónia não parecem reduzir estas toxinas. Estes efeitos não foram ainda documentados em estudos. Independentemente destes aspectos, as fibras fermentáveis têm efeitos benéficos em pacientes com DRC através da modulação da saúde gastrointestinal (Elliott, 2006).

5.1.7 Antioxidantes e vitaminas

A terapêutica baseada em antioxidantes resulta sobretudo dos conhecimentos que se têm adquirido acerca da DRC em humanos. Em murganhos, sugeriu-se que a suplementação com vitamina E pode modular as lesões tubulointersticiais e a glomeruloesclerose, colocando a hipótese de que essa vitamina possa atrasar a progressão das lesões renais. O estudo de Brown (2008) veio enfatizar que, assegurar uma ingestão adequada de antioxidantes em cães e gatos com DRC, parece prudente pela minimização do stress oxidativo e de alguns dos factores de progressão da doença renal. Alguns nutrientes antioxidantes que neutralizam espécimes de radicais livres são a já referida vitamina E, a vitamina C, a taurina, os carotenóides, e os flavonóis (Elliott, 2006). Para além disso, os gatos com DRC apresentam dificuldades em conservar vitaminas hidrossolúveis, devido à produção excessiva de urina. Neste sentido, estes animais deveriam receber um complexo multivitamínico diário. Num estudo recente, no qual os gatos com DRC espontânea foram alimentados com uma dieta renal suplementada com vitamina E (742 mg/Kg), vitamina C (84 mg/Kg), e β -carotenos (2.1 mg/Kg), verificou-se uma redução significativa das lesões oxidativas do DNA (Plotnick, 2007).

5.2 Estratégias de alimentação

A terapêutica dietética é apenas eficaz no melhoramento dos sinais clínicos de urémia se correctamente administrada. Pacientes com DRC estão muitas vezes anoréticos e têm apetite reduzido. Algumas medidas práticas para aumentar a ingestão de alimento incluem (1) o recurso a comidas com odor intenso, (2) o aquecimento da ração, (3) e a estimulação do acto de comer com reforços positivos como sejam as carícias e “mimos” (Elliott, 2006).

Os fármacos estimulantes do apetite actuam nos receptores de serotonina e dopamina, no sistema nervoso central. A ciproheptadina (2 a 4 mg, PO, q12h ou q24h), um antihistamínico com efeitos antiserotonina, é frequentemente utilizada para este fim. A mirtazapina, um antidepressivo tetracíclico, foi recentemente reconhecida como um estimulante do apetite para gatos, em dose baixa (3 a 4 mg, PO, q72h), e parece actuar dum modo similar à ciproheptadina. Contudo, a informação disponível acerca da sua utilização em gatos é

escassa (Plotnick, 2007). Embora a utilização de estimulantes do apetite seja uma hipótese, está indicado, nos casos graves de anorexia e inapetência, o recurso a uma terapêutica agressiva, implicando a colocação de tubo de alimentação por esofagostomia, gastrotomia ou nasoesofágico (Elliott, 2006).

A instituição de alterações na dieta aquando da hospitalização do paciente está desaconselhada, pois estes possuem um risco elevado de desenvolvimento de aversão à comida. A dieta de suporte renal deve ser iniciada em casa quando o animal está estável e confortável no seu ambiente (Elliott, 2006).

5.3 Controlo da náusea

Já foi anteriormente discutido o efeito do aumento da concentração de gastrina na DRC. Sabe-se que resulta num aumento da acidez gástrica, náusea, vômito, apetite reduzido, e possivelmente ulceração gástrica. Por este facto, justifica-se o recurso a tratamentos apropriados, como os antagonistas dos receptores de histamina₂ (ranitina, cimetidina ou famotidina), ou os inibidores das bombas de prótons (omeprazol), para reduzir a secreção de ácido em gatos com DRC (Goldstein *et al.*, 1998).

Em gatos com suspeita de ulceração gástrica, o sucralfato pode ser benéfico, uma vez que origina um revestimento protector sobre a úlcera, reduzindo sinais como dor, náusea e vômito (Plotnick, 2007).

5.4 Fluidoterapia

Embora existam alternativas para incentivar a ingestão adicional de água em casa (substituição da ração seca por húmida, ou adição de água ou caldos à comida), a mesma é por vezes inadequada na DRC (Plotnick, 2007). Para gatos hospitalizados com falência renal, a fluidoterapia permanece a base do tratamento. A administração de fluidos a gatos com DRC permite corrigir a desidratação e aumentar a produção de urina, reduzindo a azotémia. A fluidoterapia corrige ainda o desequilíbrio ácido base e ajuda a restabelecer os níveis normais de fósforo e de potássio. Esta última acção é crucial, pois o aumento dos níveis de fósforo e a diminuição dos níveis de potássio podem acelerar a progressão da lesão renal. A reposição de vitaminas através da fluidoterapia é também importante, pois os gatos com DRC apresentam dificuldades na conservação de vitáminas hidrossolúveis, como a vitamina B e a vitamina C (Plotnick, 2007).

Normalmente, administra-se uma solução electrolítica equilibrada (por exemplo, Lactato de Ringer) cada 1, 2 ou 3 dias se necessário. A hipertensão é uma complicação conhecida da DRC em gatos. Desconhece-se no entanto, se administração excessiva de cloreto de sódio através de fluidos parenterais exacerbará as complicações clínicas associadas à

hipertensão na doença renal (Roudebush *et al.*, 2009). Além disso, a utilização de fluidos contendo sódio para administração subcutânea não fornece água electrolítica livre e pode promover hipertensão sistémica, hipernatrémia, ou sobrecarga circulatória em pacientes com função cardíaca comprometida (Polzin *et al.*, 2009a).

A desidratação aguda deverá ser corrigida rapidamente para minimizar o risco de lesão renal adicional, através da administração endovenosa (EV) de uma solução electrolítica equilibrada. Quando não for possível administrar fluidos por via endovenosa, deve optar-se pelas vias oral ou subcutânea. A administração a longo prazo de soluções electrolíticas equilibradas por via subcutânea tem sido defendida em pacientes com DRC para prevenção da desidratação, maximização do fluxo sanguíneo renal e da TFG, aumento do débito urinário e melhoria das manifestações clínicas de desidratação. As evidências empíricas sugerem que alguns gatos individualmente podem beneficiar de fluidoterapia subcutânea a longo prazo. Contudo, não existem estudos clínicos controlados que determinem se essa terapêutica prolonga a sobrevivência e melhora a qualidade de vida dos gatos com DRC (Roudebush *et al.*, 2009).

Geralmente, o volume a administrar varia entre 75 a 100 mL por dose. Se a resposta do paciente for inferior à desejada, a dose pode ser cautelosamente aumentada, pois é importante reconhecer que, embora o paciente esteja poliúrico, uma administração excessiva de fluidos subcutâneos poderá originar uma sobrecarga de fluidos no organismo. A manutenção da hidratação na DRC depende da adequação da PD compensatória. Os felídeos parecem ser particularmente susceptíveis à desidratação crónica, talvez pela magnitude da PD ser inadequada (Polzin *et al.*, 2009a).

São necessários estudos adicionais sobre fluidoterapia, que avaliem os parâmetros fisiológicos e clínicos em animais com DRC.

5.5 Diuréticos

Existem já estudos preliminares acerca da utilização de fluidos endovenosos e de vários diuréticos em gatos adultos e saudáveis. Nestes, o efeito renal do manitol foi superior ao da furosemida e dopamina em conjunto, quando utilizados como adjuntos da fluidoterapia diurética. A utilização de diuréticos deve ser limitada a doentes em crise urémica, e não utilizado em gatos com DRC estável (Roudebush *et al.*, 2009).

5.6 Terapêutica anti-hipertensiva

A hipertensão, em conjunto com a proteinúria, é provavelmente um dos factores que mais contribui para a progressão da DRC (Locatelli *et al.*, 2002). A prevalência da hipertrofia ventricular esquerda é elevada em pacientes com DRC ligeira, aumentando

significativamente com o declínio da função renal. Segundo estas considerações, a DRC tem sido definida como um *estado vasculopático* (“vasculopathic state”). De facto, vários ensaios de larga escala identificaram o aumento da concentração da creatinina sérica como um importante factor de risco cardiovascular. Deve ter-se especial cuidado no tratamento eficaz dos factores de risco cardiovascular nestes doentes. Por este motivo, a terapêutica anti-hipertensiva eficaz é o tratamento mais importante nestes pacientes, não apenas para atrasar a progressão da DRC, mas também para reduzir a sobrecarga cardiovascular (Locatelli *et al.*, 2002).

Os autores defendem que a terapêutica anti-hipertensiva deve ter início em gatos com sinais clínicos consistentes com lesão de órgãos alvos relacionadas com a pressão, e/ou com valores de pressão sanguínea que excedam persistentemente os 180/120 mm Hg. Contudo, o efeito renoprotector da terapêutica anti-hipertensiva é largamente extrapolado de observações em humanos e de estudos experimentais com animais. Os benefícios potenciais da intervenção em animais sem sinais clínicos incluem o retardamento da progressão da doença renal, o prolongamento do tempo de sobrevivência e a redução da incidência da retinopatia hipertensiva e da encefalopatia (Roudebush *et al.*, 2009). Vários estudos têm sido desenvolvidos no intuito de determinar qual a melhor terapêutica para o controlo da hipertensão em gatos. Os fármacos estudados dividem-se no grupo dos antagonistas dos canais de cálcio como a amlodipina, nos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA's) como o benazepril, e nos β -bloqueadores nomeadamente o propanolol.

Os esforços iniciais para tratar a hipertensão em gatos foram efectuados por tentativa erro, conduzindo a resultados variáveis. Recentemente, os resultados mais consistentes têm sido alcançados pela utilização dum antagonista dos canais de cálcio, a amlodipina. Os resultados do estudo de Elliott *et al.* (2001) confirmaram e acrescentaram dados aos estudos prévios. Todos os casos tratados com amlodipina demonstraram uma redução média de 49 mm Hg na pressão arterial sistólica. Estes autores sugerem que o tratamento com amlodipina resulta numa pequena diminuição nas concentrações plasmáticas de potássio, verificando-se um aumento da necessidade de suplementação em potássio nos pacientes que estão sob esta terapêutica. Numa primeira abordagem, a amlodipina individualmente ou em combinação com β -bloqueadores é eficaz na redução da pressão arterial sistémica. A sua eficácia foi verificada em 57% dos gatos que foram avaliados durante pelo menos 3 meses, os quais atingiram valores de PS <165 mm Hg. A dose de amlodipina usualmente recomendada é de 0,1 a 0,25 mg/Kg de peso corporal (Elliott & Brown, 2004).

Por outro lado, o tratamento com benazepril, um IECA, prolongou a TFG singular nos nefrónios remanescentes de gatos com insuficiência renal induzida. A administração de

benazepril está também associada a uma redução pequena no grau de hipertensão sistêmica, e a um aumento na TFG. Este fármaco pode ser um tratamento eficaz para retardar a progressão da falência renal em gatos com DRC (Brown *et al.*, 2001). Além disso, os estudos sugerem que se trata de um anti-hipertensivo bem tolerado em terapêuticas prolongadas em gatos com DRC, não sendo necessárias precauções especiais para a sua utilização. Os seus efeitos benéficos incluem também a sua acção anti-proteinúrica, pois reduz as perdas proteicas urinárias em gatos mantendo a concentração das proteínas plasmáticas (King *et al.*, 2006). Adicionalmente, observou-se também um aumento do apetite em felídeos com uma proteinúria inicial ≥ 1 . A acção do benazepril no melhoramento do apetite e peso corporal em gatos com DRC é possível, uma vez que efeitos similares foram observados num ensaio laboratorial controlado com gatos saudáveis em crescimento (King *et al.*, 2006). A dosagem recomendada é de 0,5 a 1,0 mg/Kg por dia (Elliott & Brown, 2004).

Os IECA's e agentes β -bloqueantes não parecem ser eficazes como agentes únicos em tratamentos prolongados da hipertensão sistêmica em gatos, ao contrário da amlodipina (Roudebush *et al.*, 2009). É possível no entanto, que a combinação de IECA's e bloqueadores de canais de cálcio confira um efeito renoprotector aditivo ou sinérgico, para além do controlo da pressão sanguínea. Esta característica revela-se particularmente importante, pois na maioria dos pacientes com DRC são necessários regimes anti-hipertensivos com combinações de fármacos, de forma a obter uma pressão sanguínea adequada. Esta combinação pode fornecer um melhor controlo da pressão sanguínea, ser melhor tolerada e possuir menos efeitos secundários do que a terapêutica de um fármaco apenas, podendo ainda exercer um efeito renoprotector maior em paciente de risco de falência renal, do que apenas um IECA ou um bloqueador dos canais de cálcio. Todavia, são ainda poucas as informações actualmente disponíveis que confirmem esta hipótese (Locatelli *et al.*, 2002).

Os animais que estejam sob tratamento anti-hipertensivo devem ser monitorizados cuidadosamente, ao fim de 7 a 14 dias após a instituição da terapêutica. Em casos severos, com evidência de lesão por hipertensão de órgãos alvo, a hospitalização pode ser necessária para determinar diariamente o valor de PS. Após estabilização, a monitorização da PS deverá ser feita cada 6 a 8 semanas (Elliott & Brown, 2004).

Na tabela n.º 5 estão apresentados algumas considerações acerca da abordagem à hipertensão felina.

Tabela 5 - Abordagem lógica por etapas no tratamento da hipertensão felina (Adaptado de Elliott & Watson, 2009).

ETAPA	ABORDAGEM
1 ^a	Administração de um bloqueador de canais de cálcio (BCC), geralmente besilato de amlodipina na dose de 0,1 a 0,25 mg/Kg/dia
2 ^a	Aumentar a dose de amlodipina até 0,5 mg/Kg/dia
3 ^a	Terapêutica combinada com BCC e um IECA

5.7 Terapêutica de substituição da hormona eritropoetina

Como se referiu, a patogénese da anemia na DRC é multifactorial. O tratamento em medicina com eritropoetina humana (r-HuEPO) eliminou virtualmente a anemia e a dependência das transfusões, comuns em pacientes humanos com doença renal em fase terminal. O hematócrito, a concentrações de hemoglobina, e a contagem de eritrócitos aumentaram segundo um modo dose-dependente, após a administração endovenosa ou subcutânea de r-HuEPO. A resolução da anemia melhorou os sintomas de depressão, fraqueza, debilidade física, aumentando consideravelmente a qualidade de vida destes pacientes. Do mesmo modo, a maioria dos cães e gatos do estudo de Cowgill *et al.* (1998) melhoraram o apetite e aumentaram a força. Estas observações confirmaram o papel primordial da deficiência em eritropoetina no desenvolvimento da anemia associada à doença renal, e revelaram a sua contribuição para a expressão clínica da síndrome urémica (Cowgill *et al.*, 1998).

O custo e as limitações práticas da transfusão sanguínea tem impedido o tratamento eficaz da anemia em animais em estadio terminal da doença renal. A estrutura molecular da eritropoetina, e os seus receptores alvo, são razoavelmente conservados entre os mamíferos, permitindo uma actividade biológica cruzada entre as espécies. Consequentemente, a r-HuEPO (Eprex®, Neorecormon®) pode ser uma substituição adequada de eritropoetina em animais urémicos com anemia. De acordo com o estudo de Cowgill *et al.* (1998), a administração de eritropoetina na dose inicial de 400U/Kg/semana via SC, o hematócrito desejado de 30 a 40% foi atingido durante o primeiro mês de tratamento em todos os animais. A administração subcutânea de r-HuEPO revelou-se eficaz e permitiu a sua administração pelos proprietários. Não se estabeleceu a dosagem óptima com este estudo, mas foi evidente a necessidade dum regime terapêutico flexível e

supervisionado. Com a administração de r-HuEPO, verificou-se um aumento da concentração sérica de potássio, à semelhança do observado em pacientes humanos, e reflectindo uma melhoria no apetite e um aumento na ingestão de potássio dietético (Cowgill *et al.*, 1998).

Alguns dos efeitos adversos mais comuns associados à administração de r-HuEPO documentados em humanos foram também verificados nos animais, e incluem (1) hipertensão sistémica, (2) deficiência em ferro, (3) hipercalémia, (4) convulsões, e (5) coagulação no hemodializador e acesso vascular de pacientes em hemodiálise. Estes sinais representam geralmente reacções previsíveis ao aumento da massa eritrocitária em pacientes cronicamente acostumados à anemia e à hipoxia. Na terapêutica de substituição desta hormona deve providenciar-se uma quantidade adequada de ferro por suplementação oral, a fim de se prevenir a sua depleção e maximizar-se a eritropoese (Cowgill *et al.*, 1998). Pensa-se que as convulsões em humanos se relacionem com adaptações compensatórias ao aumento do número de eritrócitos e não directamente com a r-HuEPO. Durante a terapêutica, a hipertensão arterial sistémica deve ser monitorizada e tratada, de forma a reduzir o risco de complicações. A formação de anticorpos anti-r-HuEPO é um outro efeito adverso importante descrito em animais, que limita a segurança e as indicações potenciais da sua utilização. A formação de anticorpos conduz a uma anemia progressiva não regenerativa, não responsiva à administração adicional de r-HuEPO. No entanto, em canídeos e felídeos com anemia profunda e falência renal avançada, a melhoria no bem-estar clínico associada à administração de r-HuEPO pode equilibrar os riscos inerentes da formação de anticorpos (Cowgill *et al.*, 1998).

Conforme já foi referido, os pacientes sob este tipo de terapêutica devem ser monitorizados para a identificação precoce da recorrência da anemia, a qual pode denunciar o início da formação dos anticorpos. O tratamento deve ser terminado se houver suspeita de anemia associada à presença de anticorpos anti-r-HuEPO (Polzin *et al.*, 2009a). A duração da terapêutica com a r-HuEPO é variável de acordo com a gravidade da anemia e os resultados esperados, podendo ir até às 8 semanas de tratamento (Cowgill *et al.*, 1998).

Uma outra hipótese para a terapêutica de substituição hormonal de eritropoetina inclui a darbepoetina alfa (Aranesp®), que consiste numa forma de r-HuEPO de longa duração. Em comparação com a r-HuEPO regular, a darbepoetina tem um tempo de semi-vida e um potencial superiores, uma vez que apresenta a mesma eficácia clínica com menos administrações. Além disso, a probabilidade de formação de anticorpos anti-eritropoetina é também inferior quando se utiliza este último composto. Apesar destes efeitos, a sua utilização ainda não é suportada por estudos clínicos em felídeos com DRC (Roudebush *et al.*, 2009).

Até que haja disponível uma eritropoetina homóloga, o recurso à r-HuEPO requer uma avaliação conscienciosa dos riscos e benefícios para cada animal individual (Cowgill *et al.*, 1998). Os melhores candidatos incluem gatos sintomáticos, com hematócrito inferior a 20%. (Roudebush *et al.*, 2009).

5.8 Terapêutica do Hiperparatiroidismo renal secundário

A redução dos valores de PTH através do controlo da ingestão de fósforo pela dieta aumenta a sobrevivência de gatos com DRC. Contudo, a restrição de fósforo, que se encontra nas dietas renais pode não ser suficiente para prevenir a hiperfosfatémia, exigindo a adição de quelantes intestinais de fósforo, como os sais de alumínio (por exemplo, o hidróxido de alumínio) e os sais de cálcio (por exemplo, carbonato de cálcio), numa dose de 30 a 90 mg/Kg/dia, administrados oralmente com a comida. Os sais de alumínio têm sido removidos do mercado humano devido às preocupações relativas à toxicidade do alumínio (Plotnick, 2007), pois a sua retenção tem sido associada a efeitos adversos hematológicos, esqueléticos, e do sistema nervoso. Por outro lado, os sais de cálcio podem promover hipercalcémia (Polzin *et al.*, 2009). O carbonato de lantânio octahidratado (Renalzin®) é um novo quelante intestinal do fósforo usado em medicina humana que não contém nem alumínio, nem cálcio. É considerado um agente eficaz e bem tolerado, no tratamento a curto-prazo da hiperfosfatémia. A dose inicial recomendada de lantharenol em medicina veterinária é de 200 mg BID, PO. Este composto é comercializado sob a forma de aditivo alimentar, e deve ser colocado sobre a ração.

A dose dos agentes quelantes intestinais de fósforo deve ser ajustada até reduzir a sua concentração plasmática abaixo dos 6 mg/dL (Polzin *et al.*, 2009). Existem actualmente outros quelantes intestinais do fósforo disponíveis no mercado para utilização veterinária compostos de carbonato de cálcio e chitosano (Epakitin®). Uma vez que os sais de cálcio são produtos à base de cálcio, existe alguma preocupação relativamente à sua utilização e a elevação dos níveis sanguíneos de cálcio, especialmente se administrado juntamente com calcitriol (Plotnick, 2007).

A normalização dos valores de fósforo não garante que os níveis de PTH retornem ao normal, pois a restrição de fósforo só é eficaz em animais que mantêm um número adequado de células tubulares saudáveis para sintetizarem calcitriol, uma vez controlados os efeitos inibitórios do excesso de fósforo. Em pacientes cujo nível de PTH permanece alto, pode ser necessária a administração de calcitriol. No entanto, uma vez que a dose efectiva de calcitriol necessária para reduzir os valores de PTH em gatos com DRC e HPTHr não foi ainda determinada, a restrição dietética de fósforo deve ser a abordagem inicial do controlo da elevação da PTH (Plotnick, 2007). Os dados que existem são ainda insuficientes para permitir fundamentar a recomendação da administração de calcitriol em gatos, em qualquer

dos estadios da DRC, pois os estudos não confirmam os benefícios clínicos do calcitriol, sendo até possível que não tenha qualquer benefício (Polzin *et al.*, 2009). Não deve ser administrado calcitriol em gatos até que a hiperfosfatemia esteja controlada. Se o produto cálcio x fósforo exceder 70, ou se as concentrações plasmáticas de fósforo permanecerem acima dos 6 mg/dL, o calcitriol está desaconselhado devido ao risco de mineralização de tecidos moles, incluindo o tecido renal (Plotnick, 2007).

5.9 Diálise

Em medicina humana, a hemodiálise é o meio mais comum e importante de substituir ou suplementar a função excretória renal. Este método tem sido utilizado com sucesso no tratamento dos sinais clínicos da urémia em gatos (Roudebush *et al.*, 2009). Embora a hemodiálise seja primariamente indicada no tratamento de gatos com falência renal aguda potencialmente reversível, podem haver pacientes com DRC nos quais esta técnica devia ser considerada como um método auxiliar apropriado. É o caso por exemplo da fase preparatória para um possível transplante renal. É provável que a hemodiálise seja mais benéfica quando a concentração sérica de ureia excede os 90 mg/dL, e a concentração sérica de creatinina excede os 8 mg/dL (Roudebush *et al.*, 2009).

Em geral, é provavelmente inapropriado recomendar a hemodiálise para tratamentos prolongados em felídeos com DRC até que sejam realizados estudos que confirmem a sua eficácia terapêutica (Roudebush *et al.*, 2009).

Um outro método a considerar consiste na bacterioterapia intrainstestinal, também designado diálise entérica. O conceito de diálise entérica baseia-se na premissa de que a parede intestinal funciona como uma membrana semi-permeável: os solutos que estão altamente concentrados na corrente sanguínea difundem-se prontamente do plasma para o lúmen intestinal. Assim, a ingestão de bactérias vivas que catabolizem os solutos urémicos no intestino criariam um gradiente favorável para a difusão das toxinas urémicas no sentido sangue-intestino. Existe um fármaco recente (Azodyl®) utilizado para esse fim, consistindo num suplemento nutricional sob a forma de cápsulas que contém *Enterococcus thermophilus*, *Bifidobacterium longum*, e *Lactobacillus acidophilus*. Contudo, não foram ainda realizadas experiências controladas relativas ao uso destes probióticos no tratamento da azotemia e DRC em gatos (Plotnick, 2007).

5.10 Transplante renal

Os aloenxertos renais tornaram-se uma opção terapêutica viável para gatos com DRC. A imunossupressão a longo-prazo em conjunto com corticoterapia oral e ciclosporina têm sucesso comprovado em gatos, embora seja necessária uma monitorização regular.

Contudo, podem ocorrer complicações graves ou mesmo fatais de transplante renal em gatos. Os critérios de selecção recomendados para o receptor de transplante felino incluem (1) descompensação precoce da DRC para a qual a terapêutica já não é eficaz, (2) perda de peso superior a 20% do peso corporal saudável, (3) ausência de história recente de infecção do tracto urinário, (4) ausência de condições clínicas sérias concomitantes, (5) ausência de evidências de disfunção cardíaca, e finalmente (6) testes negativos para infecções sistémicas virais crónicas. Outros critérios a serem avaliados aquando da consideração do transplante renal incluem o compromisso emocional e financeiro do proprietário para os cuidados imediatos e a longo-prazo do seu animal, assim como o acesso a veterinários familiarizados com o tratamento das complicações que se venham a desenvolver nos receptores de transplante renal (Roudebush *et al.*, 2009).

São necessários estudos que comparem os benefícios clínicos da terapêutica médica e do transplante renal. Os custos elevados, as complicações técnicas, a inconveniência e a disponibilidade limitada continuarão a adiar o uso sistemático do transplante renal em muitos felídeos com DRC (Roudebush *et al.*, 2009).

5.11 Recomendações terapêuticas baseadas na evidência

A medicina baseada na evidência representa o maior avanço intelectual na tomada das decisões clínicas e na determinação do tratamento do paciente. O objectivo deste tipo de medicina consiste em facilitar a aplicação dos cuidados médicos uniformizados, baseados na melhor evidência disponível dos benefícios, limitações, e riscos das recomendações terapêuticas. Para tal, foi elaborado um esquema de classificação proposto para a nutrição clínica veterinária que define a força e a qualidade das recomendações. Este esquema pode ser útil também na área da nefrologia veterinária. Estas linhas de orientação categorizam a qualidade da evidência em grau 1 a 4, baseando-se nas evidências provadas, e estão resumidas na figura 5. O grau 1 e 2 são evidências com a mais alta qualidade para aplicação no âmbito da clínica, enquanto o grau 4 serão as evidências de qualidade mais baixa. A qualidade e a força da evidência podem ser utilizadas para fazer uma recomendação acerca do recurso a uma modalidade terapêutica em particular. Embora a medicina baseada na evidência nem sempre conduza a uma resposta definitiva, pode providenciar um sistema de referência para a tomada de decisões e para a compreensão da relação risco-benefício das várias terapêuticas ou planos preventivos.

Na tabela n.º 6 encontram-se resumidas as considerações para a terapêutica da DRC felina, de acordo com o seu grau de evidência.

Figura 5 - Grau de qualidade das evidências orientadoras.

Grau 1: evidência obtida a partir de uma ou mais pesquisas médicas randomizadas controladas e propriamente definidas, executadas em pacientes clínicos e das espécies alvo;

Grau 2: evidência obtida a partir de estudos controlados randomizados e propriamente definidos, executados em animais da espécie alvo com doença espontânea num ambiente de laboratório ou colônia de pesquisa animal;

Grau 3: evidência obtida a partir de estudos apropriadamente controlados não randomizados, estudos apropriadamente desenhados de coorte e de caso-controlo, estudos que utilizam modelos aceites de doença ou simulações na espécie alvo, estudos não controlados de séries de casos ou de resultados dramáticos;

Grau 4: evidência obtida a partir de estudos conduzidos noutras espécies, relatórios de comités de peritos, estudos descritivos, relatórios de casos, justificações patofisiológicas, e opiniões de peritos reconhecidos desenvolvidas com base nas respectivas experiências clínicas.

Tabela 6 - Sumário dos graus de evidência que suportam as recomendações para a terapêutica da DRC felina (Adaptada de Roudebush *et al.*, 2009).

GRAU DE EVIDÊNCIA*	RECOMENDAÇÕES TERAPÊUTICAS
Grau 1	Dietas renais terapêuticas IECA's (redução da magnitude da proteinúria; aumento do apetite em gatos com Pur/Cur > 1.0)
Grau 3	Dietas renais terapêuticas Terapêutica anti-hipertensiva (amlodipina em gatos com DRC e hipertensão provada) Eritropoetina recombinante humana ou felina (em gatos anêmicos com DRC) Suplementação de potássio (gatos com DRC e hipocalémia) Restrição de fósforo dietético (gatos de estadio III e IV de DRC)
Grau 4	Fluidoterapia (administração subcutânea de fluidos a longo prazo) Suplementação de potássio (em todos os gatos com DRC) Quelantes intestinais de fósforo Terapêutica alcalinizante (gatos acidóticos com DRC) Alimentação assistida (anorexia e subnutrição em gatos com DRC) IECA's (DRC não proteinúrica)

*De acordo com o autor não estão descritas evidências de grau 2.

6 Prognóstico

Vários factores estão significativamente associados a uma sobrevivência reduzida em gatos com DRC. De acordo com o estudo de King *et al.* (2007) as variáveis com significância estatística incluíam (1) o aumento da concentração plasmática de creatinina, de fósforo e de ureia, (2) o rácio Pur/Cur, (3) a redução da concentração de hemoglobina sanguínea e do hematócrito, e (4) o aumento da contagem sanguínea de leucócitos. Contudo, não foi possível identificar nenhuma variável singular preditiva do tempo de sobrevivência, provavelmente pelo facto do número relativamente baixo de gatos que atingiram término do estudo.

Os felídeos diagnosticados com DRC têm um curso clínico muito variável, e muitos morrerão dessa mesma doença. Os factores que predizem a progressão da doença renal para um estadio terminal, resultando na morte ou eutanásia do paciente, ainda não foram identificados em gatos com ocorrência espontânea da doença renal, embora, na

generalidade, gatos com concentrações plasmáticas elevadas de creatinina no momento do diagnóstico, apresentem menor tempo médio de sobrevivência (Syme, 2006).

7 Monitorização

A resposta ao tratamento deve ser monitorizada em intervalos apropriados. A informação de base, obtida antes do início do tratamento, ou depois da correcção de uma crise urémica, deve ser considerada a linha de orientação para comparação com a progressão do paciente. Sugerem-se avaliações a cada 2 a 4 semanas até que esteja estabelecida a resposta terapêutica inicial. Contudo, esta frequência poderá variar dependendo da severidade da disfunção renal, da presença de complicações, e da resposta ao tratamento. Pacientes que estejam a receber tratamentos com eritropoetina e calcitriol necessitam de uma monitorização frequente e vitalícia. Após a primeira resposta positiva ao tratamento, gatos nos estadios I e II da DRC poderão necessitar de avaliações menos frequentes, de cada 6 a 12 meses. Por outro lado, pacientes com proteinúria significativa requerem uma monitorização rigorosa. Nos estadios III e IV, as re-avaliações devem ser feitas cada 2 a 4 meses, dependendo da estabilidade da sua função renal (Polzin *et al.*, 2005).

II. Estudo da Doença Renal Crónica Idiopática Felina

1 Objectivos

Os objectivos deste estudo consistiram na (1) caracterização da amostra de felídeos com DRC idiopática, (2) na determinação da frequência da síndrome idiopática de DRC na amostra de felídeos internados do hospital, (3) na aplicação do sistema de estadiamento da doença renal proposto pela IRIS aos felídeos incluídos na amostra, (4) na avaliação da evolução clínica dos casos, e paralelamente (5) na avaliação da utilização do carbonato de lantânio (Renalzin®) como quelante do fósforo em três felídeos com DRC.

2 Materiais e métodos

O presente estudo foi realizado no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa (FMV), da Universidade Técnica de Lisboa (UTL), entre Setembro de 2008 e Janeiro de 2009. Foram incluídos todos os felídeos com diagnóstico de DRC idiopática submetidos a internamento (tabela 7). O diagnóstico de DRC foi baseado na presença de azotémia persistente (concentração plasmática de creatinina acima do valor laboratorial de referência de 2.03mg/dL), e de redução da capacidade de concentração urinária (DUE <1040). Foram excluídos os felídeos com sinais de doença extra renal ou com presumíveis causas pré-renais de azotémia no momento inicial do diagnóstico. Do mesmo modo, animais com FIV, FELV, PIF ou doença renal específica, como rins poliquísticos, hidronefrose, tumor renal ou urolitíase, e em que o diagnóstico de DRC era secundário a uma qualquer causa identificada foram também excluídos. A recolha de dados foi efectuada pelo preenchimento de um inquérito adaptado do proposto pela IRIS (anexo 2), e pela consulta das informações contidas nos registos clínicos. Foi calculada a frequência da DRC, relativamente ao total de felídeos internados durante o período em que decorreu o estudo.

Os sete felídeos incluídos na amostra foram caracterizados relativamente à idade (anos), ao sexo, à raça, ao estado reprodutivo (inteiro vs castrado), aos dados da história pregressa, aos sintomas, e ao estadio da DRC. Para efeitos de estadiamento foram utilizados os valores de creatinina após estabilização com fluidoterapia nos felídeos em que foi possível obter mais do que uma medição. Naqueles em que tal não aconteceu, foi utilizado o valor de concentração plasmática de creatinina determinado. Os valores de referência utilizados para cada estadio são os propostos pela International Renal Interest Society (IRIS). Registou-se ainda a evolução dos casos, tendo em conta as alterações observadas nos valores de concentração plasmática de creatinina, ureia e de fósforo. Com os valores obtidos de concentração de creatinina plasmática na primeira consulta, foi feita a associação com o tempo de sobrevivência (em dias), no intuito de verificar a existência de alguma relação

preditiva entre o valor de creatinina e a esperança de vida do animal. Para tal calculou-se o Coeficiente de Correlação de Pearson. Este coeficiente foi ainda calculado para verificar a associação entre os valores de concentração plasmática de creatinina após fluidoterapia e o tempo de sobrevivência, nos felídeos que apresentavam estes dados.

Sempre que possível, os animais da amostra em estudo foram submetidos a análises sanguíneas para determinação dos perfis hematológico e bioquímico, e urianálises (urina tipo II). Os valores de referência utilizados são os recomendados para a espécie felina de acordo com Blood & Studdert (2002). Os resultados foram organizados de acordo com os valores obtidos à primeira consulta, e ainda relativamente à evolução clínica observadas nas consultas de seguimento. Estas análises laboratoriais complementares foram realizadas no Laboratório de análises clínicas Professor M. Braço Forte, da FMV. Foram também efectuados exames de imagiologia (radiologia e ultrasonografia), e medição da pressão sistémica arterial no Hospital Escolar da FMV. Num dos felídeos em estudo foi possível obter a determinação dos valores de PTH sérica, realizada no laboratório externo “DNAtech – Investigação Científica e Análises Moleculares, Lda.”, em Lisboa. Foi também possível obter o resultado de uma histopatologia renal efectuada no Laboratório de Anatomia Patológica da FMV, cuja amostra para análise foi colhida durante a necrópsia de um dos felídeos.

As amostras de sangue foram colhidas por venopunção periférica (veia cefálica ou femural) ou central (veia jugular), tendo sido recolhido para tubos heparina lítio e de EDTA, para depois serem laboratorialmente processados. Para a determinação do valor de PTH, o sangue foi colhido para tubo heparina lítio e centrifugado para a obtenção de soro. Após este procedimento foi conservado por congelação e posteriormente enviado para o laboratório externo acima referido. A colheita de urina foi obtida livremente. A urianálise incluiu a determinação da densidade urinária específica por refractometria, análise bioquímica semi-quantitativa através de tiras reagentes químicas (“dipstick”), e ainda o exame microscópico de sedimento. As medições de pressão sanguínea arterial foram realizadas pelo método Doppler indirecto, utilizando o pulso radial com o felídeo em decúbito esternal ou sentado, na presença do proprietário.

Todos os felídeos incluídos na amostra foram submetidos a terapêutica com fluidoterapia endovenosa e/ou subcutânea, anti-eméticos (metoclopramida), anti-ácidos (ranitidina e famotidina), e dieta hipoproteica renal. Os sinais clínicos ou doenças concomitantes foram tratadas apropriadamente.

Uma vez que não houve em todos os felídeos um seguimento presencial do caso, foi posteriormente realizado o preenchimento do inquérito com base nos dados registados nas fichas clínicas, e consulta das análises realizadas.

Durante a realização deste trabalho foi realizado concomitantemente um outro estudo acerca da utilização do Lantharenol® como quelante intestinal do fósforo em 3 felídeos com DRC, o qual foi apresentado como comunicação livre, no 18º Congresso Nacional APMVEAC realizado entre 29 e 31 de Maio de 2009 (anexo 4). Neste trabalho foram incluídos 3 felídeos apresentando hiperfosfatemia (fósforo > 5,0 mg/dL), creatinina > 2,0 mg/dL, ureia > 74,9 mg/dL, e DUE <1040. A terapêutica incluiu fluidoterapia endovenosa e /ou subcutânea, dieta hipoproteica e lantharenol® (renalzin®, Bayer) 200 mg BID, por via oral. Os felídeos foram sujeitos a 3 avaliações, com 45 dias de intervalo (dia 0, dia 45, dia 90), através de exame clínico, análises bioquímicas e hemograma. Foi ainda registada a opinião dos donos relativamente à evolução dos sinais inespecíficos da doença (PU/PD, PP, apetite reduzido ou irregular, alterações na pelagem, vômito, letargia, intolerância ao exercício, alterações comportamentais e cegueira). Para a elaboração deste trabalho foi utilizado o inquérito referido no estudo anterior. Quanto aos casos em estudo, um dos felídeos incluído é comum à amostra de felídeos com DRC idiopática. Os outros 2 felídeos aqui mencionados, apesar de terem diagnóstico de DRC, não reuniam alguns dos critérios definidos para o estudo da DRC idiopática (nomeadamente um diagnóstico de doença renal anterior à data de início do estudo, e a presença de doenças concomitantes exclusivas) e como tal não foram nele incluídos.

A análise dos dados foi realizada no programa Microsoft® Excel, através de métodos de estatística descritiva, incluindo média, máximo, mínimo, frequência absoluta, frequência relativa e o Coeficiente de Correlação de Pearson.

Tabela 7 - Identificação, sexo, idade e exames complementares realizados na amostra estudada.

SEXO	RAÇA	IDADE (ANOS)	HG	BQ	IMAGIO	MEDIÇÃO PS	HISTOPAT RENAL	PTH	
F1	fc	E.C.	9	✓	✓	-	✓	-	✓
F2	mc	E.C.	13	✓	✓	E	✓	-	-
F3	m	Siam	14	✓	✓	-	-	-	-
F4	mc	E.C.	5	✓	✓	E/R	-	✓	-
F5	m	E.C.	17	✓	✓	-	-	-	-
F6	fc	E.C.	18	✓	✓	-	-	-	-
F7	fc	E.C.	15	✓	✓	E	-	-	-

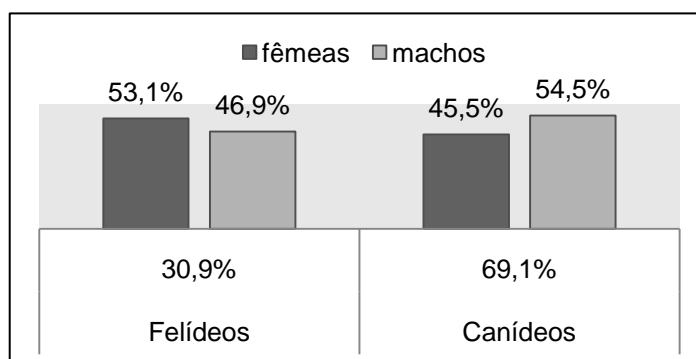
Legenda: (✓) – realizado; (-) não realizado; f – feminino; m – masculino; fc – fêmea castrada; macho castrado; E – ecografia; R – radiografia; E.C. - Europeu Comum; Siam – Siamês; F – felídeo; HG – hemograma; BQ – análises bioquímicas; Imagio – imagiologia; PS – pressão sanguínea; Histop – histopatologia; PTH – determinação da paratormona.

3 Resultados

3.1 Frequência da DRC idiopática felina

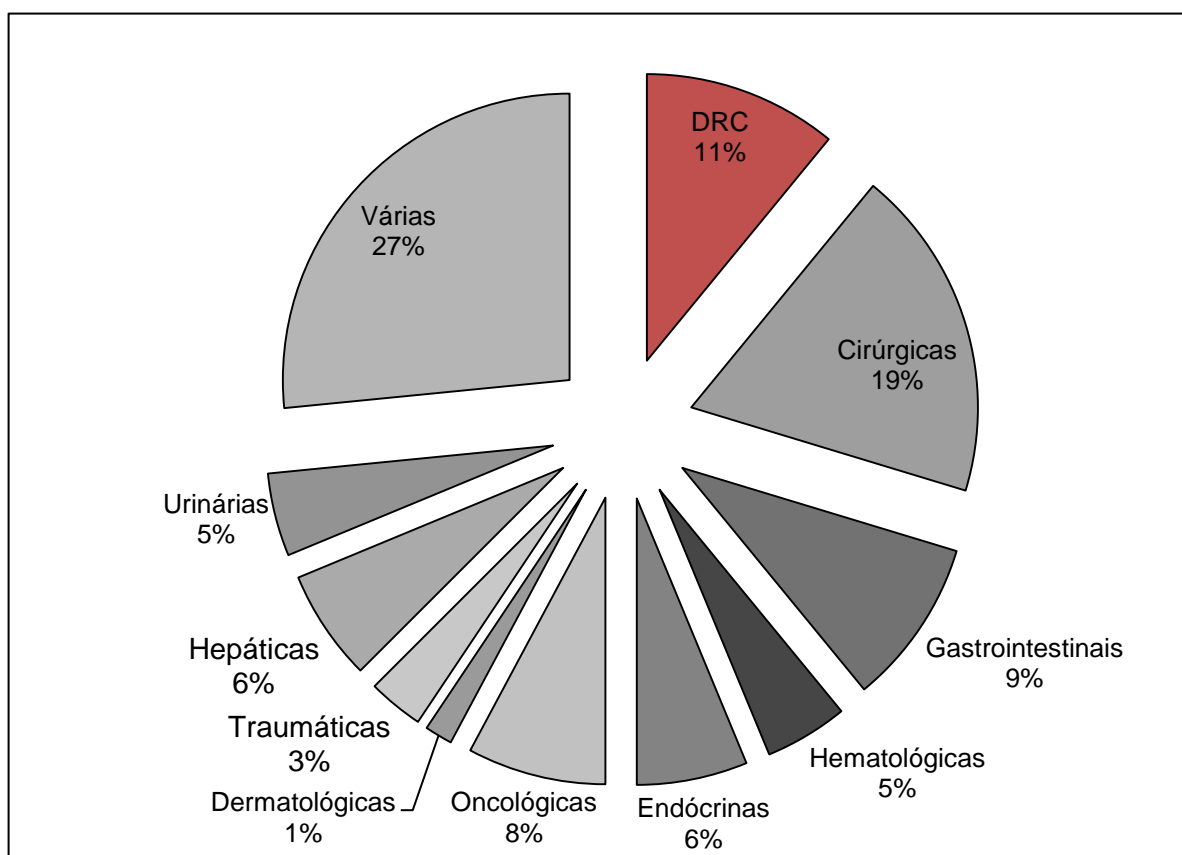
A proporção de felídeos internados no Hospital Escolar da FMV, durante o período em que decorreu o estudo, correspondeu a 30,9% (64/207). Destes, 53,1% eram fêmeas, e 46,9% eram machos (gráfico 1).

Gráfico 1 - Distribuição da amostra de animais internados no Hospital Escolar da FMV entre Setembro de 2008 e Janeiro de 2009, de acordo com a espécie e o sexo.



A amostra de felídeos foi distribuída de acordo com as doenças apresentadas por sistemas, no intuito de se observar a frequência da DRC na amostra em estudo (gráfico 2). Verificou-se uma frequência de 11% de DRC idiopática felina (7/64). Na categoria “várias” foram incluídos os casos em que o diagnóstico apresentava uma associação de doenças e aqueles cujo diagnóstico não estava determinado, no momento do estudo.

Gráfico 2 - Frequência relativa das etiologias observadas em felídeos internados no Hospital Escolar da FMV, entre Setembro de 2008 e Janeiro de 2009.



3.2 Caracterização da amostra em estudo

Foram incluídos neste estudo 7 felídeos com DRC idiopática. Na amostra em estudo, 57,1% (4/7) dos indivíduos pertenciam ao sexo masculino e 42,9% (3/7) ao sexo feminino (gráfico 3). Quanto à idade, verificou-se uma variação entre 5 e 18 anos de idade, com uma média de 13 anos. A média de idades dos felídeos fêmea foi 14 anos, e nos machos foi de 12 anos. Todas as fêmeas eram esterilizadas, e metade dos machos eram castrados (gráfico 4).

A raça mais frequente foi o Europeu Comum, com uma frequência relativa de 85,7% (6/7). Na amostra em estudo apenas um animal pertencia à raça Siamesa, verificando-se neste caso uma frequência relativa de 14,3% (1/7).

Gráfico 3 - Distribuição da amostra de acordo com o sexo (frequência relativa).

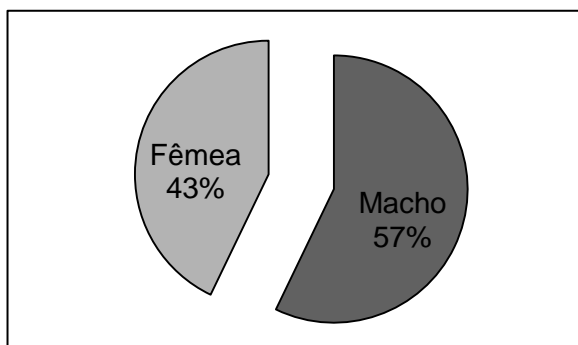
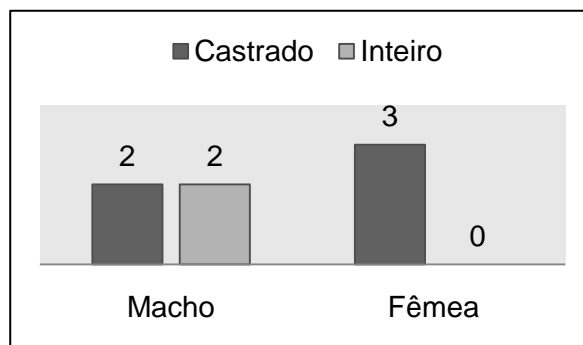


Gráfico 4 - Proporção de felídeos inteiros e castrados (frequência absoluta).



3.3 História pregressa e exame físico

As alterações mais comuns dos achados da história pregressa e do exame físico estão representados, respectivamente, nos gráficos 5 e 6. Na história pregressa dos felídeos com diagnóstico de DRC as alterações mais frequentes incluem apetite reduzido ou irregular (100%), perda de peso (85,7%), poliúria/polidipsia (85,7%), alterações comportamentais (71,4%), vômito (57,1%) e letargia (42,9%). A duração dos sintomas previamente à primeira consulta foi, em média, 5 meses.

O sinal mais comum registado no exame clínico dos felídeos em estudo foi a perda de peso e a má condição física em 100% dos animais, seguido da desidratação (85,7%) e da palidez das mucosas (42,9%).

Gráfico 5 – Dados da história progressa de felídeos, com DRC idiopática – Frequências relativas ($n = 7$).

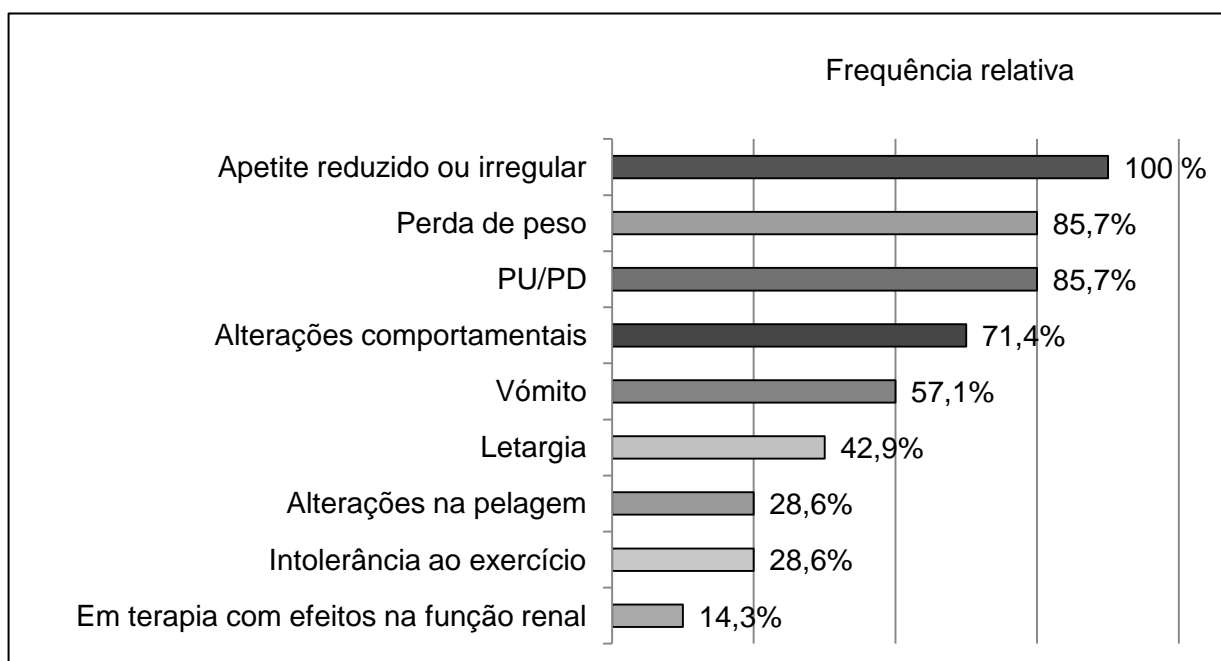
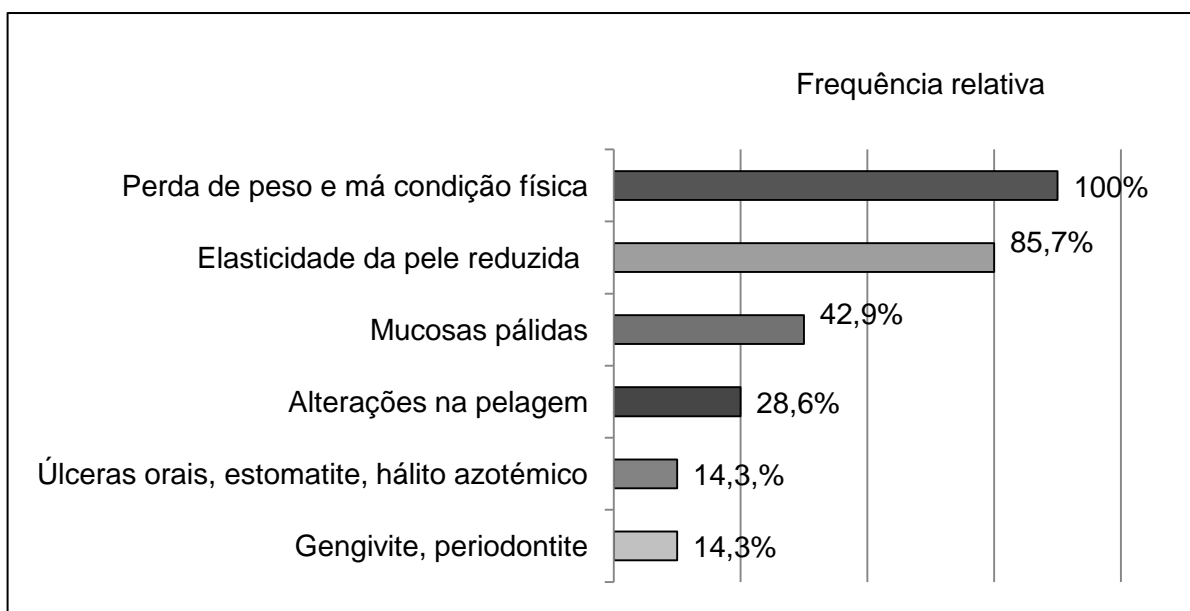


Gráfico 6 - Sinais detectados ao exame físico de felídeos com DRC – Frequências relativas ($n = 7$).



3.4 Hematologia, análises bioquímicas, doseamento de PTH e urianálise

Os parâmetros hematológicos com alterações relevantes dos 7 felídeos estão descritos na tabela 8, e referem-se aos valores obtidos na primeira consulta. Observou-se em 42,9% (3/7) da amostra em estudo uma diminuição dos valores eritrocitários, de hematócrito e de hemoglobina, com valores de hematócrito a variar entre 17 e 34%. No que diz respeito às alterações verificadas na morfologia hematológica, registou-se anisocitose eritrocitária (14,3%, 1/7), e normocitose com normocromasia (14,3%, 1/7).

Tabela 8 - Resultados dos parâmetros hematológicos avaliados em 7 felídeos com DRC.

PARÂMETROS ¹	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
Eritrócitos (5,5-9,3 x 10 ⁶ /µl)	5,72	<u>3,8</u>	5,71	<u>4,95</u>	6,18	<u>4</u>	8,15
Hematócrito (24-25%)	24,8	<u>16,9</u>	28,5	<u>23,4</u>	32	<u>18,7</u>	33,8
Hemoglobina (8-15 g/dL)	8,62	<u>5,8</u>	9,8	<u>7,86</u>	11,2	<u>6,12</u>	10,9
VCM (39-55 fL)	43,3	44,6	50	47,4	51,8	46,7	41,4
HCM (13-18 pg)	15,1	15,2	17,17	15,9	18,1	15,3	13,4
CHCM (30-36 g/dL)	34,8	34,2	34,3	33,4	35	32,7	32,4

Legenda: ¹ - valores de referência recomendados para a espécie felina de acordo com Blood & Studdert (2002); F – felídeo; VCM – volume corpuscular médio; HCM – hemoglobina corpuscular média; CHCM – concentração de hemoglobina corpuscular média; sublinhados encontram-se os valores hematológicos alterados.

Os doseamentos realizados em cada elemento da amostra estão resumidos na tabela 9. Na tabela 10 estão registados os parâmetros bioquímicos avaliados na primeira consulta para cada um dos felídeos. A azotémia foi uma condição observada em 100% (7/7) da amostra na primeira consulta, uma vez que foi um critério de inclusão no estudo. O fósforo foi medido apenas em 4 felídeos dos 7 em estudo, e em 2 foi doseado na primeira consulta. Na tabela 10 colocou-se não só o valor obtido para este parâmetro na primeira consulta, mas também o valor da primeira medição daqueles em que apenas foi efectuada no seguimento dos casos. O seu valor médio diz respeito a 57,1% (4/7) da amostra.

A concentração plasmática de PTH foi determinada em um felídeo, estando o valor (7,6 ng/L) dentro do intervalo laboratorial de referência (< 36,4 ng/L), medido cerca de 145 dias após o diagnóstico inicial e o início do tratamento.

Tabela 9 - Doseamentos realizados em cada felídeo da amostra.

PARÂMETROS	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
Creatinina	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Ureia	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Fósforo	✓	✓	✓	-	-	-	✓
ALT	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓
Glucose	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓
Sódio	✓	-	✓	-	✓	-	✓
Potássio	✓	-	✓	-	✓	-	✓
Cloro	✓	-	✓	-	✓	-	✓
PTH	✓	-	-	-	-	-	-

Legenda: (✓) – realizado; (-) - não realizado; F - felídeo.

Tabela 10 - Valores absolutos e média, das variáveis bioquímicas plasmáticas, creatinina, ureia e fosfato, obtidos nos 7 felídeos em estudo.

PARÂMETROS ¹	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	MÉDIA
Creatinina (0,7-2,2 mg/dL)	4,64	5,03	12	4,98	6,63	9,28	15,4	8,3
Ureia (0-82 mg/dL)	457	337	130	274	344	398	550	355,7
Fosfato (3,1-7,5 mg/dL)	14,4*	14,2*	10,8	-	-	-	5,5	11,2

Legenda: ¹ - valores laboratoriais de referência do Laboratório de Análises Clínicas Professor M. Braço Forte; F – felídeo; (-) – não realizado; * - medição realizada na primeira consulta.

Com o resultado obtido de concentração plasmática de creatinina, efectuou-se o estadiamento da DRC idiopática nos felídeos em estudo. Para isso, o valor de creatinina obtido para cada felídeo foi integrado num dos intervalos de concentração plasmática de creatinina propostos pela IRIS. Nos animais em que se obteve mais do que uma colheita sanguínea para análise, o valor utilizado para efeitos de estadiamento da DRC foi o da última medição. Quando tal não foi possível, foi utilizado o valor apresentado à primeira consulta. A frequência relativa dos diferentes estadios da DRC, observados na amostra em estudo, está representada na tabela 11. Verificou-se que 71,4% (5/7) da amostra em estudo se encontrava no estadio IV de DRC, 14,3% no estadio II (1/7), e 14,3% também no estadio III (1/7).

Tabela 11 – Frequência relativa de felídeos nos estadios I a IV de DRC baseado nos valores de concentração plasmática de creatinina.

ESTADIAMENTO DA DRC (creatinina mg/dL)	FREQUÊNCIA RELATIVA
Estadio I (<1,6 mg/dL)	0%
Estadio II (1,6-2,8 mg/dL)	14,3%
Estadio III (2,9-5,0 mg/dL)	14,3%
Estadio IV (≥5,0 mg/dL)	71,4%

A urianálise foi obtida em 5 animais (tabela 12). O pH urinário era normal (6-7,5) em todas as amostras testadas. A densidade urinária estava diminuída (1015-1020) em todos os animais, sendo o seu valor médio 1012, e moda de 1010. A análise semi-quantitativa da proteína urinária revelou a presença de proteinúria (entre 100 – 300 mg/dL) sem sedimento activo em 2 casos (40%). A cristalúria foi observada em 1 felídeo (20%), e a lipúria foi um achado comum em 2 dos 5 felídeos (40%). Em apenas um felídeo (20%) foi observada a presença de sedimento activo ao exame microscópico, nomeadamente a presença de piúria (20-30 leucócitos/400x).

Tabela 12 - Parâmetros urinários de 5 felídeos com DRC.

URIANÁLISE	FREQUÊNCIA TOTAL (N=5)	FREQUÊNCIA RELATIVA (%)
Hipostenúria	5	100
Proteinúria (100-300 mg/dL)	2	40
Lipúria	2	40
Presença de cristais	1	20
Piúria	1	20

3.5 Pressão Sanguínea Arterial

Os valores de PS foram medidos segundo o método Doppler indirecto. Este parâmetro foi avaliado em dois felídeos (F1 e F2), tendo-se realizado apenas uma avaliação em cada um deles. Os valores obtidos para a pressão arterial sistólica foram, respectivamente para F1 e F2, 140 e 110 mm Hg.

3.6 Imagiologia

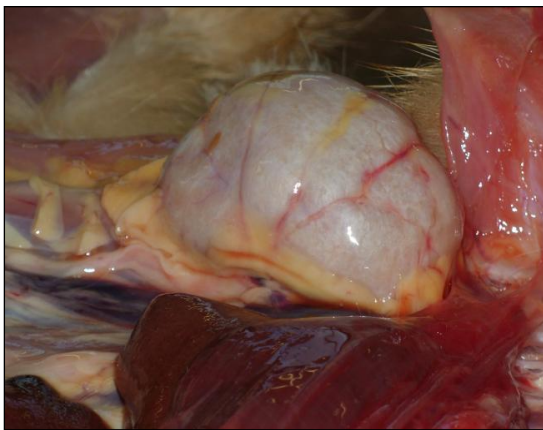
O exame radiológico, torácico e abdominal, foi obtido num felídeo não registando alterações renais.

A ultrasonografia abdominal foi realizada em 3/7 animais, observando-se alterações renais em 66,7% dos casos (2/3). As dimensões renais estavam normais num dos felídeos (felídeo 2, rim esquerdo – 3,72 cm; rim direito – 3,9 cm), sendo que no segundo (felídeo 4) o rim esquerdo apresentava uma dimensão próxima do limite inferior (3,3 cm), assim como o rim direito (3,38 cm). No felídeo 2 foi registado o aumento da ecogenicidade e da espessura do córtex renal em ambos os rins. No felídeo 4, foi observado um anel hiperecogénico medular em ambos os rins, e no rim direito foi visível uma lesão hipoecogénica cortical, no lobo cranial, com 6 mm por 7 mm. Em ambos os casos foi observada perda da transição cortico-medular. Nestes animais a cavidade piélica estava normal, assim como a bexiga, que não apresentava sinais de sedimento, litíase, ou massas.

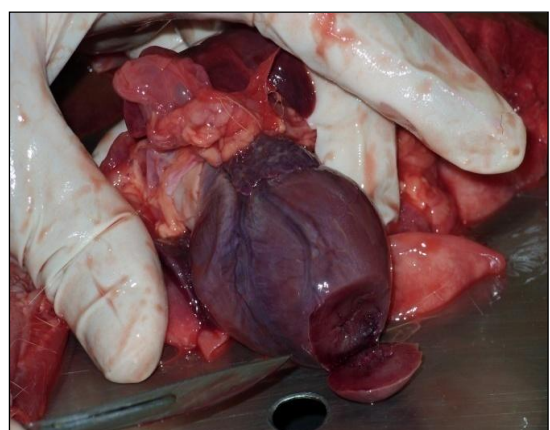
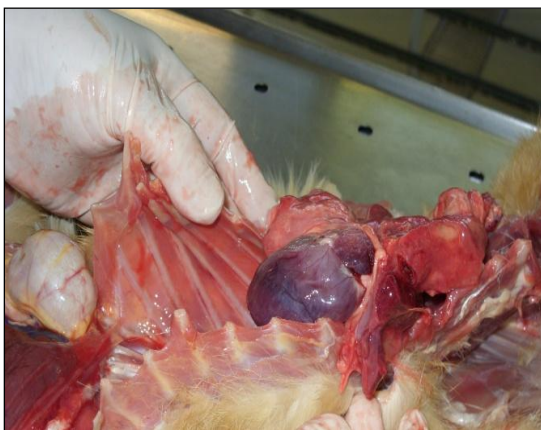
3.7 Histopatologia

O exame histopatológico foi obtido durante a necrópsia de um dos felídeos em estudo (felídeo 2). A conclusão do relatório anatomopatológico revelou a presença de glomerulonefrite crónica, nefrite intersticial em fase inicial e cardiomiopatia hipertrófica (figuras 6 a 9). Foi possível confirmar ao exame microscópico a presença de hiperplasia das paratiróides.

Figuras 6 e 7 - Aspecto macroscópico do rim de um felídeo com DRC idiopática (fotografia original).



Figuras 8 e 9 - Aspecto macroscópico da cardiomiopatia hipertrófica observada num felídeo com DRC idiopática (fotografia original).



3.8 Terapêutica

Nos 7 felídeos em estudo foi realizada uma terapêutica de manutenção, sendo que todos eles foram sujeitos, durante o período em que decorreu o estudo, a um ou mais internamentos, consoante a evolução clínica dos casos. A terapêutica consistiu na administração de fluidoterapia EV, sendo o NaCl 0,90 % a solução electrolítica de eleição, numa dose variável entre 50 a 75 mL/Kg/dia. À fluidoterapia foram adicionados anti-eméticos, nomeadamente metoclopramida (0,2 a 0,5 mg/Kg, EV, q12h), e anti-ácidos como a ranitidina (2,5 mg/Kg, EV, q12h) e a famotidina (0,5 mg/Kg, PO, q12h). Todos os animais foram alimentados com dieta hipoproteica renal.

Paralelamente, três felídeos foram suplementados com um quelante intestinal de fósforo, nomeadamente o carbonato de lantânio (Renalzin®), recomendando-se a sua aplicação sobre o alimento seco, neste caso uma dieta renal, numa dose inicial de 2 mL BID (200 mg Lantharenol®/ml).

3.9 Evolução

Em 5 dos 7 felídeos da amostra foi possível obter mais do que uma avaliação dos parâmetros bioquímicos de creatinina, ureia e fósforo. Com estes, efectuou-se uma análise da sua evolução e registou-se nos gráficos 7, 8 e 9, respectivamente. Nesta análise incluiu-se também o valor obtido na primeira consulta, para efeitos de comparação. Observou-se que os valores de concentração plasmática de creatinina se agravaram em 40% (2/5) da amostra, nomeadamente nos felídeos 2 e 4, de 5,03 e 4,98 mg/dL, para 6,09 e 5,05 mg/dL, respectivamente. Os valores de ureia aumentaram também em 40% (2/5) dos felídeos. Em 60% (3/5) da amostra observou-se que o aumento da concentração plasmática de creatinina é acompanhado pelo aumento da concentração plasmática de ureia. Quanto aos valores de fósforo avaliados neste grupo de felídeos, colocou-se no gráfico 9 os felídeos para os quais se obteve mais do que uma medição. No felídeo 1 observou-se uma melhoria acentuada, enquanto no felídeo 2 o agravamento da hiperfosfatémia (fósforo > 5mg/dL) é evidente. É importante salientar que apenas o felídeo 1 se encontrava em terapêutica com um quelante intestinal de fósforo.

Gráfico 7 - Evolução dos valores de concentração plasmática de creatinina nos felídeos 1, 2, 3, 4 e 7.

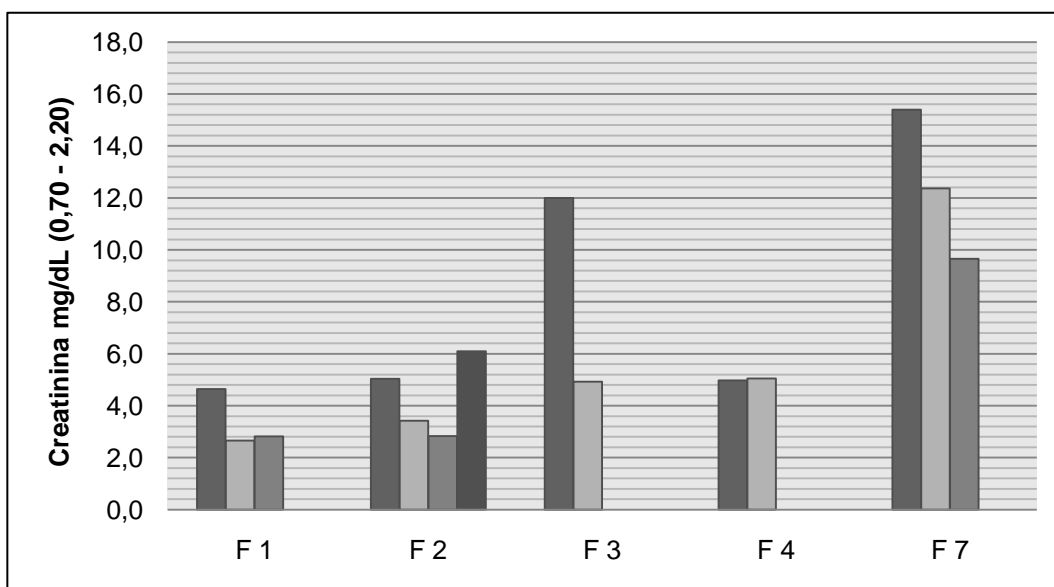


Gráfico 8 - Evolução dos valores de concentração plasmática de ureia nos felídeos 1, 2, 3, 4 e 7.

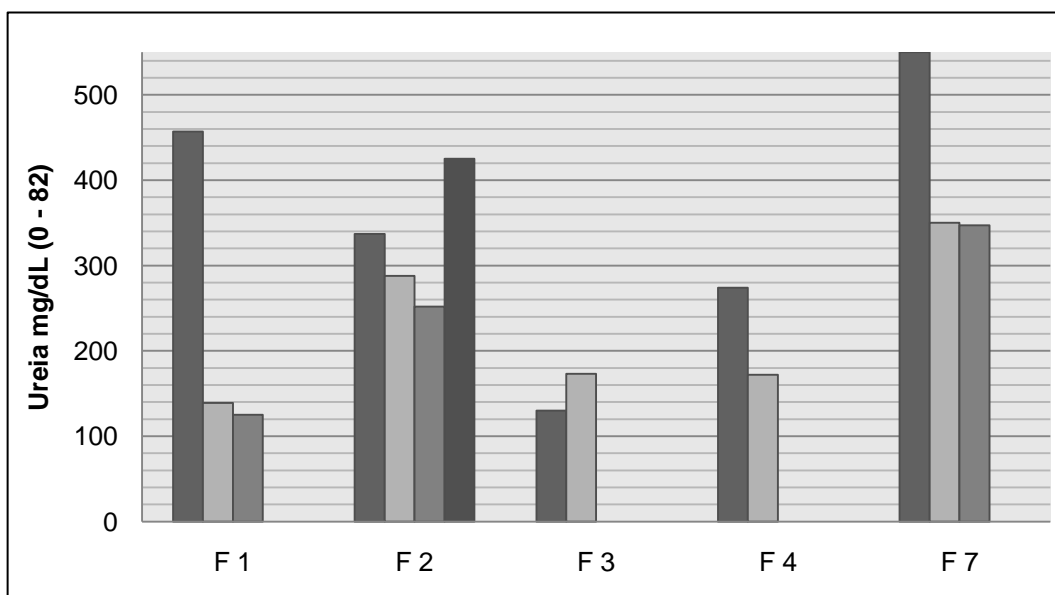
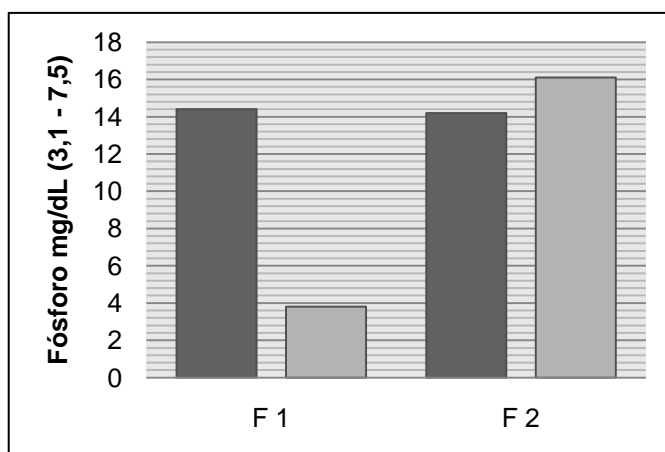


Gráfico 9 - Evolução dos valores de concentração plasmática de fósforo nos felídeos 1 e 2.



A resposta positiva ao tratamento foi verificada em apenas um caso (14,3%), pois foi o único elemento em que foi conseguido alcançar a estabilização da função renal, com retardamento da progressão da DRC.

Ao felídeo que permaneceu vivo até à data do término do estudo foi recomendada a realização de fluidoterapia SC semanal, numa dose de 100 mL de NaCl 0,90%, e manteve-se a famotidina (Lasa®) e o carbonato de lantânio (Renalzin®). Sugeriu-se aos proprietários a realização de análises quinzenais até estabilização dos parâmetros bioquímicos renais, com o intuito de adaptar a frequência da fluidoterapia às necessidades do felídeo em questão.

3.10 Sobrevivência, eutanásia e morte natural

A taxa de mortalidade na amostra em estudo foi de 85,7% (6/7). Determinou-se como causa de morte a progressão irreversível para um estadió terminal da doença renal, podendo ter ocorrido por morte natural ou eutanásia. A decisão pela eutanásia do animal ($n=4$) foi feita pelos donos sob orientação do clínico responsável pelo caso, assim que consideraram insuficiente a qualidade de vida do animal. No presente estudo, 66,7% (4/6) dos felídeos foram eutanasiados, enquanto 33,3% (2/6) sofreram morte natural.

O tempo médio de sobrevivência verificado na amostra ($n=6$) em estudo foi de 9 dias, variando entre 2 dias (mínimo) e 25 dias (máximo).

Com o valor de concentração plasmática de creatinina obtido na primeira consulta para cada um dos felídeos em estudo foi feita a associação com o respectivo tempo de sobrevivência (tabela 13). O resultado da correlação de Pearson (r) destes dados foi de 0,187924659. Realizou-se também uma correlação de Pearson entre os valores de concentração

plasmática de creatinina após fluidoterapia (nos felídeos da amostra que apresentavam esta informação, nomeadamente felídeos 2, 3, 4 e 7) e o tempo de sobrevivência verificado, sendo que neste caso o valor de r foi -0,48851.

O felídeo 1 não tem valor de sobrevivência associado, pois encontra-se vivo até ao momento presente (198 dias após o diagnóstico inicial).

Tabela 13 - Concentração plasmática de creatinina (mg/dL) na primeira consulta e tempo de sobrevivência (em dias) observado nos felídeos 2, 3, 4, 5, 6 e 7.

	CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE CREATININA (mg/dL)	SOBREVIVÊNCIA (DIAS)
Felídeo 2	5,03	15
Felídeo 3	12	25
Felídeo 4	4,98	5
Felídeo 5	6,63	2
Felídeo 6	9,28	2
Felídeo 7	15,4	6

3.11 Avaliação da evolução clínica de 3 felídeos com Doença Renal Crónica, em terapêutica com Lantharenol®

Num estudo paralelo foi avaliada a utilização do lantharenol® como quelante intestinal do fósforo, em 3 felídeos com hiperfosfatémia e DRC. No gráfico 10 observa-se que a fosfatémia correspondeu, no dia 0 e no dia 90, respectivamente a 14,4 e 3,8 mg/dL no gato 1; 5,6 e 5,4 mg/dL no gato 2 e 5,3 mg/dL em ambos os dias no gato 3. No que diz respeito aos parâmetros bioquímicos renais constatamos que a concentração plasmática de creatinina reduziu em 2 felídeos (gráfico 11), num dos quais para valores normais, e que a concentração plasmática de ureia diminuiu também em 2 felídeos para os valores de referência (gráfico 12).

Gráfico 10 - Evolução da concentração plasmática de fósforo (mg/dL) no dia 0, 45 e 90.

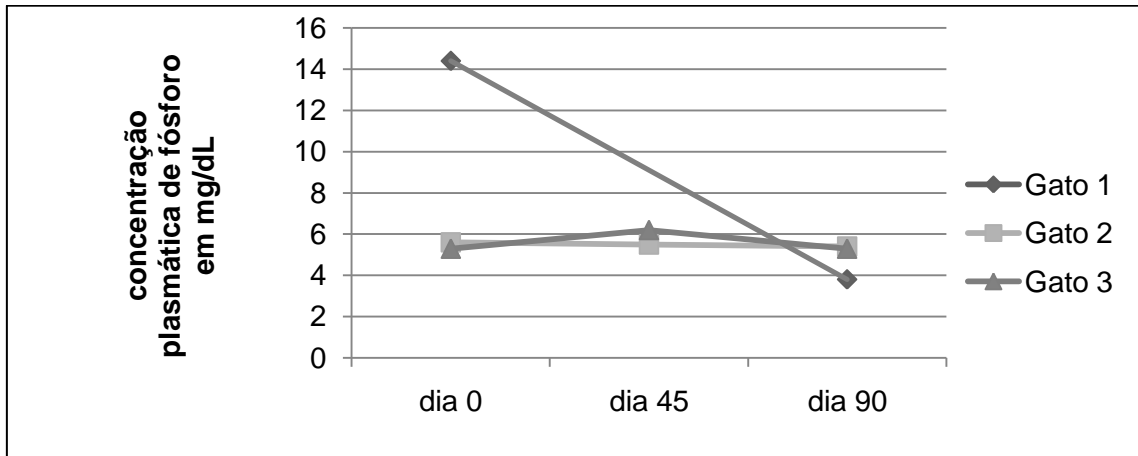


Gráfico 11 - Evolução da concentração plasmática de creatinina (mg/dL) no dia 0, 45 e 90.

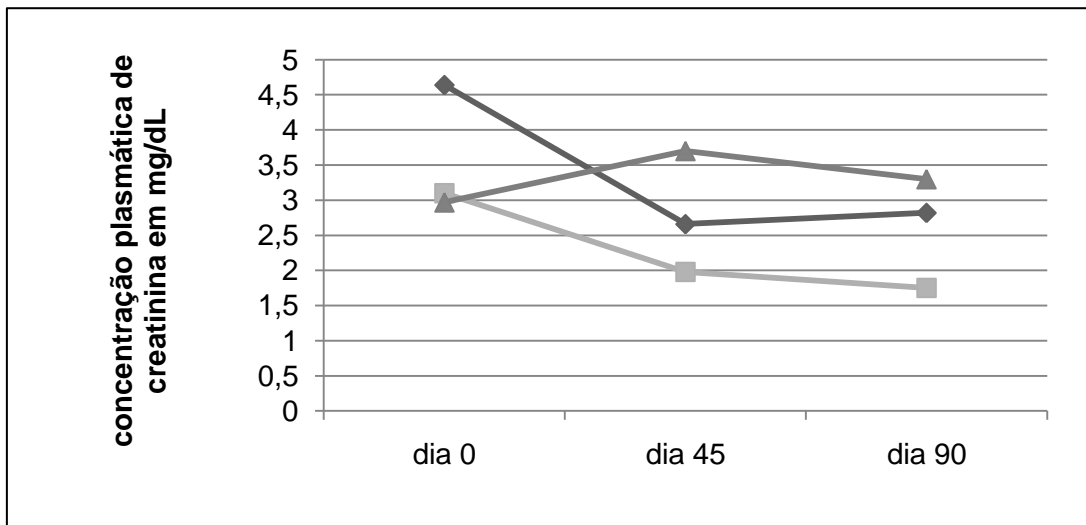
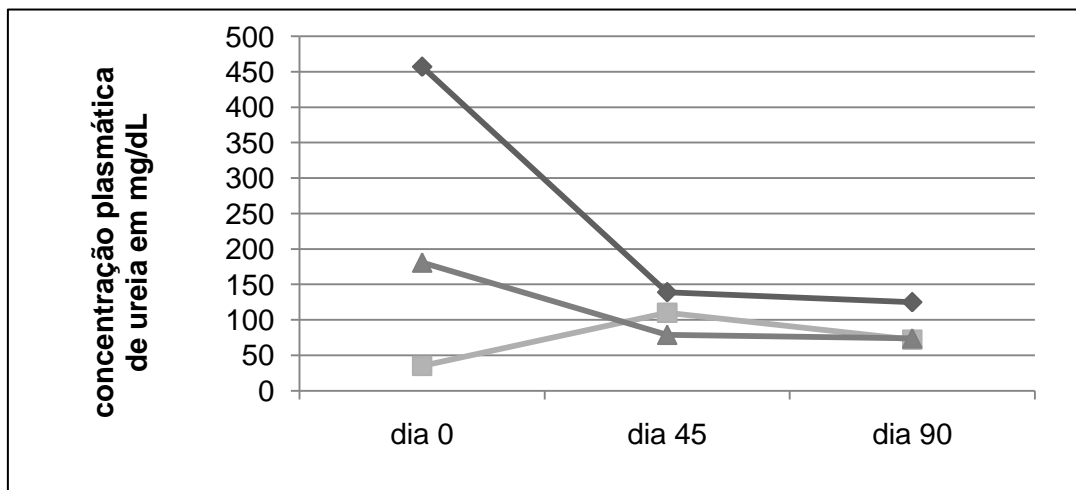


Gráfico 12 - Evolução da concentração plasmática de ureia (mg/dL) no dia 0, 45 e 90.



4 Discussão

Os 7 felídeos incluídos no estudo foram diagnosticados com DRC idiopática felina durante o período de Setembro de 2008 e Janeiro de 2009.

Existem algumas lacunas no desenho do presente estudo que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Idealmente, deveria ter sido elaborado um protocolo de abordagem a estes animais, de modo a que os resultados fossem uniformizados, e houvesse uma maior fiabilidade na comparação entre os casos. Outras limitações encontradas no desenvolvimento do trabalho foram as próprias limitações económicas dos proprietários, o não cumprimento das consultas de seguimento assim como da terapêutica recomendada. Além disso, foram também factores limitativos do estudo o número reduzido de animais que constitui a amostra, assim como o tempo reduzido de seguimento dos casos.

O critério principal de inclusão na amostra para o presente estudo foi o aumento da concentração de creatinina plasmática, tanto em animais aparentemente saudáveis como naqueles com manifestação clínica de sinais compatíveis com falência renal. Na ausência de um método não invasivo para a medição da TFG, a concentração de creatinina plasmática permanece o parâmetro mais útil para avaliação da disfunção renal em felídeos (White *et al.*, 2006). No entanto, alguns autores defendem que a utilização do valor de concentração plasmática de creatinina isoladamente é limitada (White *et al.*, 2006), pois é influenciada pela idade, massa muscular ou peso corporal, e raça no caso dos canídeos. Em humanos com doença renal, a TFG pode ser rigorosamente estimada a partir da concentração plasmática de creatinina utilizando-se equações que integram variáveis de género, idade e raça. Em medicina veterinária, a concentração plasmática de creatinina é a medida com maior facilidade de obtenção, e provavelmente não será tão cedo substituída por outras medidas mais rigorosas na prática corrente (White *et al.*, 2006).

A frequência da DRC na amostra de felídeos internados no hospital escolar da FMV foi de aproximadamente 11%.

Na amostra em estudo, a DRC foi mais comum em felídeos geriátricos, sendo que 85,7% dos felídeos apresentavam idade superior a 5 anos. A média da idade no momento do diagnóstico de DRC foi de 13 anos. Entre os felídeos do presente estudo, a idade média dos machos (12 anos) foi inferior à idade média observada nas fêmeas (14 anos). White *et al.* (2006) obtiveram resultados semelhantes num estudo prospectivo de 184 casos, no que diz respeito à idade. Nesse estudo, a idade média dos machos foi 12 anos e nas fêmeas 15 anos. Segundo estes autores, a razão para uma associação diferencial entre o género e a idade dos felídeos com DRC não foi ainda identificada. Uma possível explicação para este facto inclui a presença de doenças renais específicas que afectem preferencialmente

felídeos machos mais jovens, ou diferentes velocidades de progressão da doença entre os géneros. A diferença de idades, verificada entre os felídeos macho e fêmea afectados, parece mesmo advir de uma progressão distinta em particular da doença, mais do que de motivos etiológicos. Os felídeos com DRC são tipicamente diagnosticados num estadio avançado da doença renal. Se a DRC evoluir mais rapidamente em machos do que em fêmeas, os primeiros serão mais novos no momento do diagnóstico. Uma progressão mais lenta para a DRC, atribuída à influência das hormonas sexuais, tem sido notada em pacientes femininos em estudos de medicina humana. Contudo, uma meta-análise de estudos envolvendo predominantemente mulheres na menopausa, provavelmente um grupo mais comparável ao grupo de animais castrados, não encontrou diferenças significativas associadas ao género na velocidade de progressão da doença (White *et al.*, 2006).

No que concerne ao sexo, não houve predilecção aparente, tendo-se verificado uma incidência da doença semelhante quer nos machos (57,1%), quer nas fêmeas (42,9%). Segundo Elliott e Brown (2004) a prevalência da DRC não parece ser afectada pelo género, uma vez que tanto machos como fêmeas tendem a ser igualmente afectados. Na amostra em estudo, 71,4% dos animais eram castrados. Quanto à distribuição da raça dos felídeos afectados, a frequência dos Europeus Comuns poderá reflectir a amostra de felídeos do hospital em geral, pelo que não justifica a identificação de uma possível predisposição da raça para a DRC idiopática felina. Do mesmo modo, no estudo epidemiológico da IRIS (2004) a população de felídeos estudados apresentou características muito próximas àquelas identificadas na amostra do presente estudo. Nesse trabalho, a doença ocorreu em 51,3% de machos e 48,7% de fêmeas. Cerca de 91,2% dos felídeos suspeitos de DRC estavam esterilizados, e a maioria (88,3%) apresentava uma idade superior a 6 anos. Um aspecto curioso relativo à raça dos felídeos prende-se com uma questão de linguística, isto é, os felídeos que são definidos como Europeus Comuns correspondem aos felídeos domésticos de pêlo curto ou comprido. Neste sentido, foi possível constatar que a raça dos domésticos de pêlo curto foi a mais prevalente, achado este que está de acordo com os dados do estudo epidemiológico da IRIS.

A durabilidade média da sintomatologia previamente à primeira consulta foi de aproximadamente 5 meses. De acordo com Polzin *et al.* (2005), a DRC é definida pela presença de lesões renais há pelo menos 3 meses, com ou sem diminuição da TFG, ou por uma redução de mais de 50% na TFG, com duração mínima de 3 meses. Este período de tempo é utilizado como referência para o diagnóstico da DRC.

As alterações mais frequentemente referidas na história progressiva foram conforme referido, por ordem decrescente de frequência, o apetite reduzido ou irregular (100%), a perda de peso (85,7%), a PU/PD (85,7%), as alterações comportamentais (71,4%), o vómito (51,4%) e a letargia (42,9%). Nos estudos de Elliott & Barber (1998) a PU/PD e a perda de peso

foram os dois problemas mais comuns nos animais urémicos (animais com apetite normal, história e/ou exame físico compatível com síndrome urémica), enquanto a anorexia foi o sinal mais frequente nos animais em estadio terminal de doença renal (animais que estavam, sobretudo, clinicamente desidratados anoréticos, e refractários ao tratamento, sobrevivendo menos de 21 dias após diagnóstico). Com base nos critérios definidos por Elliott & Brown (1998), no presente estudo, 85,7% dos nossos felídeos estavam num estadio terminal da DRC, e 14,3% padeciam de uma crise urémica. Não foram observados animais que não demonstrassem características clínicas e de anamnese relacionadas com a disfunção renal, e que numa análise bioquímica de rotina fosse encontrada uma elevação da concentração plasmática de creatinina (> 2,14 mg/dL), isto é, felídeos com DRC compensada. Estes dados permitem justificar o padrão de distribuição das alterações referidas na história pregressa, e enfatizam o facto de os proprietários apenas apresentarem os seus animais à consulta quando os sinais clínicos se tornam um manifesto de doença renal crónica avançada. Este último aspecto é de importância vital, na medida em que influenciam de forma decisiva a taxa de sucesso terapêutico. Conforme referido, a DRC é incurável e a gravidade do estadio dificulta a capacidade terapêutica de atenuação da síndrome clínica (Plotnick, 2007). Noutro estudo (DiBartola *et al.*, 1987) os dados da anamnese frequentemente referidos foram a letargia, a anorexia e a perda de peso. Neste trabalho, a PU/PD não foi o sinal mais referenciado, possivelmente devido ao facto de estes sinais clínicos não serem óbvios para os proprietários.

No que diz respeito ao exame físico, os achados mais comuns na amostra de felídeos em estudo foram a perda de peso e a má condição física (em 100% dos animais), seguidos da desidratação (85,7%) e da palidez das mucosas (42,9%). No estudo epidemiológico da IRIS (2004), os sinais clínicos mais referidos foram os problemas dentários (34,5%), a palpação renal anormal (18,4%), a perda de peso (17%), as alterações da pelagem (16,6%) e a desidratação (10,9%).

Os resultados das análises laboratoriais são típicos de doença renal avançada, nomeadamente azotémia, hiperfosfatémia e anemia (DiBartola *et al.*, 1987). No perfil hematológico, a anemia foi observada em 42,9% dos felídeos (3/7), sendo que 33,3% (1/3) dessa amostra apresentava características de anemia não regenerativa (normocitose e normocromasia). Os valores de hematócrito variaram entre 17 e 34%. Estes resultados são sugestivos de uma anemia moderada (hematócrito entre 15-19% de acordo com Couto, 2006) em 66,7% dos felídeos com anemia (2/3), e uma anemia ligeira (hematócrito entre 20-24% de acordo com Couto, 2006) em 33,3% (1/3). A medição das proteínas totais nestes animais teria sido importante, para confirmar a avaliação da desidratação feita ao exame físico. De acordo com DiBartola *et al.* (1987), o aumento da concentração plasmática de proteínas

juntamente com um valor de hematócrito normal, poderia sugerir que a anemia seria um achado mais comum do que aquele indicado pelos valores do hematócrito.

De entre as variáveis analíticas, a medição da concentração plasmática de creatinina era essencial para o diagnóstico de DRC. A determinação de outros parâmetros foi feita dentro das possibilidades, em termos de volume de amostras colhidas e recursos financeiros dos donos. Na análise dos parâmetros bioquímicos, os 7 felídeos apresentavam valores elevados da concentração plasmática de creatinina (média 8,3 mg/dL), uma vez que foi um dos critérios de inclusão para o estudo. Embora a elevação plasmática de creatinina seja um marcador de doença renal, é considerado uma ferramenta de diagnóstico imprecisa relativamente à gravidade da disfunção renal, pois detecta-a apenas quando cerca de 75% do tecido renal funcional já está danificado (Elliott & Brown, 2004). Apesar destas limitações, a medição da creatinina plasmática continua a ser um dos melhores marcadores de função renal, uma vez que pode ser determinada directamente na clínica e os seus custos suportáveis pela maioria dos proprietários. Idealmente, a quantificação da TFG deveria ser realizada por métodos de depuração plasmática, através dos quais se mede a excreção urinária de uma substância marcadora, cuja quantidade filtrada é igual à quantidade excretada.

Os valores de ureia (média 355,7 mg/dL) estiveram sempre acima dos valores de referência em todos os felídeos. Elliott & Barber (1998) observaram no seu estudo que 29% da amostra do grupo de felídeos “normal” detinha valores plasmáticos de ureia fora dos limites laboratoriais de referência. Segundo os autores, os limites de referência para a ureia, em felídeos geriátricos, deveriam ser superiores.

No que diz respeito às alterações electrolíticas, estas não foram observadas na amostra de felídeos em estudo. As concentrações plasmáticas de cálcio, colesterol, bicarbonato ou de CO₂ total, não foram determinadas. Neste sentido, os dados disponíveis relativos ao estatuto metabólico são limitados, mas sugerem que a acidose metabólica não foi uma condição frequente. Nenhum dos animais apresentou alteração dos valores de potássio, sódio ou cloro, quando estes foram medidos. A hiperfosfatémia (média 11,2 mg/dL) foi um achado constante em 57,1% (4/7), sempre que o valor da concentração plasmática de fósforo foi determinado. No estudo de DiBartola *et al.* (1987), a hiperfosfatémia foi uma alteração registada em 58,3% (35/60) da população. A importância da manutenção do fósforo dentro dos limites de referência está relacionada com a manutenção dos valores de PTH, de forma a retardar a progressão do HPTH. De acordo com Barber *et al.* (1999), para felídeos com DRC, a terapêutica dietética isoladamente, ou combinada com a utilização de quelantes intestinais de fósforo, reduz a concentração plasmática de PTH e, quando se alcança um controlo eficaz do fósforo ingerido, o valor de PTH pode mesmo ser normalizado. A análise da PTH é, até ao momento, um pouco dispendiosa, e por isso não é extensamente

disponível. A concentração plasmática de fósforo é considerada a medição mais eficaz, dos parâmetros bioquímicos gerais, do hiperparatiroidismo na DRC felina. Contudo, é também relativamente insensível, pelo que o doseamento da PTH continua a ser essencial para o diagnóstico de HPTHr em felídeos com DRC estável. O diagnóstico precoce de concentrações excessivas de PTH em circulação é importante devido aos seus efeitos tóxicos extra-renais que provavelmente contribuem para a síndrome urémica, e ao seu efeito tóxico directo sobre tecido renal funcional, contribuindo para a progressão da DRC (Elliott & Brown, 2004). De acordo com Elliott e Brown (2004) a medição da PTH deve ser realizada, especialmente se pretendemos (1) determinar a necessidade de restrição de fósforo num animal normofosfatémico, recentemente diagnosticado com DRC, (2) averiguar a ocorrência de uma restrição de fósforo adequada, num animal com normalização dos valores de fósforo, (3) perceber a causa de hipercalcémia num animal com DRC.

Após o término do estudo, foi possível obter o valor da concentração plasmática de PTH para um felídeo com DRC estabilizada, 145 dias após o diagnóstico inicial. O valor determinado foi inferior aos limites laboratoriais de referência (7,6 ng/L, limite <36,4 ng/L), e o valor da concentração plasmática de fósforo neste felídeo encontra-se também normalizado (3,8 mg/dL na última medição). O desenvolvimento de HPTHr deverá estar controlado neste animal. No entanto, previamente à instituição da terapêutica os valores podem, ou não, ter estado aumentados. Para minimizar o desenvolvimento de desequilíbrios de cálcio e fósforo, assim como as suas consequências, deve introduzir-se uma dieta terapêutica com restrição de fósforo. Idealmente, pretende-se reduzir a concentração plasmática de fósforo para o intervalo de 4.5 a 5.5 mg/dL (Polzin *et al.*, 2009b), à semelhança do que foi observado neste animal. A modificação da dieta normaliza os valores séricos de fósforo, e reduzem ou normalizam também os níveis de PTH na maioria dos pacientes com estadio II da DRC, e em muitos dos pacientes com estadio III. É improvável que a terapêutica dietética isoladamente, seja suficiente em pacientes com estadio IV da doença renal. Quando esta não for suficiente para a normalização da concentração sérica de fósforo e/ou dos níveis de PTH, pode adicionar-se um agente quelante intestinal de fósforo (Polzin *et al.*, 2009b). Ao felídeo em questão foi adicionado carbonato de lantânio à dieta hipoproteica, como quelante intestinal de fósforo.

Com base nos dados de concentração plasmática de creatinina obtidos, foi realizado o estadiamento da DRC dos 7 felídeos em estudo, de acordo com o sistema de classificação proposto pela IRIS (2006). Neste sentido, 14,3% da amostra encontrava-se no estadio II, 14,3% no estadio III, e 71,4% no estadio IV. Estes resultados confirmam a hipótese de que os estadios avançados da DRC são os mais comuns na altura do diagnóstico da doença renal. O estadiamento da doença renal não terá sido o ideal, uma vez que se preconiza a estabilização da concentração plasmática de creatinina, durante vários dias ou semanas,

para que o estadiamento seja exacto. Nos felídeos 1,2,3,4,e 7, utilizaram-se valores mais rigorosos pois correspondem a medições realizadas após fluidoterapia endovenosa. Nos felídeos 5 e 6, utilizou-se o único valor de creatinina disponível. Não foram diagnosticados felídeos no estadio I da DRC. Como foi referido, é raro detectar animais nesta fase tão precoce da doença. Apenas o uso rotineiro de painéis bioquímico e urianálises em pacientes com prevalência elevada da DRC, poderia aumentar a probabilidade de encontrar animais neste estadio.

Na urianálise constatou-se a presença de marcadores de doença renal, nomeadamente a incapacidade em concentrar a urina em 100% (5/5) dos felídeos, e a proteinúria em 40% (2/5). O achado mais importante da urianálise foi o valor reduzido de densidade urinária específica em 100% da amostra, apesar da evidência clínica de desidratação ao exame físico. O seu valor encontra-se no intervalo isostenúrico (1007-1015), com uma média de 1012, e o valor mais observado nos felídeos em estudo (moda) foi 1010. Estes dados são compatíveis com os estádios avançados da doença renal (DiBartola *et al.*, 1987; Elliott & Barber, 1998). A proteinúria observada em 40% dos felídeos (2/5) foi ligeira a moderada (100-300 mg/dL), e determinada por teste “dipstick”. Contudo, a fundamentação exclusiva nesse teste não é recomendada, pois tem uma baixa especificidade (Lees *et al.*, 2005). Sempre que num animal há suspeita de proteinúria ou confirmação, devem realizar-se análises de rácio proteína/creatinina urinário em todos os casos (Elliott & Watson, 2009). Além disso, recomenda-se a repetição dos testes de diagnóstico pelo menos em 3 ocasiões, num período mínimo de 2 semanas, o que não foi realizado. A proteinúria é um indicador importante da progressão da doença renal em humanos e canídeos com ocorrência natural da doença. No entanto, nestas espécies, as lesões glomerulares são mais comuns do que em felídeos, e, conseqüentemente, o achado clínico de proteinúria moderada a grave é também mais comum (Syme *et al.*, 2006). Syme *et al.* (2006) verificaram que existe uma correlação marcada entre a proteinúria e o tempo de sobrevivência, o que enfatiza a importância da sua avaliação. Postula-se também que a proteinúria tende a diminuir com a progressão da doença, o que poderá justificar os resultados da amostra em estudo, dado o estadio avançado da doença observado na maioria dos felídeos. Uma vez que a metodologia de avaliação da proteinúria não foi a ideal, o seu verdadeiro significado poderá estar subestimado neste estudo. Não foram observadas alterações de sedimento urinário que evidenciassem a presença de infecção bacteriana. A realização de cultura urinária deverá ser considerada em conjugação com os dados da história, do exame físico e análise microscópica do sedimento urinário. Este exame não foi efectuado em nenhum dos felídeos do estudo pois não se encontraram dados que o justificasse.

A natureza retrospectiva do presente estudo não permitiu a obtenção sistemática de estudos de imagiologia renal. O exame radiográfico foi efectuado apenas num felídeo, não sendo

detectáveis alterações renais. A realização deste exame não é indispensável na síndrome de DRC idiopática em estudo. A ultrasonografia foi realizada em 3 animais, sendo identificadas alterações renais em 66,7% (2/3). Estas consistiram em perda da transição cortico-medular, aumento da ecogenicidade e da espessura do córtex, diminuição do tamanho dos rins, e anel hiperecogénico medular. Segundo Nyland *et al.* (2002), a hiperecogenicidade cortical, assim como a redução da definição cortico-medular, são compatíveis com nefrite intersticial em felídeos, em fases terminais de doença renal. O anel hiperecogénico medular é descrito pelo autor com uma banda hiperecólica que se prolonga paralelamente à junção cortico-medular, e que está associada à deposição de minerais, no lúmen tubular da medula, também observada em felídeos clinicamente normais.

A necrópsia foi realizada num dos felídeos. As alterações microscópicas observadas, nomeadamente a presença de glomerulonefrite crónica e nefrite intersticial, foram compatíveis com doença renal avançada. Segundo DiBartola *et al.* (1987), a categoria de nefrite tubulointersticial de causa desconhecida poderá representar um grupo heterogéneo de doenças responsáveis pela doença renal terminal nos felídeos, e provavelmente inclui alguns animais com glomerulonefrite ou pielonefrite crónicas. Pensa-se que a designação nefrite tubulointersticial crónica idiopática seja útil quando a etiologia específica não pode ser determinada. Do mesmo modo, existe um grupo de pacientes humanos com glomerulonefrite crónica, nos quais a doença glomerular original não é passível de ser diferenciada das lesões renais terminais (DiBartola *et al.*, 1987). Outro achado patológico relacionado com a falência renal incluiu a detecção de hiperplasia das paratiróides.

Cada felídeo foi abordado numa base individual que melhor beneficiasse a sua condição. Em todos foi desenvolvida uma terapêutica médica conservativa. O tratamento para a doença renal não está definido, e vários factores interferem com a decisão sobre o momento certo para a iniciação de determinadas terapêuticas e intervenções. A terapêutica no presente estudo consistiu em fluidoterapia endovenosa nos 7 felídeos (100%) e subcutânea após estabilização em 3 (42,9%) deles, dieta hipoproteica renal nos 7 felídeos (100%), anti-eméticos (metoclopramida) em 3 felídeos (42,9%), e anti-ácidos, nomeadamente famotidina em 1 felídeo (14,3 %) e ranitidina em 6 felídeos (85,7%). O tratamento aplicado à amostra em estudo cumpre os requisitos de terapêutica de suporte e sintomática, ambas dirigidas para a minimização das consequências clínicas e patofisiológicas da diminuição da função renal (Plotnick, 2007).

Infelizmente, dada a natureza retrospectiva do estudo, a presença ou ausência de hipertensão e de proteinúria não foram avaliados consistentemente, impossibilitando o sub-estadiamento da DRC, e por esse motivo não é incluído nesta análise.

O tempo médio de sobrevivência de 6 felídeos foi 9 dias. Boyd *et al.* (2008) faz alusão a uma correlação significativa entre a concentração plasmática de creatinina ao diagnóstico e

o tempo de sobrevivência dos animais. Nesse sentido, realizou-se uma análise do coeficiente de correlação de Pearson (r), para verificar a existência de associação estatística entre a concentração plasmática de creatinina ao diagnóstico e o tempo de sobrevivência observado. O coeficiente de correlação varia entre -1 e 1. O valor 0 significa que não há relação linear, enquanto os valores -1 e 1 indicam uma relação linear perfeita, mas inversa no caso do valor -1. Quanto mais próximo desses valores, mais forte é a associação linear entre as duas variáveis. O primeiro valor de r foi 0,187924659 e significa que as duas variáveis não estão relacionadas de uma forma linear, dado que se obteve um resultado muito próximo de 0. Este valor não exclui um relacionamento entre as variáveis, simplesmente demonstra que não ocorre de uma forma linear. Efectuou-se ainda a determinação do mesmo coeficiente, mas utilizando o valor de creatinina estabilizado e o tempo de sobrevivência dos felídeos 2, 3, 4 e 7. Neste caso, o valor de r foi -0,48851. Este resultado, mais próximo do valor -1, sugere uma relação mais forte entre as variáveis e inversa, isto é, quanto maior o valor de creatinina, menor será prognóstico de sobrevivência do felídeo. Contudo, estes dados são insuficientes para poder corroborar essa hipótese, e são simplesmente especulativos.

Como foi referido, a maioria da amostra em estudo foi composta por felídeos em estadio terminal da doença renal, e o seu tempo de sobrevivência, com excepção de um animal, foi reduzido (máximo 25 dias). Indubitavelmente, a grande maioria dos felídeos da amostra (85,7%, 6/7) terá sofrido uma exacerbação aguda da sua doença crónica, embora o factor desencadeante não tivesse sido identificado. A utilidade clínica dos diversos parâmetros de função renal, enquanto instrumentos de previsão da esperança média de vida dos felídeos afectados, permanece desconhecida (Boyd *et al.*, 2008). Continuam no entanto a ser úteis enquanto ferramentas de diagnóstico e de monitorização da progressão da doença renal.

O felídeo que se encontra vivo, 6 meses após o diagnóstico inicial de DRC, parece ter compensado a sua disfunção renal. Este animal foi também o que se apresentou com menor valor de concentração plasmática de creatinina à primeira consulta (4,64 mg/dL).

Embora outros animais com diagnóstico de DRC também frequentassem o Hospital Escolar neste mesmo período, eles não reuniam os critérios atrás estipulados, e foram excluídos do estudo. Alguns deles foram incluídos no estudo paralelo acerca da eficácia do Lantharenol como quelante intestinal do fósforo. Este estudo concomitante consistiu na avaliação da evolução de 3 felídeos com DRC, em terapêutica com o quelante intestinal de fósforo, lantharenol. Os 3 felídeos melhoraram clinicamente ao longo do estudo. Em todos os casos verificou-se o controlo da fosfatémia. A aceitação dos donos e adesão ao tratamento foi bastante positiva, dada a facilidade de administração. No entanto, nem todos os felídeos aceitaram facilmente o aditivo sobre a comida. Já se conhece de antemão, o temperamento caprichoso dos felídeos domésticos que, regra geral, demonstram desde logo um interesse

reduzido pela dieta hipoproteica. Tal facto, juntamente com a diminuição de apetite que a DRC acarreta em algumas fases da sua progressão, pode não ser muito favorável à receptividade ao tratamento. Nos casos em que isso se verificou, a administração era feita directamente na boca, com auxílio de uma seringa, tentando noutras ocasiões adicionar-se à dieta. Embora o número de felídeos que constituem a amostra em estudo seja pequeno para possibilitar extrapolações a toda a amostra felina, verificou-se uma melhoria considerável dos parâmetros analíticos avaliados, pelo que se pode concluir que a utilização do lantharenol foi benéfica nos 3 felídeos. Nenhum efeito adverso foi identificado, e os resultados alcançados permitem concluir que este agente é uma boa alternativa aos outros quelantes até aqui utilizados. Os sais de alumínio foram, desde longa data, os quelantes intestinais de fósforo mais utilizados. Contudo, em medicina humana, verificou-se que existe um efeito tóxico decorrente do uso de compostos de alumínio, e como tal, procuraram-se alternativas aos mesmos. O carbonato de lanthanum é um quelante intestinal do fósforo de nova geração, sem cálcio ou alumínio, utilizado em medicina humana. Os resultados preliminares dos estudos sobre a sua utilização sugerem que o lantharenol é um suplemento dietético benéfico na melhoria clínica de felídeos com DRC, que reduz não só a digestibilidade aparente do fósforo, como também a sua excreção urinária, aumentando a excreção fecal (Schmidt, Adler & Hellmann, 2008; Schmidt, Delport & Spiecker-Hauser, 2008; Schmidt, Spiecker-Hauser & Gropp, 2008). A fácil administração potencia a sua utilização, pois é um dos pontos sensíveis do sucesso terapêutico. Animais com DRC necessitam de cuidados continuados, e a dificuldade na administração dos medicamentos é muitas vezes motivo de desistência por parte dos donos, que se vêm incapacitados perante uma doença que é progressiva e irreversível. Os resultados satisfatórios abrem caminho a estudos futuros, que podem vir a ser concebidos comparando o lantharenol com outros fármacos idênticos disponíveis no mercado, assim como com um grupo controlo de felídeos com DRC, cuja terapêutica não incluía inibidores da absorção intestinal de fósforo.

É importante reter que a progressão da lesão renal na DRC ocorre maioritariamente segundo um padrão intermitente, em detrimento de um processo gradativo e progressivo (Elliott *et al.*, 2000). Contudo, um dos desafios do tratamento de um felídeo com doença renal é a imprevisibilidade com que essa progressão ocorre. Tanto na doença de ocorrência natural, como nos modelos experimentais induzidos, está descrito que os felídeos vivem com doença estática por períodos variáveis de tempo, descompensando então repentinamente (Boyd *et al.*, 2008).

III. Conclusão

A Doença Renal Crônica Idiopática Felina trata-se de uma doença de animais geriátricos, com prevalência crescente na população felina (Ross *et al.*, 2006b).

Pretendeu-se com a dissertação realizada dar a conhecer a realidade da Doença Renal Crônica Idiopática Felina do Hospital Escolar da FMV. A análise de uma amostra de felídeos com DRC teve como objectivo central fornecer uma visão do enquadramento desta doença na nossa realidade em particular. O conhecimento das características da doença e da sua população alvo é uma ferramenta fundamental para uma boa medicina preventiva que é, nestes animais, um ponto-chave para a detecção precoce e intervenção atempada.

De acordo com Elliott & Barber (1998), até à data de 1998 existiam apenas dois estudos patológicos de doença renal, mas nenhum trabalho clínico de grandes dimensões sobre a DRC felina havia sido publicado até ao momento. Os estudos prévios acerca desta doença eram retrospectivos, e assentes na reunião de dados de segunda opinião de hospitais universitários, em que a maioria dos casos se encontrava num estadio avançado da doença. A doença renal em felídeos tem recebido uma menor atenção do que aquela dispendida sobre o tracto urinário inferior, pela importância que o complexo obstrutivo de cistite-uretrite-uretral tem nestes animais (DiBartola *et al.*, 1987). Devido à imprevisibilidade da progressão da DRC e à variabilidade da sua apresentação, poucos estudos têm sido realizados sobre a avaliação a longo prazo da sobrevivência nestes felídeos (Boyd *et al.*, 2008). A maioria dos pacientes diagnosticados no estadio II ou seguintes da DRC irá progredir para uma falência renal terminal, independentemente da causa inicial (Boyd *et al.*, 2008). Na maioria dos gatos, a etiologia subjacente não é passível de ser identificada no momento do diagnóstico. Os factores envolvidos na progressão da doença renal crónica para os estadios terminais são vários, e o quadro clínico grave que a maioria destes animais apresenta à primeira consulta, coloca todos estes aspectos em segundo plano. A estabilização dos sinais clínicos e atenuação dos efeitos da azotémia torna-se imperativo na terapêutica administrada a estes pacientes.

Uma limitação importante do manejo de felídeos com DRC é a necessidade substancial de um compromisso emotivo e financeiro por parte dos proprietários, que nem sempre é alcançado. A disponibilidade de informação precisa acerca do prognóstico da doença renal ajudará os médicos veterinários na educação dos proprietários, permitindo-lhes que a tomada de decisões seja feita com base em expectativas realistas sobre as consequências deste processo patológico.

IV. Bibliografia

- Adams, L. G., Polzin, D. J., Osborne, C. A., & O'Brien, T. D. (1993). Effects of dietary protein and calorie restriction in clinically normal cats and in cats with surgically induced chronic renal failure. *Am J Vet Res*, 54 (10), 1653-1661.
- Andertsam, B., Mamoun, A., Sodersten, P., & Bergstrom, J. (1996). Middle-Sized Molecule Fractions Isolated from Uremic Ultrafiltrate and Normal Urine Inhibit Ingestive Behavior in the Rat. *J Am Soc Nephrol*, 7 (11), 2453-2460.
- Barber, P. J., & Elliott, J. (1998). Feline chronic renal failure: calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *J Small Anim Pract*, 39 (3), 108-116.
- Barber, P. J., Rawlings, J. M., Markwell, P. J., & Elliott, J. (1999). Effect of dietary phosphate restriction on renal secondary hyperparathyroidism in the cat. *J Small Anim Pract*, 40 (2), 62-70.
- Belew, A. M., Barlett, T., & Brown, S. A. (1999). Evaluation of the White-Coat Effect in Cats. *J Vet Intern Med*, 13 (2), 134-142.
- Benigni, A., & Remuzzi, G. (2001). How renal cytokines and growth factors contribute to renal disease progression [abstract]. *Am J Kidney Dis*, 37 (1 Suppl 2), S21-24.
- Billa, V., Zhong, A., Bargman, J., Vas, S., Wong, P. Y., & Oreopoulos, D. G. (2000). High prevalence of hyperparathyroidism among peritoneal dialysis patients: a review of 176 patients. *Perit Dial Int*, 20 (3), 315-321.
- Blood, D.C. & Studdert, V.P. (2002). Dicionário de Veterinária. (2ª ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Boyd, L. M., Langston, C., Thompson, K., Zivin, K., & Imanishi, M. (2008). Survival in Cats with Naturally Occurring Chronic Kidney Disease. *J Vet Int Med*, 22 (5), 1111-1117.
- Brenner, B. M. (1985). Nephron adaptation to renal injury or ablation [abstract]. *Am J Physiol*, 249 (3 Pt 2), 324-327.
- Brown, S. A., & Brown, C. A. (1995). Single-nephron adaptations to partial renal ablation in cats [abstract]. *Am J Physiol*, 269 (5 Pt 2), R1002-8.
- Brown, S. A. (1999). Evaluation of Chronic Renal Disease: A Staged Approach. *Compend Contin Educ Pract Vet*, 21 (8), 752-763.
- Brown, S. A., Brown, C. A., Jacobs, G., Stiles, J., Hendi, R. S., & Wilson, S. (2001). Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor benazepril in cats with induced renal insufficiency. *Am J Vet Res*, 62 (3), 375-382.
- Brown, S. A. (2008). Oxidative Stress and Chronic Kidney Disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 38 (1), 157-166.

- Burgess, E. (1999). Conservative treatment to slow deterioration of renal function: Evidence-based recommendations. *Kidney Int*, 55 (70), S-17-S-25.
- Burton, C., & Harris, K. P. (1996). The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure [abstract]. *Am J Kidney Dis*, 27 (6), 765-775.
- Burton, C. J., Combe, C., Walls, J., & Harris, K. (1999). Secretion of chemokines and cytokines by human tubular epithelial cells in response to proteins. *Nephrol Dial Transplant*, 14 (11), 2628-2633.
- Couto, C.G. (2006). Anemia. In R.W. Richard & C.G. Couto, *Medicina Interna de Pequenos Animais*. (3ª ed., pp.1119-1132). Rio de Janeiro: Elsevier Mosby.
- Cowgill, L. D., James, K. M., Levy, J. K., Browne, J. K., Miller, A., Lobingier, R. T., et al. (1998). Use of recombinant human erythropoietin for management of anemia in dogs and cats with renal failure. *J Am Vet Med Assoc*, 212 (4), 521-528.
- DiBartola, S. P., Rutgers, H. C., Zack, P. M., & Tarr, M. J. (1987). Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984). *J Am Vet Med Assoc*, 190 (9), 1196-1202.
- DiBartola, S. P., Buffington, C. A., Chew, D. J., McLoughlin, M. A., & Sparks, R. A. (1993). Development of chronic renal disease in cats fed a commercial diet. *J Am Vet Med Assoc*, 202 (5), 744-751.
- Dow, S. W., Fettman, M. J., LeCouteur, R. A., & Hamar, D. W. (1987). Potassium depletion in cats: Renal and dietary influences. *J Am Vet Med Assoc*, 191 (12), 1569-1575.
- Dow, S. W., Fettman, M. J., Smith, K. R., Hamar, D. W., Nagode, L. A., Refsal, K. R., et al. (1990). Effects of Dietary Acidification and Potassium Depletion on Acid-Base Balance, Mineral Metabolism and Renal Function in Adult Cats. *J Nutr*, 120 (6), 569-578.
- Editorial: Proteinuria in Chronic Kidney Disease in Cats- Prognostic Marker or Therapeutic Target? (2006). *J Vet Intern Med*, 20 (5), 1052-1053.
- Ellenport, C.R. (1986). Aparelho urogenital. In R. Getty, *Anatomia dos animais domésticos*. (5ª ed.). (pp. 1482-1484). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Elliott, J., & Barber, P. J. (1998). Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *J Small Anim Pract*, 39 (2), 78-85.
- Elliott, J., Barber, P. J., Syme, H. M., Rawlings, J. M., & Markwell, P. J. (2001). Feline hypertension: clinical findings and response to antihypertensive treatment in 30 cases. *J Small Anim Pract*, 42 (3), 122-129.
- Elliott, J., Rawlings, J. M., Markwell, P. J., & Barber, P. J. (2000). Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *J Small Anim Pract*, 41 (6), 235-242.

- Elliott, J., Syme, H. M., Reubens, E., & Markwell, P. J. (2003a). Assessment of acid-base status of cats with naturally occurring chronic renal failure. *J Small Anim Pract*, 44 (2), 65-70.
- Elliott, J., Syme, H. M., & Markwell, P. J. (2003b). Acid-Base balance of cats with chronic renal failure: effect of deterioration in renal function. *J Small Anim Pract*, 44 (6), 261-268.
- Elliott, J., & Brown, S. (2004). Pocket Guide to Renal Disease in the Dog and Cat. Nova Professional Media Limited.
- Elliott, D. A. (2006). Nutritional Management of Chronic Renal Disease in Dogs and Cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 36 (6), 1377-1384.
- Elliott, J., & Watson, A. D. (2009). Chronic Kidney Disease: Staging and Management. In J. D. Bonagura, & D. C. Twedt, *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. (pp. 883-891). St. Louis: Saunders Elsevier.
- Feeney, D.A., & Johnston, G.R. (2002). The Kidneys and Ureters. In D. E. Thrall, *Textbook of veterinary diagnostic radiology*. (4^a ed, pp. 556-571). Philadelphia: Saunders.
- Felsenfeld, A. J. (1997). Considerations for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Renal Failure. *J Am Soc Nephrol*, 8 (6), 993-1004.
- Finco, D. R., Brown, S. A., Brown, C. A., Crowell, W. A., Sunvold, G., & Cooper, T. L. (1998). Protein and calorie effects on progression of induced chronic renal failure in cats. *Am J Vet Res*, 59 (5), 575-582.
- Finco, D. R., Brown, S. A., Brown, C. A., Crowell, W. A., Cooper, T. A., & Barsanti, J. A. (1999). Progression of chronic renal disease in the dog [abstract]. *J Vet Intern Med*, 13 (6), 516-528.
- Francey, T., & Schweighauser, A. (2008). Epidemiologia clínica das doenças renais no gato. *Veterinary Focus*, 18 (2), 2-7.
- Goldstein, R. E., Marks, S. L., Kass, P. H., & Cowgill, L. D. (1998). Gastrin concentrations in plasma of cats with chronic renal failure. *J Am Vet Med Assoc*, 213 (6), 826-828.
- Grauer, G. F. (2001). Education/How is proteinuria detected? Acedido em 12 de Maio de 2009, de IRIS (International Renal Interest Society), disponível em: <http://www.iris-kidney.com>
- Grauer, G. F. (2007). Measurement, Interpretation, and Implications of Proteinuria and Albuminuria. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 37 (2), 283-295.
- Heine, R. (2008). Diagnóstico Laboratorial da doença renal felina. *Veterinary Focus*, 18 (2), 16-22.
- Hörl, W. H. (2000). Uremic Toxins: new aspects [abstract]. *J Nephrol*, 13 (3), S83-88.

- Hostetter, T. H., Olson, J. L., Rennke, H. G., Venkatachalam, M. A., & Brenner, B. M. (2001). Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse responder to renal ablation. *J Am Soc Nephrol*, 12 (6), 1315-1325.
- IRIS. (2009). Descriptive analysis of population characteristics of dogs and cats with suspected chronic kidney disease (CKD). Acedido em 12 de Maio de 2009, de IRIS (International Renal Interest Society), disponível em: <http://www.iris-kidney.com>
- James, K. M., Polzin, D. J., Osborne, C. A., & Olson, J. K. (1997). Effects of samples handling on total carbon dioxide concentrations in canine and feline serum blood. *Am J Vet Res*, 58 (4), 343-347.
- Jensen, J., Henik, R. A., Brownfield, M., & Armstrong, J. (1997). Plasma renin activity and angiotensin I and aldosterone concentrations in cats with hypertension associated with chronic renal disease. *Am J Vet Res*, 58 (5), 535-540.
- Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (1999). Aparelho Urinário. In L.C. Junqueira, & J. Carneiro, *Histologia Básica*. (9ª ed, pp. 315-331). Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A.
- King, J. N., Gunn-Moew, D. A., Tasker, S., Gleadhill, A., Strehlau, G., & Group, B. S. (2006). Tolerability and Efficacy of Benazepril in Cats with Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med*, 20 (5), 1054-1064.
- King, J. N., Tasker, S., Gunn-Moore, D. A., Strehlau, G., & Group, B. S. (2007). Prognostic Factors in Cats with Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med*, 21 (5), 906-916.
- Kuwahara, Y., Ohba, Y., Kitoh, K., Kuwahara, N., & Kitagawa, H. (2006). Association of laboratory data and death within one month in cats with chronic renal failure. *J Small Anim Pract*, 47 (8), 446-450.
- Lappin, M. R., Basaraba, R. J., & Jensen, W. A. (2006). Interstitial nephritis in cats inoculated with Crandell Rees feline kidney cell lysates. *J Feline Med Surg*, 8 (5), 353-356.
- Lees, G. E., Brown, S. A., Elliott, J., Grauer, G. F., & Vaden, S. L. (2005). Assessment and Management of Proteinuria in Dogs and Cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal). *J Vet Intern Med*, 19 (3), 377-385.
- Lefebvre, H. (2001). Plasma creatinine in dogs: Try to avoid major misinterpretations. Acedido em 12 de Maio de 2009, de Web site de IRIS (International Renal Interest Society), disponível em: <http://www.iris-kidney.com>
- Lefebvre, H. (2001). Using urine specific gravity. Acedido em 12 de Maio de 2009, de IRIS (International Renal Interest Society), disponível em: <http://www.iris-kidney.com>
- Lefebvre, H. P., & Toutain, P. L. (2004). Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the therapy of renal diseases [abstract]. *J Vet Pharmacol*, 27 (5), 265-281.

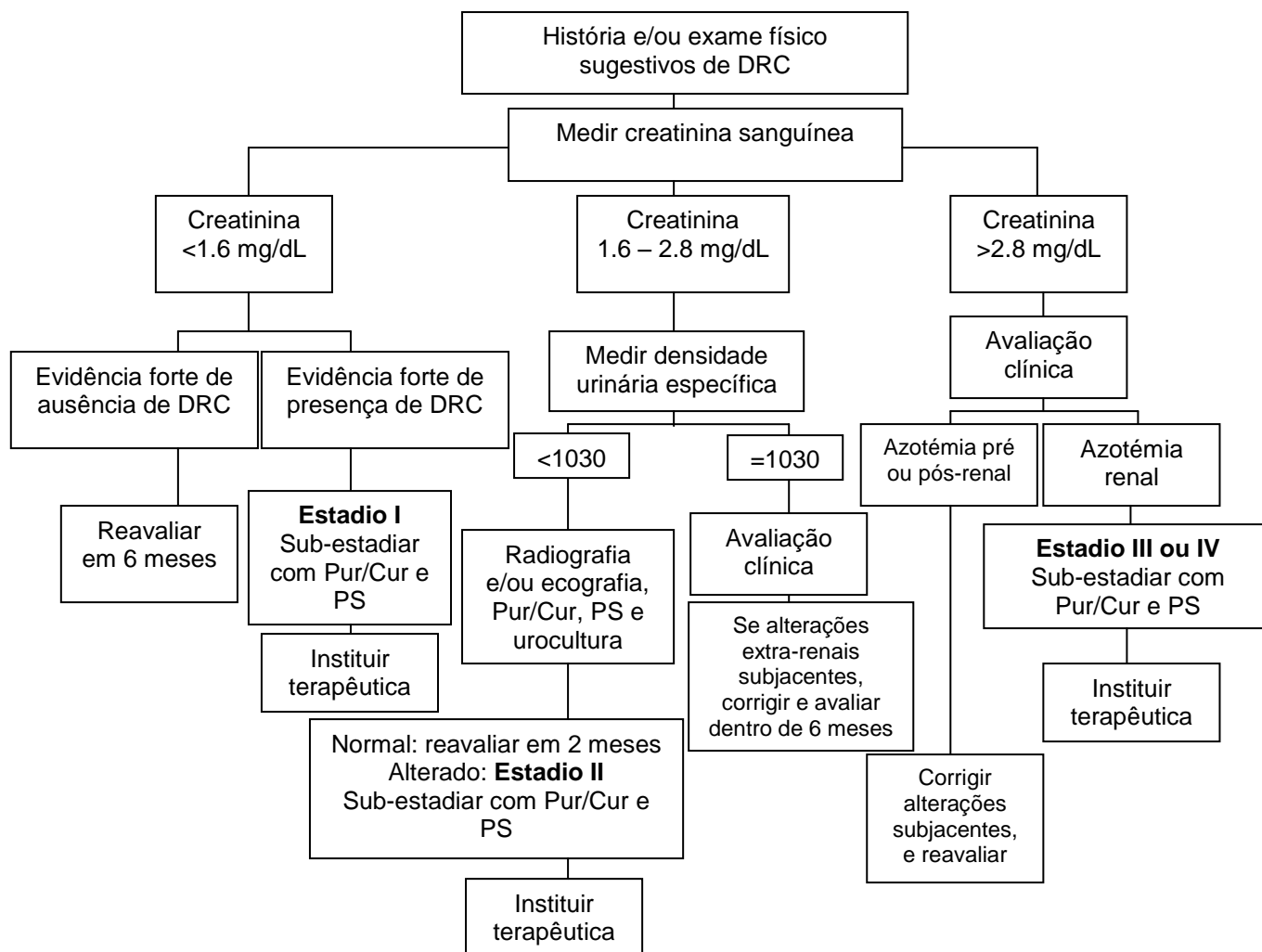
- Locatelli, F., Carbarns, I. R., Maschio, G., Mann, J. F., Ponticelli, C., Ritz, E., et al. (1997). Long-term progression of chronic renal insufficiency in the AIPRI Extension Study. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group [abstract]. *Kidney Int Suppl*, 63, S63-6.
- Locatelli, F., Vecchio, L. D., Andrulli, S., & Colzani, S. (2002). Role of combination therapy with ACE inhibitors and calcium channel blockers in renal protection. *Kidney Int*, 62 (Suplemento 82), S53-560.
- Meyer, T. W. (2003). Tubular injury in glomerular disease. *Kidney Int*, 63 (2), 774-787.
- Nyland, T. G., Mattoon, J. S., Herrgesell, E.J., & Wisner, E. R. (2002). Urinary Tract. In T. G. Nyland, & J.S. Mattoon, *Small Animal diagnostic ultrasound*. (2^a ed, pp. 158-191). Philadelphia: Saunders.
- Plotnick, A. (2007). Feline Chronic Renal Failure: Long-Term Medical Management. *Compend Contin Educ Vet*, 29 (6), 342-4, 346-350.
- Poli, A., Abramo, F., Matteucci, D., Baldinotti, F., Pistello, M., Lombardi, S., et al. (1995). Renal involvement in feline immunodeficiency virus infection: p24 antigen detection, virus isolation and PCR analysis [abstract]. *Vet Immunol Immunopathol* 1995, 46 (1-2), 13-20.
- Polzin, D. J., Osborne, C. A., & Ross, S. (2005). Chronic Kidney Disease. In S. J. Ettinger, & E. C. Feldman, *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (6^a ed., Vol. 2, pp. 1756-1785). Philadelphia: Saunders.
- Polzin, D. J., Osborne, C. A., & Ross, S. (2009a). Evidenced-Based Management of Chronic Kidney Disease. In J. D. Bonagura, & D. C. Twedt, *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. (pp. 872-878). St. Louis: Saunders.
- Polzin, D. J., Ross, S., & Osborne, C. A. (2009b). Calcitriol. In J. D. Bonagura, & D. C. Twedt, *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. (pp. 892-895). St. Louis: Saunders.
- Remuzzi, A., Gagliardini, E., Donadoni, C., Fassi, A., Sangalli, F., Lepre, M. S., et al. (2002a). Effect of angiotensin II antagonism on the regression of kidney disease in the rat. *Kidney Int*, 62 (3), 885-894.
- Remuzzi, G., Ruggenenti, P., & Perico, N. (2002b). Chronic Renal Diseases: Renoprotective Benefits of Renin-Angiotensin System Inhibition. *Ann Intern Med*, 136 (8), 604-615.
- Ross, S. J., Osborne, C. A., Kirk, C. A., Lowry, S. R., Koehler, L. A., & Polzin, D. J. (2006a). Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. *J Am Vet Med Assoc*, 229 (6), 949-957.
- Ross, S. J., Polzin, D. J., & Osborne, C. A. (2006b). Clinical progression of early chronic renal failure and implications for management. In J. R. August, *Consultations in Feline Internal Medicine*. (5^a ed., Vol. 5, pp. 389-397). Saunders.
- Ross, S. (2008). A uremia aguda no gato. *Veterinary Focus*, 18 (2), 31-38.

- Roudebush, P., Polzin, D. J., Ross, S. J., Towell, T. L., Adams, L. G., & Forrester S, D. (2009). Therapies for feline chronic kidney disease. What is the evidence? *J Feline Med Surg*, 11 (3), 195-210.
- Seyrek-Intas, D., & Kramer, M. (2008). Imagiologia renal no gato. *Veterinary Focus*, 18 (2), 23-30.
- Schmidt, B., Adler, K., & Hellmann, K. (2008). The use of renalzin, a new intestinal phosphate binder, in feline chronic renal failure. Proceedings of the Vetoalp 2008 Conference, March 2008, Chamonix, France, p. 69. Acedido em 23 de Abril de 2009, de Bayer Healthcare AG, disponível em: <http://www.renalzin.co.uk/>
- Schmidt, B., Delpont, P., & Spiecker-Hauser, U. (2006). BAY 78-1887, a novel lanthanum-based phosphate binder, decreases intestinal phosphorus absorption in cats. *J vet Pharmacol Therap*, 29(Suppl 1), 206-207. Acedido em 23 de Abril de 2009, de Bayer Healthcare AG, disponível em: <http://www.renalzin.co.uk/>
- Schmidt, B., Spiecker-Hauser, U., & Gropp, J. (2008). Effect of Lantharenol® on apparent phosphorus absorption from a conventional feline maintenance diet and a renal diet for cats. *Proc Soc Nutr Physiol* (2008) 17, in press. Acedido em 23 de Abril de 2009, de Bayer Healthcare AG, disponível em: <http://www.renalzin.co.uk/>
- Syme, H. M., Barber, P. J., Markwell, P. J., & Elliott, J. (2002). Prevalence of systolic hypertension in cats with chronic renal failure at initial evaluation. *J Am Vet Med Assoc*, 220 (12), 1799-1803.
- Syme, H. M., Markwell, P. J., Pfeiffer, D., & Elliott, J. (2006). Survival of Cats with Naturally Ocurring Chronic Renal Failure is Related to Severity of Proteinuria. *J Vet Intern Med*, 20 (3), 528-535.
- Thomas, J. B., Robinson, W. F., Chadwick, B. J., Robertson, I. D., & Beeston, S. A. (1993). Association of renal disease indicators with feline immunodeficiency virus infection. *J Am Anim Hosp Assoc*, 24 (4), 320-326.
- Vaden, S. L., Levine, J. F., Lees, G. E., Groman, R. P., Grauer, G. F., & Forrester, S. D. (2005). Renal Biopsy: A Retrospective Study of Methods and Complications in 283 Dogs and 65 Cats. *J Vet Intern Med*, 19 (6), 794-801.
- Vanholder, R., Glorieux, G., De Smet, R., & Lameire, N. (2003). New insights in uremic toxins. *Kidney Int Suppl*, 84, S6-10.
- Verlannder, J.W. (1999). Fisiologia Renal. In J.G. Cunningham, *Tratado de Fisiologia Veterinária*. (2ª ed.). (pp. 409-442). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- White, J. D., Norris, J. M., Baral, R. M., & Malik, R. (2006). Naturally-occurring chronic renal disease in Australian cats: a prospective study of 184 cases. *Aust Vet J*, 84 (6), 188-194.

V. Anexos

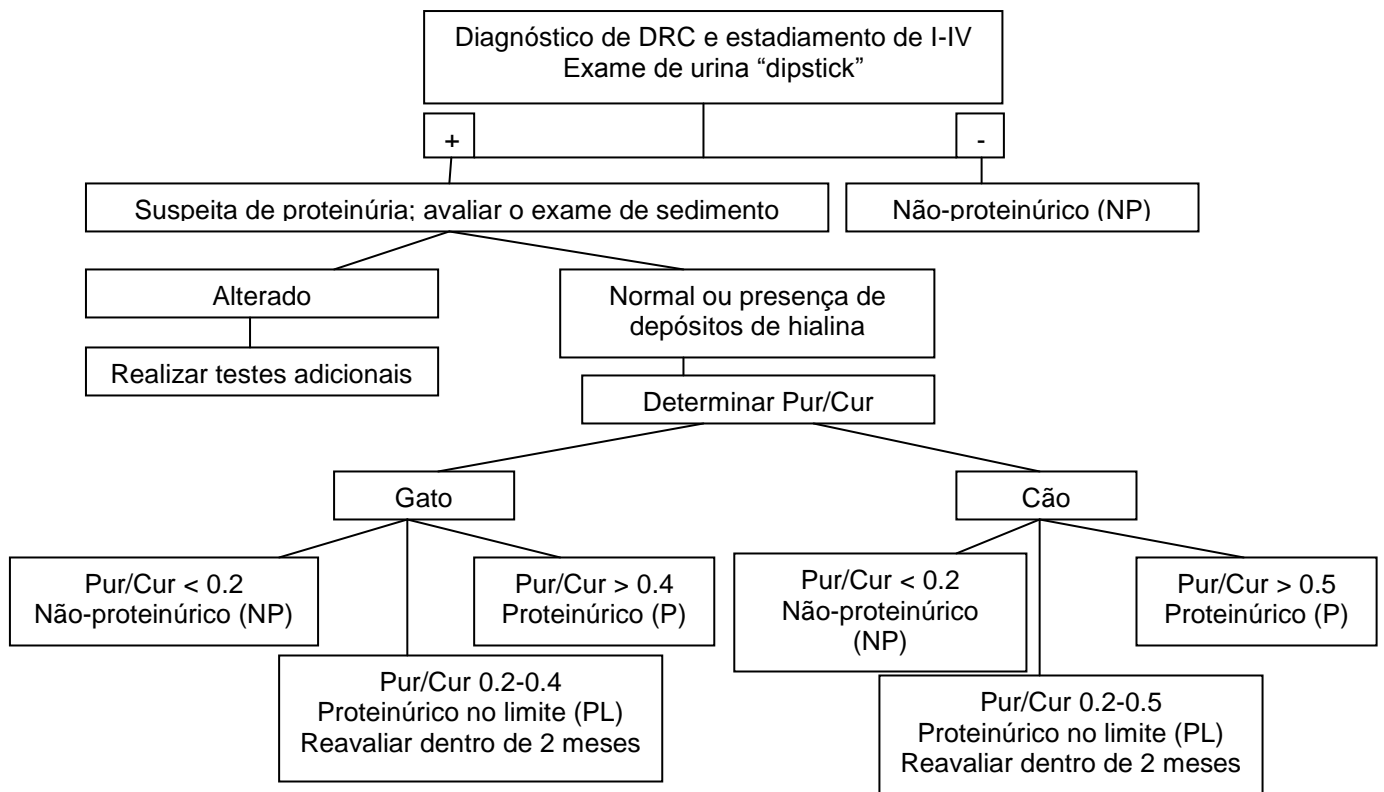
1 Algoritmos* de Classificação da DRC propostos pela IRIS, 2006 (Adaptados)

1.1 Algoritmo para o estadiamento da DRC em Gatos

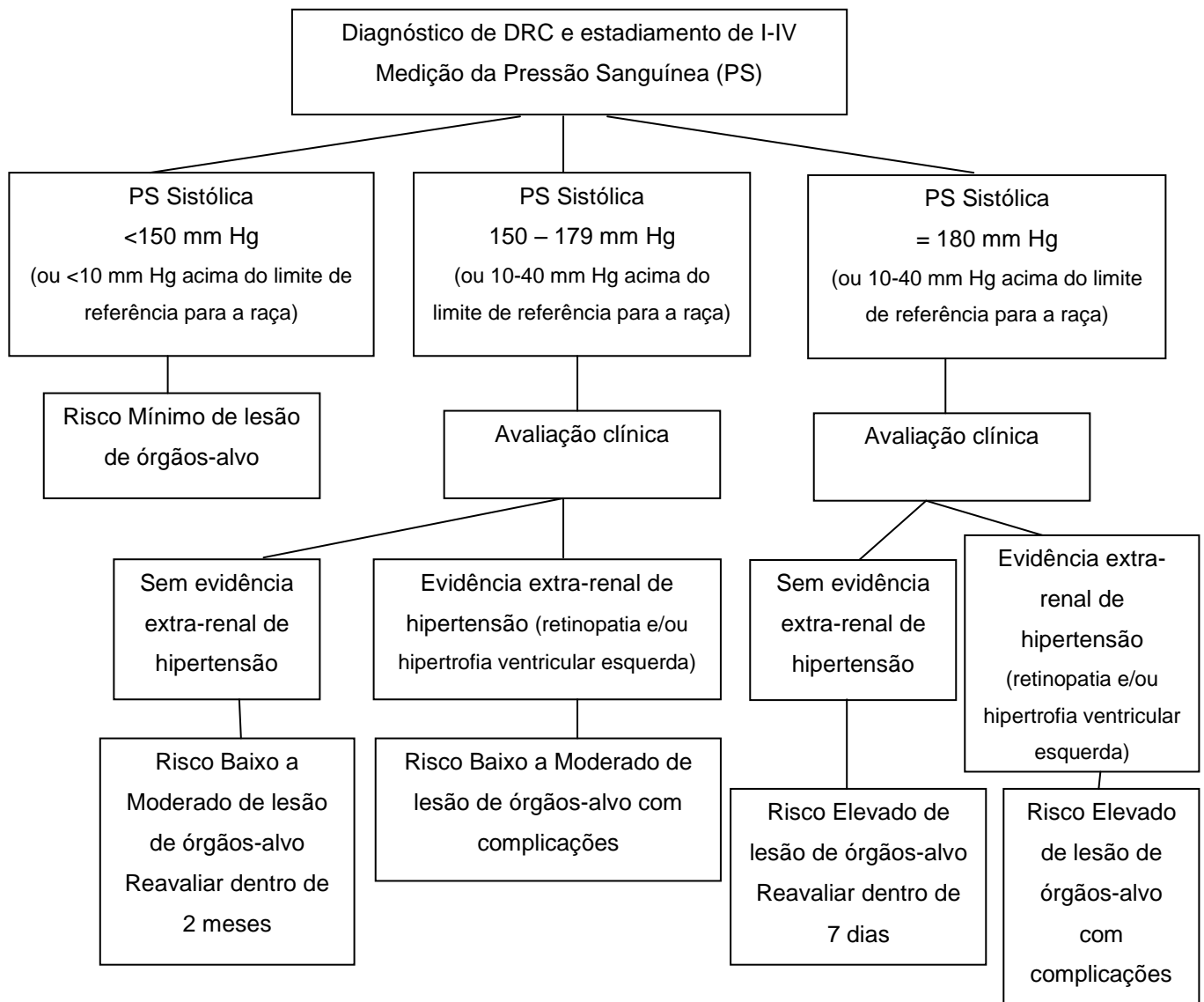


* Estes algoritmos estão disponíveis em http://www.iris-kidney.com/guidelines/en/staging_ckd.shtml

1.2 Algoritmo para Sub-estadiamento de acordo com o valor de Proteinúria



1.3 Algoritmo para Sub-estadiamento de acordo com o valor de Pressão Sanguínea (risco de lesão de órgãos por hipertensão)



2 Inquérito utilizado no estudo da DRC

HISTORIA	
Polidipsia / poliúria (PD / PU)	<input type="checkbox"/>
Perda de peso corporal	<input type="checkbox"/>
Apetite reduzido ou irregular	<input type="checkbox"/>
Alterações na pelagem	<input type="checkbox"/>
Vómitos	<input type="checkbox"/>
Letargia	<input type="checkbox"/>
Intolerância ao exercício	<input type="checkbox"/>
Alterações comportamentais (diminuição de sociabilidade)	<input type="checkbox"/>
Viagem recente para regiões endémicas de doenças renais	<input type="checkbox"/>
Atualmente ou previamente em terapia com efeitos na função renal	<input type="checkbox"/>
Cegueira (especialmente se ocorreu de repente)	<input type="checkbox"/>
EXAME FÍSICO	
Mucosas pálidas	<input type="checkbox"/>
Elasticidade da pele reduzida (desidratação)	<input type="checkbox"/>
Alterações na pelagem	<input type="checkbox"/>
Gengivite, periodontite	<input type="checkbox"/>
Úlceras orais, estomatite, hálito azotémico	<input type="checkbox"/>
Palpação renal anormal, (pequeno, firme e irregular, aumentado)	<input type="checkbox"/>
Palpação retal anormal (prostata e/ou uretra)	<input type="checkbox"/>
Pressão sanguínea arterial elevada	<input type="checkbox"/>
Alterações oculares consistentes com hipertensão	<input type="checkbox"/>
Perda de peso e má condição física	<input type="checkbox"/>
Evidência de osteodistrofia (ex., dor óssea, fracturas de origem desconhecida)	<input type="checkbox"/>
Edema	<input type="checkbox"/>
ANÁLISES/DADOS SANGUE	
Valor de creatinina:	<input type="text"/> mmol/L
Valor da pressão sanguínea	<input type="text"/> Não realizado; < 150 mmHg ; > 150 e < 1795 mmHg ; > 179 mmHg
Ureia:	<input type="text"/> mg/ml
Fosfato:	<input type="text"/> mmol/L ou mg/dl
PTH:	<input type="text"/>
Hematócrito:	<input type="text"/> %
Potássio:	<input type="text"/> mmol/L ou mEq/L
ANÁLISES/DADOS DE URINA	
Exame Proteína dipstick:	<input type="text"/> Não realizado, negativo ; +1 ou menos ; > +1
Raio Proteína/Creatinina:	<input type="text"/>
Exame de sedimento:	<input type="text"/> Não realizado; anormal ; normal
Cultura de urina:	<input type="text"/> Não realizado; anormal ; normal
Densidade específica:	<input type="text"/>
EXAME MORFOLÓGICO	
Radiografia	<input type="checkbox"/>
Ecografia	<input type="checkbox"/>
Biopsia	<input type="checkbox"/>
AValiação CLÍNICA	
Outras anormalidades extra renais	<input type="checkbox"/>
Retinopatia por hipertensão	<input type="checkbox"/>
Hipertrofia ventricular esquerda	<input type="checkbox"/>

3 Poster apresentado no 18º Congresso da APMVEAC, realizado entre 29 e 31 de Maio de 2009

UTILIZAÇÃO DE LANTHARENOL® COMO QUELANTE DO FÓSFORO EM FELÍDEOS COM DOENÇA RENAL CRÓNICA: 3 CASOS

S. Amador; S. Mouro

Hospital Escolar, Faculdade de Medicina Veterinária (FMV)
Universidade Técnica de Lisboa (UTL)

Introdução

A doença renal crónica (DRC) é frequente em felídeos. A hiperfosfatémia, que resulta da diminuição da excreção renal, é um factor de mau prognóstico, que deve ser controlado com dietas de restrição proteica e quelantes intestinais do fósforo. Uma vez que existe o perigo de toxicidade associado à utilização de derivados do alumínio e de cálcio, foram desenvolvidos novos princípios activos, nomeadamente o lantharenol® (carbonato de lantânio octahidratado).

Objectivos

Este estudo, que teve como objectivo avaliar o efeito do lantharenol® no controlo da hiperfosfatémia em felídeos com DRC, foi realizado no Hospital Escolar da FMV-UTL, entre Setembro de 2008 e Fevereiro de 2009.

Materiais e métodos

Foram incluídos 3 felídeos com DRC. O diagnóstico foi realizado com base na história clínica, avaliação laboratorial (creat > 2,0 mg/dl) e imagiológica (ecografia renal). A terapêutica incluiu fluidoterapia endovenosa e/ou subcutânea, dieta hipoproteica e lantharenol® (renalzin®, Bayer) 200 mg BID, por via oral. Os felídeos foram sujeitos a 3 avaliações, com 45 dias de intervalo (dia 0, dia 45, dia 90).

Resultados

Os 3 felídeos melhoraram clinicamente ao longo do estudo. Em todos os casos verificou-se o controlo da fosfatémia. A fosfatémia correspondeu, no dia 0 e no dia 90, respectivamente a 14,4 e 3,8 mg/dL no gato 1; 5,6 e 5,4 mg/dL no gato 2 e 5,3 mg/dL em ambos os dias no gato 3. A concentração plasmática de creatinina reduziu em 2 gatos, num dos quais para valores normais. A concentração plasmática de ureia diminuiu em 2 gatos para os valores de referência. Os resultados estão representados no gráfico 1.

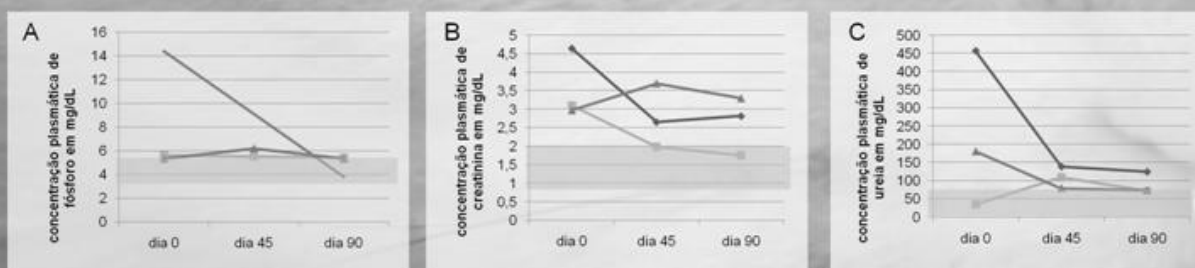


Gráfico 1 - Resultados das análises bioquímicas realizadas em 3 felídeos com DRC no dia 0, 45 e 90: A- fósforo; B- creatinina; C- ureia

Conclusão

Os resultados sugerem que o lantharenol® é eficaz como quelante do fósforo em felídeos com doença renal crónica. São no entanto necessários mais estudos, com maior número de casos, que permitam comparar o lantharenol® com outros quelantes do fósforo, e com grupos controlo cuja terapêutica não incluía inibidores da absorção intestinal de fósforo.

Este estudo foi realizado com o apoio da Bayer®