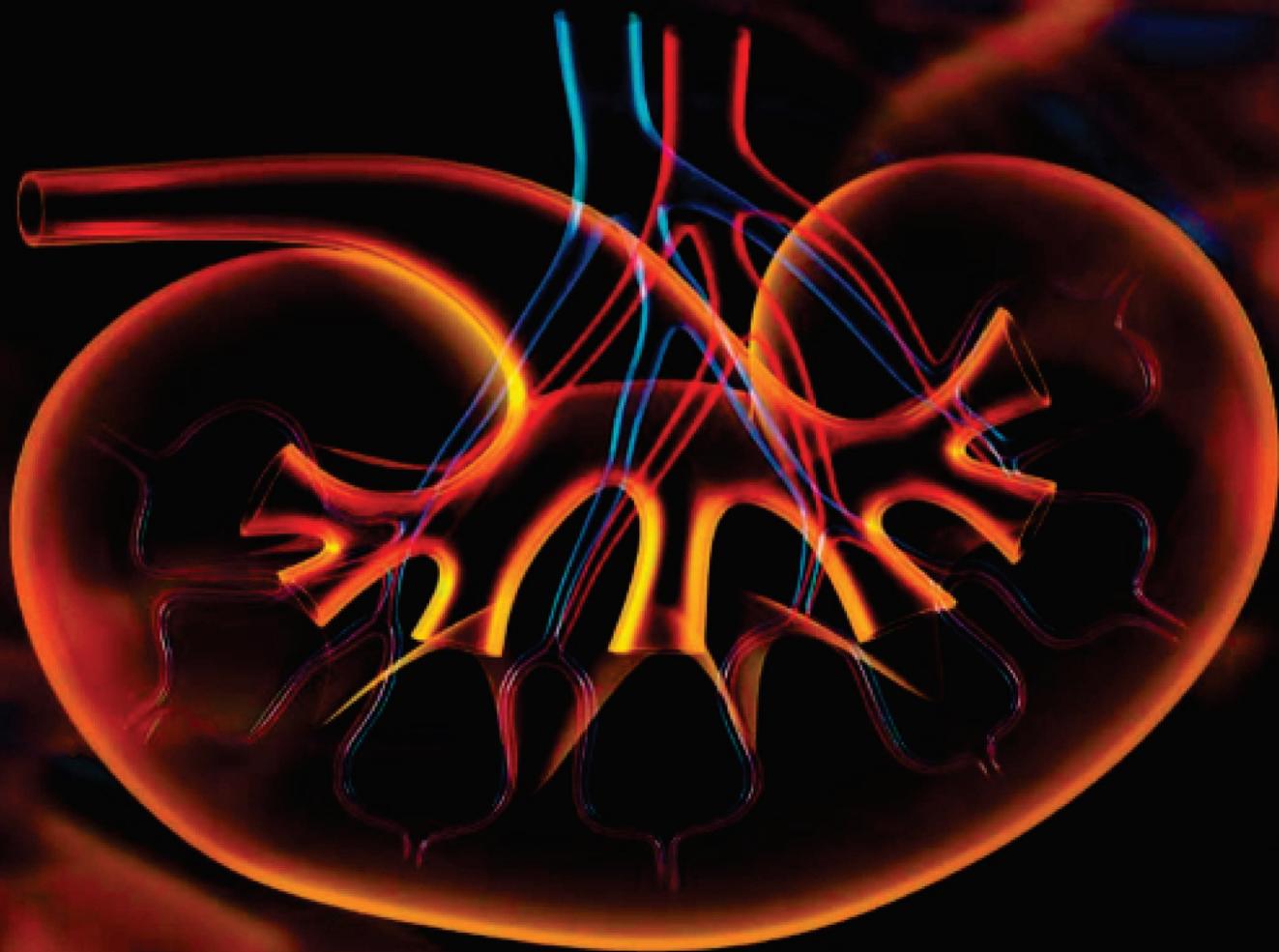


fVETERINARY **focus**

#23.3

A revista internacional para o Médico-Veterinário de animais de companhia



Doenças Renais

Hemodiálise no cão • Doenças renais congênitas e hereditárias felinas • Obstruções ureterais em cães e gatos • Epidemiologia da doença renal crônica • Doenças renais infecciosas no cão • Biomarcadores para o diagnóstico precoce de doença renal crônica felina • Manejo nutricional de doença renal crônica felina • Implicações diagnósticas da proteinúria



O INÍCIO DA DOENÇA RENAL NÃO MOSTRA SINAIS CLAROS, MAS A SUA ATUAÇÃO FAZ TODA A DIFERENÇA.

Diagnóstico precoce, manejo e nutrição para
mais qualidade de vida e longevidade.



LINHA RENAL ROYAL CANIN®

Um portfólio ainda mais completo para o manejo
da aversão alimentar e perda de apetite.

PORTAL **VET**

portalvet.royalcanin.com.br

0800 703 55 88

  [royalcaninbrasil](https://www.facebook.com/royalcaninbrasil)

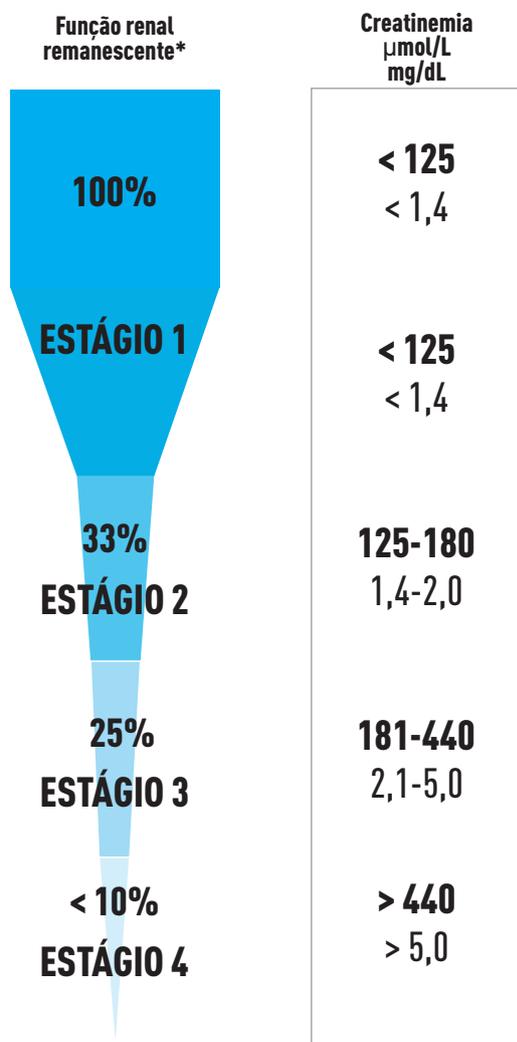
INCRÍVEL EM CADA DETALHE



Sistema de classificação da Doença Renal Crônica

Estágios da Doença Renal Crônica

1º PASSO. A classificação baseia-se em princípio na creatinina sérica, avaliada pelo menos duas vezes em animais estáveis. Os valores da creatinina sérica aplicam-se a cães de porte médio, podendo variar em cães de portes muito pequenos ou muito grandes.



Comentários

O histórico clínico sugere que o animal corre risco de desenvolver uma doença renal crônica no futuro, em função de certos fatores, tais como: administração de fármacos nefrotóxicos, predisposição racial ou alta prevalência de nefropatias infecciosas na região.

Ausência de azotemia: presença de outras anormalidades renais (por exemplo: capacidade reduzida de concentração da urina sem causa extrarrenal identificável, palpação renal anômala ou rins anormais em técnicas de diagnóstico por imagem, proteinúria de origem renal, achados anormais da biópsia renal, aumento da creatinina sérica em amostras seriadas).

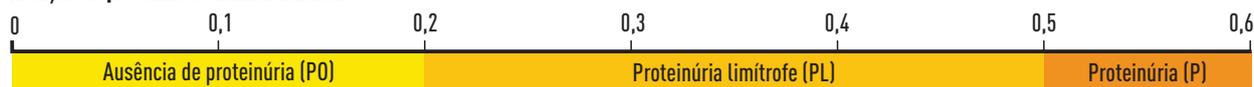
Azotemia renal leve (o limite inferior se encontra dentro dos padrões de referência para muitos laboratórios, mas a falta de sensibilidade da creatinina sérica implica que os animais com valores de creatina próximos ao limite superior de referência apresentam muitas vezes insuficiência renal excretora). Os sinais clínicos costumam ser leves ou ausentes.

Azotemia renal moderada: é provável a presença de vários sinais clínicos sistêmicos ou extrarrenais.

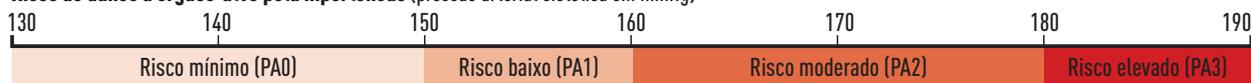
Azotemia renal grave: aumento do risco de sinais clínicos sistêmicos e crises urêmicas.

2º PASSO. Os casos são, então, subclassificados com base nos valores da proteinúria e da pressão arterial. Observe que a relação de proteína:creatinina urinária e a pressão arterial variam, independentemente um do outro e do estágio da doença renal crônica; por essa razão, pode ser observado qualquer grau de proteinúria ou hipertensão em qualquer estágio da doença renal crônica e, portanto, com qualquer grau de azotemia.

Relação de proteína:creatinina urinária



Risco de danos a órgãos-alvo pela hipertensão (pressão arterial sistólica em mmHg)



Adaptado do Manual of Canine & Feline Nephrology & Urology (Fig: 5.5) 2.ed por J. Elliott & G. Grauer (2006), com base na classificação da IRIS de 2013 para doença renal crônica.

*As porcentagens relativas de funções residuais são apenas estimativas conceituais.

Com o apoio da Novartis Animal Health Inc.

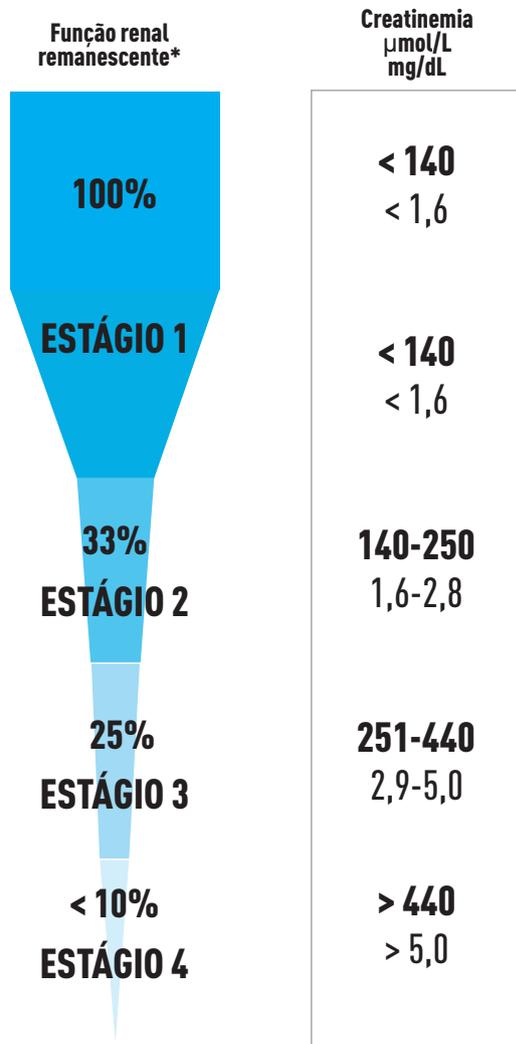
Com base na classificação da IRIS de 2013 para doença renal crônica.

www.iris-kidney.com

Sistema de classificação da Doença Renal Crônica

Estágios da Doença Renal Crônica

1º PASSO. A classificação baseia-se em princípio na creatinina sérica, avaliada pelo menos duas vezes em animais estáveis.



Comentários

O histórico clínico sugere que o animal corre risco de desenvolver uma doença renal crônica no futuro, em função de certos fatores, tais como: administração de fármacos nefrotóxicos, predisposição racial ou alta prevalência de nefropatias infecciosas na região.

Ausência de azotemia: presença de outras anormalidades renais (por exemplo: capacidade reduzida de concentração da urina sem causa extrarrenal identificável, palpação renal anômala ou rins anormais em técnicas de diagnóstico por imagem, proteinúria de origem renal, achados anormais da biópsia renal, aumento da creatinina sérica em amostras seriadas).

Azotemia renal leve (o limite inferior se encontra dentro dos padrões de referência para muitos laboratórios, mas a falta de sensibilidade da creatinina sérica implica que os animais com valores de creatina próximos ao limite superior de referência apresentam muitas vezes insuficiência renal excretora). Os sinais clínicos costumam ser leves ou ausentes.

Azotemia renal moderada: é provável a presença de vários sinais clínicos sistêmicos ou extrarrenais.

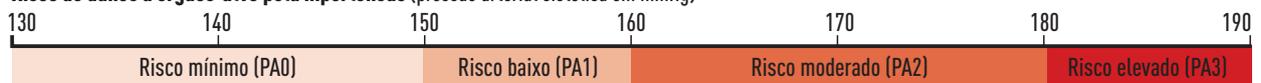
Azotemia renal grave: aumento do risco de sinais clínicos sistêmicos e crises urêmicas.

2º PASSO. Os casos são, então, subclassificados com base nos valores da proteinúria e da pressão arterial. Observe que a relação de proteína:creatinina urinária e a pressão arterial variam, independentemente um do outro e do estágio da doença renal crônica; por essa razão, pode ser observado qualquer grau de proteinúria ou hipertensão em qualquer estágio da doença renal crônica e, portanto, com qualquer grau de azotemia.

Relação de proteína:creatinina urinária



Risco de danos a órgãos-alvo pela hipertensão (pressão arterial sistólica em mmHg)



Adaptado do Manual of Canine & Feline Nephrology & Urology (Fig: 5.5) 2.ed por J. Elliott & G. Grauer (2006), com base na classificação da IRIS de 2013 para doença renal crônica.
*As porcentagens relativas de funções residuais são apenas estimativas conceituais.

Com o apoio da Novartis Animal Health Inc.
Com base na classificação da IRIS de 2013 para doença renal crônica.

www.iris-kidney.com

02 **Uma abordagem prática para a hemodiálise em casos de doença renal canina**

Ilaria Lippi e Grazia Guidi

10 **Doenças renais hereditárias e congênitas felinas**

Maruska Suárez Rey

17 **Como abordar...Obstruções ureterais em cães e gatos**

Allyson Berent

26 **Achados clínicos em cães e gatos com doença renal crônica**

Sandi Lefebvre

28 **Doença renal infecciosa em cães**

Gilad Segev

34 **Biomarcadores para o diagnóstico precoce de doença renal crônica felina**

Rebecca Geddes

40 **Manejo nutricional de doença renal crônica felina**

Yann Quéau

47 **Guia para recortar e guardar... Implicações diagnósticas de proteinúria**

Astrid van Dongen



O reconhecimento da importância dos rins para a manutenção das funções fisiológicas é um evento relativamente recente, embora esse órgão “depurador” do sangue já tenha sido especificamente correlacionado como uma oferta sacrificial para a purificação nos tempos bíblicos. O Antigo Testamento também destaca que os rins eram considerados como o lugar onde convergiam o temperamento, as emoções, a prudência, o vigor e a sabedoria; além disso, acreditava-se que os rins e o coração eram os órgãos examinados por Deus para julgar um indivíduo.

Contudo, em outras civilizações antigas, os rins eram considerados menos importantes que o coração, o fígado, os pulmões e os intestinos. Os acadêmicos e estudiosos argumentavam que isso se devia ao fato de que os rins não eram facilmente visualizados por conta de sua localização retroperitoneal ou simplesmente porque a sua função não estava muito clara. Isso parece estar de acordo com os ensinamentos de Aristóteles, filósofo e erudito grego, que tratava esses órgãos de forma desdenhosa e depreciativa — a partir de suas observações em animais, ele chegou à conclusão de que os rins não eram essenciais para a vida e acreditava que a sua função era a de ancorar os vasos sanguíneos no corpo e secretar, em vez de eliminar, os líquidos corporais. No entanto, ele percebeu que os rins podiam ser a origem de algumas doenças — ele achava que a gordura renal fosse a causa de câncer e gangrena. Em sua obra *De Partibus Animalium (On the Parts of Animals, ou seja, sobre as partes dos animais)*, escrita em torno de 350 a.C., ele notou que “muitas vezes, os rins se encontram cheios de pedras (cálculos), tumores e pequenos abscessos”. Mais de dois mil anos depois, conhecemos um pouco mais em termos de estrutura, função e patologias dos rins e reconhecemos que eles realmente são vitais para o bem-estar animal. Embora essa edição da revista *Veterinary Focus* não pretenda ter a autoridade dos ensinamentos bíblicos nem defender a visão do filósofo, esperamos que ela traga ao leitor conhecimento e aprendizado sobre o rim e as suas doenças.

Ewan McNeill – Editor-Chefe

Comitê Editorial

- Franziska Conrad, DVM, Comunicações Científicas, Royal Canin, Alemanha
- Craig Datz, DVM, Dipl. ACVN, Gerente de Nutrição e Assuntos Científicos, Royal Canin, Estados Unidos
- Pauline Devlin, BSc, PhD, Comunicações Científicas e Assuntos Externos, Royal Canin, Reino Unido
- Laura Diana, DVM, Dipl. FCV, UBA, Comunicações Científicas, Royal Canin, Argentina
- María Elena Fernández, DVM, Comunicações Científicas, Royal Canin, Espanha
- Joanna Gale, BVetMed, CertLAS, MRCVS, Gerente de Comunicações Científicas e Técnicas, Centro WALTHAM de Nutrição Animal, Reino Unido
- Giulio Giannotti, BSc, Gerente de Produto, Royal Canin, Itália
- Hervé Marc, Global Gerente de Assuntos Corporativos, Royal Canin, França

- Philippe Marniquet, DVM, Dipl. ESSEC, Gerente de Comunicação Veterinária, Royal Canin, França
 - Yann Quéau, DVM, Dipl. ACVN, Nutricionista Pesquisador, Royal Canin, França
- Controle de tradução**
- Elisabeth Landes, DVM (alemão)
 - Noemi Del Castillo, PhD (espanhol)
 - Giulio Giannotti, BSc (italiano)
 - Matthias Ma, DVM (chinês)
 - Yoshiko Nakamura, DVM (japonês)
 - Boris Shulyak, PhD (russo)
 - Carolina Padovani (português)
- Editora representante:** Buena Media Plus
CEO: Bernardo Gallitelli
Endereço: 85, avenue Pierre Grenier
 92100 Boulogne - France
Fone: +33 (0) 1 72 44 62 00

Editor-chefe

- Ewan McNeill, BVMS, Cert VR, MRCVS
- Secretário de redação**
- Laurent Cathalan
 cathalan@buena-media.fr
- Arte**
- Pierre Ménard

Impresso na União Europeia

ISSN 1354-0157
Circulação: 80.000 cópias
Depósito legal: novembro de 2013
Capa: Shutterstock

A *Veterinary Focus* também é publicada em francês, alemão, chinês, italiano, polonês, espanhol, japonês, russo e português.

Os acordos de concessão de licença para o uso de agentes terapêuticos destinados aos animais de companhia variam muito em nível mundial. Na ausência de uma licença específica, deve-se considerar a publicação de um aviso de advertência apropriado antes da administração de tais fármacos.



Uma abordagem prática para a hemodiálise em casos de doença renal canina



■ Ilaria Lippi, DVM, PhD

Mario Modenato Veterinary Teaching Hospital (Hospital-Escola Veterinário Mario Modenato), University of Pisa (Universidade de Pisa), Itália.

A Dra. Lippi se formou com honra na primeira turma pela Universidade de Pisa em 2006 e recebeu o prêmio da SCIVAC (Associação Italiana de Médicos-Veterinários dos Animais de Companhia)-Pfizer Animal Health (Pfizer Saúde Animal) no ano seguinte; isso lhe permitiu passar algum tempo no Serviço de Medicina Interna Felina na Universidade de Bristol no Reino Unido antes de se mudar para a Universidade da Califórnia em Davis em 2010 para concluir os estudos em hemodiálise. Ela também recebeu o título de doutorado (PhD) em 2011 por um projeto de pesquisa sobre marcadores precoces de diagnóstico e prognóstico de doença renal crônica em cães e gatos. Atualmente, a Dra. Lippi trabalha no Serviço de Hemodiálise e Depuração Sanguínea (CEPEV, sigla em inglês) do Departamento de Ciências Veterinárias da Universidade de Pisa. Suas principais áreas de interesse são nefrologia, urologia e hemodiálise.



■ Grazia Guidi, DVM, PhD

Mario Modenato Veterinary Teaching Hospital (Hospital-Escola Veterinário Mario Modenato), University of Pisa (Universidade de Pisa), Itália.

A Dra. Guidi se formou com honra na primeira turma em 1978 e, atualmente, é Professora Titular de Patologia Clínica no Departamento de Ciências Veterinárias da Universidade de Pisa, onde ela também presta serviços clínicos com especial interesse em medicina felina e nefrologia/urologia de pequenos animais. Suas áreas de pesquisa concentram-se principalmente em doenças do trato urinário superior e inferior, sobretudo o estudo de marcadores precoces de diagnóstico e prognóstico de doença renal crônica em pacientes caninos e felinos; por essa razão, ela é autora de várias publicações nacionais e internacionais sobre o assunto. A Dra. Guidi também atua como clínica nos departamentos de Medicina Interna e Cuidados Intensivos, além de ser diretora do CEPEV.

PONTOS-CHAVES

- Os avanços tecnológicos modernos atuais indicam que a hemodiálise é um método não só viável, mas também seguro, eficaz e indispensável, para o manejo de animais com uremia potencialmente letal.
- A hemodiálise pode ser administrada sob a forma de terapia intermitente ou contínua. Em ambos os casos, o sangue azotêmico é bombeado através de um dialisador, onde ocorre a troca de solutos e água, antes de o sangue purificado ("limpo") ser devolvido ao paciente.
- O deslocamento de moléculas através da membrana de diálise é conduzido principalmente por duas forças: difusão e convecção.
- Diversos fatores devem ser considerados ao selecionar um protocolo de diálise para cada paciente.
- É essencial garantir que o sangue não coagule durante o procedimento de diálise; nesse caso, existem vários métodos para evitar que isso aconteça.

■ Introdução

Apesar de ser considerada como o tratamento-padrão em medicina humana, a hemodiálise como opção terapêutica para os animais com doença renal significativa é mais limitada em função de sua escassa disponibilidade. Somente na última década, a hemodiálise se tornou mais acessível e, hoje em dia, essa técnica é oferecida em muitos países. Tradicionalmente, as terapias de diálise intracorpórea (i. e., diálise peritoneal) eram utilizadas para tratar os pacientes com doença renal aguda grave. Sempre que disponíveis, no entanto, as terapias de substituição renal extracorpórea são atualmente as técnicas preferidas, não só pelo fato de os resultados serem melhores, mas também porque a logística é mais cômoda (1,2). Ao utilizar os equipamentos projetados para os seres humanos (**Figura 1**), o porte do paciente pode ser um fator limitante; todavia, a hemodiálise por terapia de substituição renal extracorpórea é realizada com êxito em medicina veterinária (2).

A terapia de substituição renal extracorpórea pode ser fornecida sob a forma de hemodiálise intermitente ou terapia de substituição renal contínua (**Figura 2**). Apesar de serem diferentes em termos de execução, ambos os métodos baseiam-se nos mesmos princípios fisiológicos. Uma vez estabelecido o acesso vascular, tipicamente através de um cateter jugular, o paciente é conectado ao circuito extracorpóreo. O aparelho de diálise regula o fluxo de sangue dentro do circuito fechado, de tal modo que o sangue azotêmico ("contaminado") é bombeado a partir do paciente e através do dialisador, onde ocorre a troca de solutos e água antes de o sangue purificado ("limpo") ser devolvido ao paciente (**Figura 3**). A quantidade de sangue que passa pelo dialisador é regida por vários

fatores; durante uma sessão típica de diálise, o volume sanguíneo total do paciente pode ser processado inúmeras vezes (3).

■ Princípios da hemodiálise

O dialisador (rim artificial) constitui a base da terapia de substituição renal extracorpórea. Uma vez no dialisador, o sangue e o dialisado são separados por uma membrana semipermeável, o que permite a passagem livre de água e de moléculas de pequeno tamanho (tipicamente < 500 Da). O deslocamento de moléculas através da membrana é basicamente impulsionado por duas forças: difusão e convecção.

- A transferência de soluto por difusão baseia-se no deslocamento de partículas através da membrana, do gradiente de maior concentração para o de menor concentração. Uma vez atingido o equilíbrio, não ocorre nenhuma mudança líquida (real) na concentração de soluto em nenhum dos lados da membrana (1); no entanto, a reposição constante de dialisado fresco dentro do dialisador impede o estabelecimento desse equilíbrio, mantendo assim o processo de difusão ativa (3). A eficiência da difusão aumenta ainda mais com o uso de um sistema contracorrente entre os fluxos de sangue e do dialisado que maximize o gradiente de concentração (4). Um dos principais fatores do processo envolve o peso molecular do composto a ser difundido. Esse peso é inversamente proporcional à velocidade (taxa) de difusão; assim, pequenos solutos como a ureia (60 Da) se difundem com mais facilidade do que moléculas maiores como a creatinina (113 Da). O tamanho dos poros da membrana limita o deslocamento de solutos maiores, proteínas plasmáticas e componentes celulares sanguíneos.
- A transferência de soluto por convecção faz uso do processo de ultrafiltração, por meio do qual a água é conduzida através da membrana do dialisador utilizando gradientes de pressão hidrostática. Os solutos dissolvidos na água são “varridos”, ou seja, arrastados através da membrana por um processo chamado arrasto de solvente (1,5,6). Embora o transporte por convecção influencie a depuração (*clearance*) de moléculas grandes com difusibilidade¹ limitada, a sua contribuição para a remoção total de solutos costuma ser < 5% durante a hemodiálise-padrão. O processo de ultrafiltração durante o procedimento de hemodiálise-padrão tem como principal objetivo regular a eliminação de líquido; se essa filtração for utilizada como o principal método de purificação do sangue, o processo é conhecido como hemofiltração. Para alcançar a depuração adequada de solutos com o uso da convecção, pode-se aumentar a ultrafiltração de forma significativa (> 35 mL/kg/h), ao mesmo tempo em que se mantém o volume sanguíneo do paciente com fluidos de reposição intravenosa (**Figura 4**), administrados separadamente ou dentro do circuito do dialisador (1-6).

O transporte por convecção não exige um gradiente de concentração ao longo da membrana e não gera gradientes de difusão nem altera as concentrações séricas. O gradiente de pressão hidrostática transmembrana, a permeabilidade hidráulica e a área de superfície da membrana determinam a taxa de ultrafiltração e a transferência de soluto. Durante a ultrafiltração, a pressão transmembrana gerada pela bomba de sangue inicia e controla a velocidade e o volume do ultrafiltrado.



© Dr. Ilaria Lippi

Figura 1. Unidade típica de diálise renal, adequada para a terapia de hemodiálise intermitente.

Figura 2. Por sua flexibilidade para administrar as técnicas extracorpóreas, a máquina de terapia de substituição renal contínua oferece um amplo leque de opções terapêuticas distintas.



© Dr. Ilaria Lippi

¹N. de T.: O mesmo que capacidade de difusão.

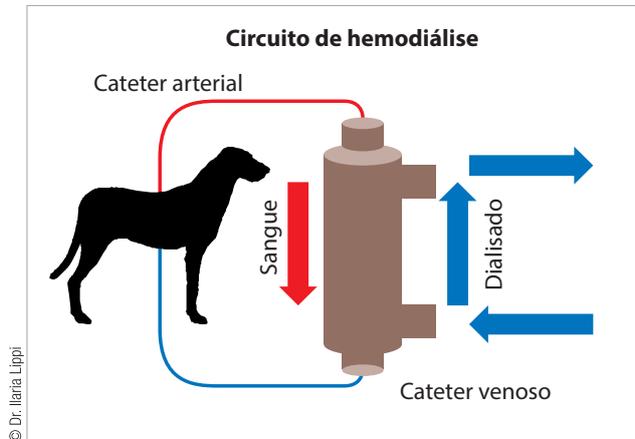


Figura 3. Representação esquemática de um circuito de hemodiálise.

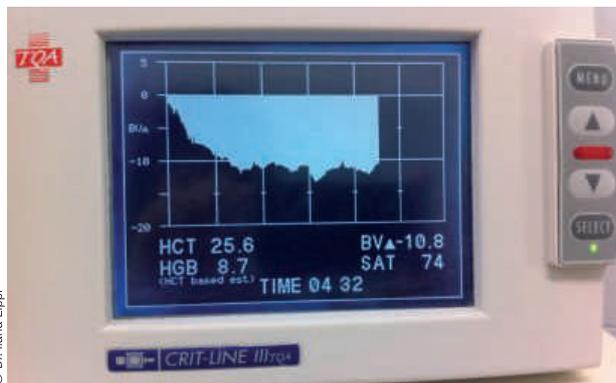


Figura 4. O volume sanguíneo deve ser obrigatoriamente monitorado durante o tratamento de hemodiálise.

Em geral, a remoção líquida (real) de solutos urêmicos é influenciada por: (i) o gradiente de concentração para a difusão, (ii) a difusibilidade do soluto, (iii) as características de permeabilidade e a área de superfície da membrana, (iv) o fluxo de sangue e do dialisado dentro do dialisador, (v) a duração da diálise, (vi) o volume de distribuição dos solutos e (vii) a quantidade de ultrafiltração.

Moléculas muito grandes ou ligadas a proteínas não podem ser removidas por hemodiálise-padrão, mas podem ser eliminadas com o uso de hemoperfusão (4). Tal método envolve a passagem de sangue através de um dispositivo contendo partículas adsorventes (normalmente o carvão ativado), o qual remove as moléculas da circulação ao competir com as proteínas plasmáticas. Essa técnica é muito mais eficiente do que a hemodiálise na depuração de compostos ligados a proteínas e medicamentos lipossolúveis. Existe uma lista de medicamentos e moléculas que podem ser removidos por hemodiálise, disponível na Internet (7).

■ Indicações de hemodiálise

Lesão renal aguda

Em medicina veterinária, a indicação mais frequente para a realização de hemodiálise é o quadro de lesão renal aguda; embora existam várias etiologias, a exposição a nefrotoxinas exógenas e endógenas é a principal responsável pela maioria das lesões renais agudas em cães. Praticamente todos os animais submetidos à hemodiálise sofrem de uremia aguda e não respondem à fluidoterapia intravenosa nem ao tratamento farmacológico para tentar recuperar a diurese; muitos pacientes apresentam uma sobrecarga volêmica por conta das tentativas de forçar a diurese na presença de oligúria e também podem ter hipercalemia com risco de vida. A hemodiálise rapidamente atenua a hipercalemia e pode restabelecer o equilíbrio hídrico, estabilizando assim o paciente e conferindo um tempo para que a função renal se recupere. A instituição da hemodiálise é recomendável quando as consequências clínicas da uremia não puderem ser controladas de forma eficaz apenas com a terapia médica.

Doença renal crônica

A hemodiálise também é eficaz para o tratamento de animais com doença renal crônica em estágio final ou terminal, embora o custo e a disponibilidade limitada restrinjam o seu uso. A hemodiálise pode amenizar a azotemia e a hipertensão sistêmica, bem como os distúrbios eletrolíticos, minerais e acidobásicos, que complicam a doença renal crônica. Embora esses animais realmente necessitem de hemodiálise por tempo indefinido, muitos tutores preferem períodos breves (curtos) de diálise como suporte para se adaptar emocionalmente à inevitabilidade da doença de seu animal de estimação. No entanto, os animais tratados com a hemodiálise ainda necessitam de terapia médica abrangente, pois o aumento no tempo de sobrevida proporcionado por essa técnica frequentemente leva ao aparecimento de outras manifestações de doença renal crônica (como hipercalemia, retenção hídrica, osteodistrofia renal e hipertensão refratária), raramente identificadas em animais submetidos apenas à terapia médica.

A hemodiálise também é utilizada com frequência no manejo perioperatório de pacientes candidatos a um transplante renal, pois muitos desses animais têm complicações concomitantes como anemia e distúrbios metabólicos que inviabilizariam o sucesso cirúrgico. A realização de breves sessões de hemodiálise pré-cirúrgica ajuda a controlar a uremia e a estabilizar o receptor enquanto se busca por um doador apropriado, ao passo que a hemodiálise pós-transplante pode ajudar nos períodos de função tardia do enxerto, assim como no controle de possíveis complicações técnicas ou cirúrgicas, rejeição aguda ou pielonefrite (3).

Intoxicações agudas

As técnicas de diálise são as mais adequadas para o tratamento de intoxicações agudas específicas. Medicamentos e substâncias químicas livres (ou seja, não ligados às proteínas plasmáticas) com características físicas que permitem a passagem através dos poros da membrana do dialisador podem ser removidos de forma rápida e eficiente da corrente sanguínea, muitas vezes com uma única sessão de hemodiálise. Os benefícios incluem a capacidade de remover os seguintes itens: (a) toxinas que já foram absorvidas

Tabela 1. Comparação entre a hemodiálise intermitente e a terapia de substituição renal contínua.

Hemodiálise intermitente	
<p>Vantagens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adequada para o manejo de pacientes com uremia aguda e crônica • Tempo de tratamento relativamente curto • Baixo custo dos materiais descartáveis 	<p>Desvantagens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maior risco de distúrbios hemodinâmicos • Alto custo do sistema de tratamento de água • Necessidade de altas taxas de fluxo sanguíneo • Exigência de equipe médica treinada e qualificada durante o tratamento
Terapia de substituição renal contínua	
<p>Vantagens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bem tolerada do ponto de vista hemodinâmico • Melhor controle fisiológico dos distúrbios eletrolíticos e acidobásicos, bem como da azotemia • Não há necessidade de sistema separado de purificação da água • Máquinas portáteis que permitem a terapia <i>in situ</i> (ou seja, ao lado da gaiola) 	<p>Desvantagens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alto custo do dialisado pré-embalado • Alto custo dos materiais descartáveis • Tempo de tratamento prolongado (ou contínuo) • Exigência de equipe médica treinada e qualificada durante o tratamento • Inadequada para o tratamento de pacientes crônicos

pelo lúmen intestinal, (b) substâncias que não se aderem ao carvão ativado entérico, e (c) tanto o composto original como seus metabólitos tóxicos ativos. A hemodiálise é indicada para o tratamento de intoxicações comuns, incluindo etilenoglicol, metanol, salicilato, etanol, fenobarbital, paracetamol, teofilina, aminoglicosídeos e muitos outros compostos.

Sobrecarga hídrica (hipervolemia)

A super-hidratação, que resulta em hipertensão sistêmica, ascite, edema pulmonar e periférico, efusão pleural e insuficiência cardíaca congestiva, é uma complicação comum em animais com lesão renal, submetidos à fluidoterapia rigorosa ou agressiva. A sobrecarga circulatória pode ser potencialmente letal e talvez não se resolva com a terapia convencional em animais oligúricos. A super-hidratação é uma característica compatível de doença renal em estágio final ou terminal, quando os animais não possuem uma capacidade excretora suficiente para eliminar a fluidoterapia, seja ela administrada por via intravenosa ou subcutânea, nem os suplementos orais de fluidos ou a água da dieta. A carga excessiva de líquidos pode ser facilmente removida graças à capacidade de ultrafiltração da hemodiálise.

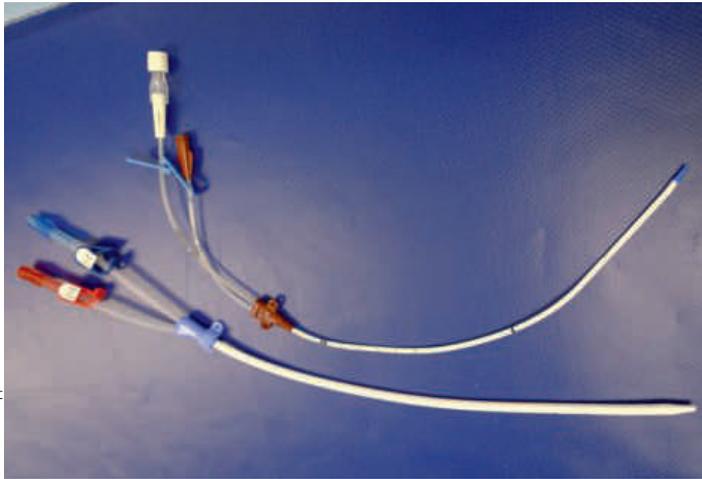
■ **Hemodiálise intermitente versus terapia de substituição renal contínua**

Os prós e contras de ambos os sistemas estão apresentados na **Tabela 1**. Por definição, a hemodiálise intermitente, como o próprio nome diz, baseia-se em tratamentos intermitentes de duração limitada (em geral, 4-5 horas, 2 a 3 vezes por semana), o que pode ser ajustado de acordo com as necessidades do paciente. A hemodiálise intermitente é utilizada não só no tratamento de pacientes com lesão renal aguda e doença renal crônica, mas também na correção de muitas outras alterações patológicas, como distúrbios eletrolíticos e sobrecarga hídrica. A terapia de substituição renal contínua é indicada principalmente

para o tratamento de pacientes com lesão renal aguda. Embora a hemodiálise intermitente tradicional utilize basicamente o processo de difusão para a depuração (*clearance*) de solutos, a terapia de substituição renal contínua usa tanto a difusão como a convecção. Em geral, a terapia de substituição renal contínua é mais eficiente na remoção de moléculas maiores, mas conta com um tratamento lento e contínuo para alcançar uma redução mais fisiológica das toxinas urêmicas (4,6). O paciente deve ficar “conectado” à máquina em um período quase contínuo (23 horas ou mais por dia).

■ **Acesso vascular para a hemodiálise**

Independentemente do método utilizado, é essencial manter um acesso vascular adequado e satisfatoriamente funcional para permitir a passagem de um fluxo grande e contínuo de sangue através do circuito extracorpóreo. A escolha do cateter, bem como a sua colocação e o manejo a longo prazo, podem afetar o desempenho desse dispositivo, o que influencia diretamente a possibilidade de realizar um tratamento de alta qualidade.



© Dr. Ilaria Lippi

Figura 5. Cateteres venosos centrais temporários, elaborados para a hemodiálise.



© Dr. Ilaria Lippi

Figura 6. A colocação do cateter de hemodiálise deve ser obrigatoriamente avaliada por meio de exame radiográfico.

Escolha do cateter

A seleção do cateter é fortemente influenciada por diversos fatores, tais como: o porte do paciente, o material desse dispositivo e o tempo previsto de uso. Como regra geral, é aconselhável usar um cateter de calibre maior que possa ser colocado com segurança na veia jugular; o fluxo sanguíneo, que é proporcional ao diâmetro do cateter e inversamente proporcional à sua extensão, deve ser máximo (3). Um cateter de 7-8 French é geralmente o mais adequado para cães de pequeno porte, enquanto um de 12-14 French se adaptará melhor nos cães de médio ou grande porte. O cateter deve ser composto de um material minimamente trombogênico e não irritante para o vaso sanguíneo.

Os cateteres de lúmen duplo constituem o modelo mais utilizado em cães, pois permitem a remoção e o retorno simultâneos de sangue ao paciente. A configuração mais popular de cateter é um modelo de duplo D, o que proporciona um lúmen de maior diâmetro com a menor área de superfície em contato com o sangue, reduzindo assim a tensão de cisalhamento² (8). (**Figura 5**). Embora ambos os lumens desemboquem dentro do mesmo vaso sanguíneo, o lúmen que aspira sangue do paciente é, por convenção, chamado de porta arterial, enquanto o lúmen que retorna o sangue processado ao paciente é conhecido como porta venosa. O lúmen arterial normalmente se abre em uma porção mais proximal no cateter, a fim de diminuir uma nova aspiração (recirculação) de sangue depurado que retorna ao paciente através do lúmen venoso. Em alguns casos, o grau de recirculação pode ser significativo, o que pode reduzir drasticamente a eficiência do tratamento. Muitas vezes, há mais de um orifício (abertura) ao longo do cateter para minimizar os riscos de obstrução e a possibilidade de irritação da parede do vaso por lesões em jato através das portas (3).

Colocação do cateter

As veias jugulares externas são as vias de acesso mais frequentes para a terapia de substituição renal extracorpórea devido não só à

sua acessibilidade, mas também ao seu calibre e fluxo sanguíneo. Os cateteres podem ser temporários ou permanentes. Os cateteres temporários são desenvolvidos com uma extremidade afunilada ou ponta cônica, o que facilita a sua colocação com o uso de uma técnica percutânea de Seldinger. Apesar de serem projetados para um uso temporário, tais cateteres podem permanecer funcionais por várias semanas com assepsia rigorosa e manutenção meticulosa. Tipicamente, a sua colocação requer sedação ou anestesia geral; além disso, é essencial o emprego de uma técnica completamente asséptica. Um cateter intravascular periférico padrão (flexível tipo *abbocath*³) permite a introdução de um fio-guia; à medida que esse dispositivo é introduzido e avançado ao longo da veia, torna-se obrigatório o monitoramento do paciente com eletrocardiograma para identificar a ocorrência de possíveis complicações (p. ex., complexos prematuros) caso o fio-guia toque no miocárdio (**Figura 6**). O vaso sanguíneo é delicadamente dilatado antes de avançar o cateter sobre o fio-guia e fixá-lo no lugar; note que o cateter deve ser preenchido com solução salina heparinizada antes de sua colocação. Se o paciente estiver gravemente desidratado ou caso não se consiga visualizar a veia jugular, talvez seja necessária uma técnica de *cut-down* ou incisão/dissecção venosa (8).

É preferível o uso de cateteres permanentes nos casos em que o paciente necessita de terapia crônica. O ideal é que a colocação desses cateteres seja guiada por fluoroscopia e feita com uma técnica totalmente estéril. É empregada uma técnica de canalização percutânea, de modo que o ponto de entrada ou acesso na veia está a alguns centímetros da saída na pele. Muitos cateteres possuem um manguito situado na metade do caminho entre a pele e a veia jugular, o que atua tanto como uma barreira para minimizar a ocorrência de infecções como um dispositivo de ancoragem. Apesar de serem tipicamente mais caros e difíceis de colocar, os cateteres de longa permanência podem ser usados por meses ou mesmo anos com os devidos cuidados (8).

² N. de T.: Força mecânica gerada pelo fluxo sanguíneo.

³ N. de T.: Cateter flexível sem asas, também conhecido como jelco. Abocath e jelco são nomes comerciais.

Manejo do cateter

Os cateteres de hemodiálise só devem ser utilizados para esse procedimento e não para mais nenhum outro tratamento (p. ex., fluidos intravenosos, medicações, coleta sanguínea, nutrição parenteral), a fim de minimizar o risco de contaminação. Esses dispositivos devem ser protegidos com a aplicação de curativo estéril entre um tratamento e outro (**Figura 7**) e rigorosamente inspecionados quanto à presença de defeitos e inflamações no local de inserção antes de cada uso. É recomendável a adoção de assepsia estrita tanto no início como no final de cada tratamento de diálise. Entre os tratamentos, o cateter é preenchido com uma solução de bloqueio (anticoagulante), geralmente heparina não fracionada (1.000-5.000 U/mL). Como medida de precaução, podem-se adicionar antibióticos (p. ex., cefazolina a 10 mg/mL) à heparina ou, então, pode-se usar o citrato de sódio (foi demonstrado que altas concentrações de citrato [$> 30\%$] apresentam propriedades antimicrobianas [9,10]). As soluções de bloqueio (anticoagulantes) devem ser obrigatoriamente removidas antes da diálise; algumas vezes, a presença de coagulação ou o mau funcionamento do cateter podem dificultar essa remoção, mas a descarga por lavagem dessa solução anticoagulante em um paciente pode resultar em anticoagulação profunda ou, sob altas concentrações de citrato, hipocalcemia grave. A maioria dos pacientes submetidos à hemodiálise também deve receber anticoagulação sistêmica entre os tratamentos, normalmente o ácido acetilsalicílico por via oral (0,5-2 mg/kg uma vez ao dia), para minimizar a trombose associada ao cateter (8).

■ Preparo do paciente para a hemodiálise

Os objetivos dos tratamentos de hemodiálise podem variar significativamente entre os pacientes e, inclusive, no mesmo paciente (variação interpaciente e intrapaciente). A seleção do dialisador deve levar alguns fatores em consideração, tais como: o volume interno (*priming*⁴) do circuito extracorpóreo, o porte do paciente (expresso como área de superfície), a biocompatibilidade e outras características da membrana de filtração. Os dialisadores menores e de baixo fluxo são mais apropriados quando há necessidade de um tratamento de baixa eficiência (p. ex., azotemia grave para evitar a síndrome de desequilíbrio) e para os pacientes de porte menor. Por outro lado, os dialisadores de alto fluxo costumam ser preferidos se houver a necessidade de alta depuração por convecção ou tratamento mais intensivo.

A intensidade do tratamento constitui outro fator importante. Tal intensidade depende do volume total de sangue a ser processado durante a sessão de diálise, sendo expressa de maneira distinta nas técnicas de hemodiálise intermitente e terapia de substituição renal contínua. Com a hemodiálise intermitente, o volume total de sangue processado está relacionado com a taxa de redução da ureia, de tal modo que essa taxa pode ser utilizada como um parâmetro operacional para orientar a intensidade do tratamento (1). Com a terapia de substituição renal contínua, a capacidade de diálise é estimada utilizando a razão Kt/V , onde Kt é uma medida da depuração instantânea da ureia e V , o volume de distribuição (6). Uma vez estabelecido o volume total de sangue a ser processado,

determinam-se as combinações adequadas entre a taxa de fluxo sanguíneo e o tempo de tratamento. Na presença de azotemia moderada a grave, é aconselhável planejar uma sessão de diálise mais longa com um fluxo sanguíneo mais lento. Os breves períodos de tratamento e o rápido fluxo de sangue podem induzir a drásticas alterações nos níveis séricos do nitrogênio ureico sanguíneo e predispor o paciente a condições potencialmente letais, como a síndrome de desequilíbrio da diálise. Em pacientes de pequeno porte com azotemia grave, talvez não seja possível manter um fluxo sanguíneo lento o suficiente para reduzir o nitrogênio ureico sanguíneo com segurança, por conta do risco da coagulação no circuito extracorpóreo. Nesses pacientes, é aconselhável prolongar o tempo de tratamento, alternando a diálise com períodos de *bypass* ou desvio (momentos em que o sangue continua se movendo ao longo do circuito, mas o fluxo do dialisado é interrompido).

Outros fatores importantes a serem levados em conta incluem a composição e a temperatura do dialisado. As formulações convencionais de dialisados para pequenos animais contêm uma mistura de diferentes eletrólitos, mas a composição pode ser ajustada durante o tratamento de acordo com as necessidades do paciente. Por exemplo, a concentração de sódio pode ser aumentada ou diminuída gradativamente. Tipicamente, um aumento no sódio (de hiponatremia ou isonatremia para hipernatremia) é utilizado para minimizar o risco de síndrome de desequilíbrio da diálise em pacientes com azotemia grave, mas as altas concentrações desse sal no dialisado podem resultar em sede pós-diálise e sobrecarga volêmica. Outro componente manipulado com frequência é o bicarbonato; em geral, é preferível uma baixa concentração de bicarbonato no dialisado (25 mmol/L) em pacientes com acidose metabólica grave para evitar a rápida correção da acidose, o que poderia provocar uma acidose cerebral paradoxal.

Figura 7. Os cateteres de demora (também conhecidos como cateteres permanentes) devem ser protegidos através da aplicação de curativo estéril entre os tratamentos e o local de inserção cuidadosamente inspecionado quanto à presença de defeitos e inflamações antes de cada uso.



© Dr. Ilária Lippi

⁴ N. de T.: Determinação do volume interno dos capilares dos dialisadores.

Ocasionalmente, pode haver a necessidade de adicionar alguns componentes ao dialisado. Em pacientes com intoxicação por etilenoglicol, por exemplo, pode-se adicionar o etanol — um inibidor competitivo da enzima álcool-desidrogenase. O etanol, por sua vez, retarda o metabolismo do etilenoglicol e permite uma remoção mais completa através da diálise. A temperatura do dialisado é regulada pela máquina de diálise e pode ter um efeito significativo sobre a estabilidade hemodinâmica do paciente; o dialisado aquecido pode promover vasodilatação e hipotensão, enquanto uma temperatura mais baixa pode resultar em vasoconstrição e hipertensão (1).

■ Anticoagulação

Durante a terapia de substituição renal extracorpórea, o sangue é exposto a várias superfícies (ou seja, cateteres, tubos sanguíneos e componentes do dialisador) com diferentes graus de trombogenicidade; em particular, as câmaras de pressão arterial e venosa são altamente trombogênicas, pois apresentam uma ampla interface ar-sangue. Além disso, a turbulência do sangue e a tensão de cisalhamento durante a diálise podem resultar em ativação plaquetária. A coagulação dentro do circuito extracorpóreo pode reduzir significativamente a eficácia do tratamento. A inspeção visual do circuito é o método mais simples de avaliar a coagulação; no entanto, ainda que os coágulos não sejam visíveis, deve-se suspeitar de sua existência se o sangue estiver muito escuro ou se houver a presença de fibrina na interface ar-sangue.

Por essas razões, os anticoagulantes são rotineiramente utilizados durante a diálise. A heparina é o anticoagulante mais utilizado, em função de seu custo baixo, meia-vida biológica curta e facilidade de administração. Em seres humanos, a administração pode causar a síndrome de trombocitopenia induzida por heparina (11), mas até o momento isso não foi relatado na medicina veterinária. O protocolo-padrão para o uso de heparina em hemodiálise consiste na administração de um único bólus (10-50 UI/kg) cinco minutos antes de iniciar o tratamento, seguido de uma infusão em velocidade constante a 10-50 UI/kg/hora no lado arterial do circuito extracorpóreo e descontinuado 20-30 minutos antes de finalizar o procedimento. Como alternativa à infusão em velocidade constante, podem-se administrar bólus de heparina (10-50 UI/kg) a cada 30 minutos (12).

Como alternativa ao uso da heparina, pode-se lançar mão do citrato. O efeito de quelatação do cálcio pelo citrato impede a coagulação sanguínea e, embora a maioria dos complexos de citrato de cálcio seja perdida no dialisado efluente, parte do citrato retorna ao paciente. Para evitar a hipocalcemia sistêmica, o cálcio deve ser administrado sob a forma de infusão em velocidade constante. O monitoramento cuidadoso é essencial para minimizar o risco de hipo ou hipercalcemia e alcalose metabólica significativas (6).

Os fatores que podem contribuir para a formação de coágulos durante um tratamento de diálise costumam ser classificados em três grupos: (a) relacionados com o sangue, (b) associados ao circuito e (c) ligados à anticoagulação. Entre os fatores relacionados com o sangue, os mais importantes incluem o fluxo lento, a interrupção frequente do fluxo sanguíneo em função dos alarmes da máquina de diálise ou do mau funcionamento do cateter, a taxa de ultrafiltração rápida, o hematócrito elevado do paciente e a administração de transfusões sanguíneas durante o

tratamento. Os fatores associados ao circuito envolvem a presença de ar dentro do dialisador e a biocompatibilidade da membrana do dialisador. E, por fim, os fatores ligados à anticoagulação abrangem a dose de ataque inadequada ou insuficiente de heparina ou a interrupção precoce desse anticoagulante sob infusão em velocidade constante.

Alguns pacientes podem ter um maior risco de sangramento (p. ex., por hemorragia gastrointestinal, sangramento ativo proveniente de outros locais, ou se outros procedimentos invasivos, como cirurgia ou biópsia, forem realizados dentro de 48 horas após a diálise) e talvez necessitem de protocolos de anticoagulação mais arriscados. Nesses casos, pode-se recorrer ao controle da coagulação do circuito extracorpóreo para minimizar os riscos ao paciente. Isso envolve a infusão constante de heparina no lado arterial do circuito extracorpóreo e a infusão simultânea de protamina (para se unir à heparina e neutralizá-la) no lado venoso.

Existem muitos riscos associados a essa abordagem, incluindo os possíveis efeitos colaterais da protamina (dispneia, bradicardia e hipotensão) e anticoagulação de rebote (uma vez que a heparina e a protamina são metabolizadas em diferentes velocidades). Um método mais comum de controle da coagulação local implica a infusão contínua de citrato trissódico no circuito, com a adição de cálcio para neutralizar o citrato imediatamente antes de o sangue ser devolvido ao paciente (12); há relatos de que isso seja a melhor estratégia para reduzir o risco de sangramento (13), embora possam ocorrer complicações relacionadas com os níveis de cálcio do paciente e distúrbios metabólicos concomitantes.

Em pacientes humanos de alto risco, o protocolo terapêutico sem heparina é o mais comum e consiste no tratamento prévio do circuito extracorpóreo com heparina durante a fase de recirculação antes de submeter o paciente à diálise. A heparina, então, é lavada do circuito antes de conectar a máquina de diálise ao paciente. Durante o tratamento de hemodiálise, há necessidade de bólus frequentes de solução salina para remover os filamentos de fibrina do circuito e minimizar a coagulação, medindo-se o tempo de coagulação ativado a cada 15-30 minutos com o objetivo de manter a anticoagulação em níveis adequados (12).

■ Considerações finais

Com a modernidade tecnológica, a hemodiálise é um método de substituição dos rins não só possível e praticável, mas também seguro, eficaz e até indispensável para o tratamento de animais com azotemia potencialmente fatal. Essa técnica frequentemente permite salvar a vida de pacientes com lesão renal quando não existem outras opções terapêuticas. É importante que os tutores compreendam que a diálise não repara os rins lesionados, mas substitui muitas das funções renais normais, de tal modo que o paciente possa ter uma boa qualidade de vida. Normalmente, não é possível determinar quanto tempo a terapia de diálise será necessária desde o início do quadro; de modo geral, em casos de necrose tubular aguda grave, os tutores devem ficar preparados (tanto em termos financeiros como emocionais) para ver seu animal de estimação ser submetido a 2-4 semanas de terapia, embora alguns pacientes possam se recuperar mais rapidamente.

Por outro lado, alguns pacientes recuperam a função renal somente depois de muitos meses de diálise, enquanto outros nunca se recuperam. O prognóstico e a duração da terapia variam enormemente de um paciente para outro, mas dependem da etiologia e do grau de insulto renal, bem como do estado geral do paciente e da presença de comorbidades.

Referências

1. Cowgill LD and Francey T. Hemodialysis and extracorporeal blood purification. In: Di Bartola SP, eds. *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 4.ed. St Louis; Elsevier Saunders, 2012;680-719.
2. Cowgill LD and Langston C. Acute kidney insufficiency. In: Bartges J and Polzin DJ, eds. *Nephrology and Urology of Small Animals*. 1.ed. Ames; Wiley-Blackwell, 2011;472-523.
3. Langston C. Hemodialysis. In: Bartges J and Polzin DJ, eds. *Nephrology and Urology of Small Animals*. 1.ed. Ames; Wiley-Blackwell, 2011;255-285.
4. Daurgidas JT. Physiologic principles and urea kinetic modelling. In: Daurgidas JT, Blake PG and Ing TS, eds. *Handbook of Dialysis*. 4.ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2007;25-58.
5. Depner TA. Hemodialysis adequacy: basic essentials and practical points for the nephrologist in training. *Hemodial Int* 2005;9:241-254.
6. Acierno MJ. Continuous renal replacement therapy. In: Bartges J and Polzin DJ, eds. *Nephrology and Urology of Small Animals*. 1.ed. Ames; Wiley-Blackwell, 2011;286-292.
7. www.renalpharmacyconsultants.com
8. Chalhoub S, Langston C and Poeppel K. Vascular access for extracorporeal renal replacement therapy in veterinary patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2011;41:147-161.
9. Weijmer MC, Debets-Ossenkopp YJ, van de Vondervoort, et al. Superior antimicrobial activity of trisodium citrate over heparin for catheter locking. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:2189-2195.
10. Weijmer MC, van den Dorpel MA, Van de Ven PJG, et al. Randomized clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter locking solution in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2769-2777.
11. Charif R and Davenport A. Heparin induced thrombocytopenia: an uncommon but serious complication of heparin use in renal replacement therapy. *Hemodial Int* 2006;10:235-240.
12. Ross S. Anticoagulation in intermittent hemodialysis: pathways, protocols and pitfalls. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2011;41:163-175.
13. Janssen MJ, Huijgens PC, Bouman AA, et al. Citrate versus heparin anticoagulation in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1228-1233.

Doenças renais hereditárias e congênitas felinas



■ Maruska Suárez Rey, DVM, PhD

Faculty of Veterinary Medicine (Faculdade de Medicina Veterinária), University of Santiago de Compostela (USC, Universidade de Santiago de Compostela), Espanha.

A Dra. Suárez se formou pela Faculdade de Medicina Veterinária de Lugo da Universidade de Santiago de Compostela em 1991 e obteve o título de Doutora em Medicina Veterinária da mesma universidade em 1997. Atualmente, ela é Professora Titular de Medicina Interna no Departamento de Ciências Clínicas Veterinárias da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Santiago de Compostela e também desempenha funções clínicas no Serviço de Medicina Interna do Hospital Veterinário Universitário Rof Codina.

■ Introdução

As doenças congênitas são enfermidades estruturais ou funcionais que estão presentes desde o nascimento, embora em muitos casos elas só se manifestem clinicamente durante os primeiros anos de vida do animal. As etiologias variam, podendo incluir uma série de fatores externos que afetam o desenvolvimento embrionário ou fetal (*in utero*) ou ser o resultado de alterações genéticas aleatórias ou hereditárias.

Algumas doenças congênitas também podem ser hereditárias. As enfermidades hereditárias são aquelas transmitidas dos progenitores para a sua descendência através de diversos tipos de

padrões de herança como resultado de mutações na sequência do DNA que determinam modificações da estrutura proteica e, com isso, afetam a funcionalidade biológica (1, 2).

São poucas as doenças hereditárias nas quais se conhecem o padrão de herança e as mutações específicas subjacentes de forma definitiva e conclusiva. Os distúrbios renais congênitos são relativamente incomuns em gatos, com exceção da doença renal policística, para a qual felizmente existem testes diagnósticos disponíveis para a sua identificação precoce (3).

PONTOS-CHAVES

- Com exceção da doença renal policística, os distúrbios renais congênitos são pouco frequentes em gatos.
- Existem poucas doenças renais nas quais se conhecem o padrão de herança e as mutações específicas por trás delas de maneira definitiva e conclusiva.
- A maioria das doenças renais hereditárias afeta os gatos de raça pura, embora essas doenças possam aparecer esporadicamente em qualquer animal.
- Alguns animais acometidos podem não manifestar sinais clínicos durante anos; além disso, pode haver uma grande variação individual em termos de gravidade da doença e taxa de evolução.
- A apresentação clinicopatológica dos distúrbios renais congênitos segue a síndrome clínica de doença renal crônica em seus diferentes estágios.

■ Características clínicas

Embora a frequência real de doenças renais congênitas e sua ampla variedade de sinais clínicos ainda não tenham sido completamente caracterizadas, as nefropatias familiares e hereditárias reconhecidas estão expostas na **Tabela 1**. Para fins práticos, a maioria dos distúrbios congênitos está enquadrada na categoria de doença renal crônica com as alterações hematológicas, bioquímicas, urinárias e clínicas típicas de insuficiência renal.

A idade de início e os sinais clínicos de distúrbios renais congênitos variam dependendo da gravidade da doença. Os sinais clínicos são progressivos e tendem a aparecer de forma insidiosa e, por essa razão, talvez não sejam observados pelos tutores até que a doença esteja significativamente avançada; no entanto, os programas reprodutivos podem auxiliar em sua detecção e identificação precoces. Em algumas doenças, o óbito pode sobrevir em apenas alguns meses de vida depois de sinais como anorexia, poliúria/polidipsia, atraso no crescimento, osteodistrofia renal, anemia, letargia e vários sinais clínicos gastrintestinais.

Em outros distúrbios, como a doença renal policística ou a amiloidose, seja por penetrância parcial ou pela própria natureza da enfermidade em si, a função renal permanece inicialmente normal e os gatos acometidos podem viver por anos, evoluindo para insuficiência renal com o aparecimento de sinais clínicos como poliúria/polidipsia (1,2).

O desenvolvimento de insuficiência renal em uma idade precoce tende a indicar uma etiologia congênita, embora os animais jovens também possam ser afetados por condições adquiridas. Em um período de apenas 2 meses, os rins podem sofrer alterações estruturais terminais. Além disso, em muitas doenças hereditárias, os rins podem estar normais ao nascimento, sem evidências de sinais até idades tardias.

O diagnóstico presuntivo pode ser estabelecido por meio de uma investigação clínica adequada, incluindo o histórico, os testes laboratoriais e as técnicas de diagnóstico por imagem (**Tabela 2**). O diagnóstico definitivo geralmente requer a detecção de lesões renais características em amostras obtidas por biópsia ou necropsia. O ideal é que as biópsias fossem realizadas em todos os animais com doença renal, especialmente nos casos em que se planeja a condução de estudos familiares. Isso, entretanto, pode não ser justificável nos pacientes em estágio avançado da doença, uma vez que eles necessitam de todo parênquima renal funcional remanescente. De modo geral, a avaliação clínica é suficiente para estabelecer o diagnóstico presuntivo e fornecer o tratamento adequado. Além disso, muitos pacientes são diagnosticados em um estágio muito avançado da doença — fase em que não se conseguem mais identificar as lesões primárias e predominam as alterações secundárias características dos estágios terminais, como lesões fibróticas, degenerativas e inflamatórias (1, 2).

As técnicas de diagnóstico molecular trouxeram grandes avanços no estudo dessas doenças; no entanto, não é possível a realização de testes genéticos específicos em todos os casos, uma vez que muitas vezes não se conhece o gene responsável

por determinadas condições. Quando disponível, o diagnóstico molecular permite não só a confirmação da doença, mas também a identificação precoce de animais assintomáticos acometidos, o que possibilita a sua exclusão de qualquer programa reprodutivo (3).

Não existe um tratamento eficaz para as doenças renais congênitas. Embora esses casos possam se beneficiar das mesmas estratégias de manejo de doença renal crônica (declínio dos sinais clínicos urêmicos e medidas de nefroproteção), há uma dificuldade adicional de que dietas renais específicas não atendam a todas as necessidades nutricionais de crescimento em animais muito jovens; portanto, é recomendável a consulta com um médico-veterinário especializado em nutrição. No lugar das dietas, sugere-se a administração de quelantes de fosfato como uma estratégia de maior utilidade e mais adequada (2).

■ Doença renal policística

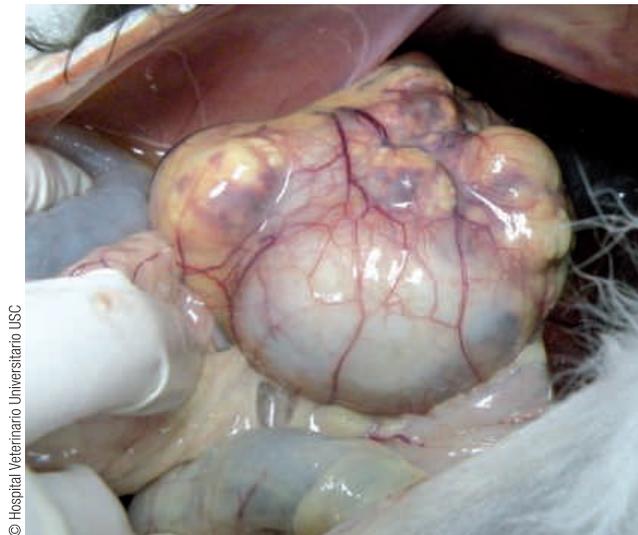
A doença renal policística, também denominada doença renal policística autossômica dominante, é a renopatia hereditária mais comum na espécie felina (4). É observada principalmente em gatos da raça Persa e em todas as raças em que se incluiu uma linhagem Persa para a aquisição de determinada característica em programas reprodutivos, embora a doença renal policística também possa ser vista de forma esporádica em outras raças (5, 6).

Tabela 1. Nefropatias familiares e hereditárias em gatos.

Doença	Raças acometidas
Amiloidose	<ul style="list-style-type: none"> Abissínio Siamês
Displasia renal	<ul style="list-style-type: none"> Persa Gato dos Bosques da Noruega
Doença policística	<ul style="list-style-type: none"> Persa Americano de pelo curto Britânico de pelo curto Burmilla Himalaio Mestiços de pelo longo (Persa, Angorá, Himalaio, Manx, Maine Coon)
Glomerulonefrite imunomediada	<ul style="list-style-type: none"> Abissínio

Tabela 2. Ferramentas diagnósticas para a obtenção de imagens-padrão dos rins.

Modalidades diagnósticas	Indicações
Radiografia simples	<ul style="list-style-type: none"> Permite determinar a forma, o tamanho e a posição dos rins. Permite avaliar a presença de anomalias do contorno renal sugestivas de massas renais, mas não diferencia entre estruturas líquidas e sólidas. Permite detectar a existência de nefrólitos radiopacos.
Ultrassonografia	<ul style="list-style-type: none"> Permite determinar o tamanho dos rins. Permite avaliar a estrutura do parênquima renal. Permite identificar os processos obstrutivos. Permite detectar a presença de nefrólitos radiolúcidos ou radiotransparentes. Permite diferenciar entre lesões sólidas e líquidas.



© Hospital Veterinário Universitario USC

Figura 1. Aspecto macroscópico de rim aumentado de volume de gato Persa com doença renal policística no exame *post-mortem*.

A doença tem uma distribuição mundial, com prevalência estimada de 37-49% no gato Persa (7, 8). Essa prevalência elevada, juntamente com a popularidade dessa raça, a torna uma das doenças hereditárias mais frequentes e mais reconhecidas no gato. Em outras raças, como Americano de pelo curto ou ondulado, Siamês e Fold escocês, foi descrita uma prevalência de até 16% (9).

A doença renal policística é um distúrbio monogênico caracterizado pela presença de múltiplos cistos renais (**Figura 1**) que provocam a destruição do parênquima renal (1-3), embora a evolução varie entre os indivíduos. Ocasionalmente, pode ocorrer a formação de cistos em outros órgãos como o fígado, mas a porcentagem de gatos em que isso acontece não foi estudada com detalhes. Um relato sugeriu que quase 48% dos gatos com doença renal policística possam ter cistos hepáticos, embora o estudo tenha sido conduzido em uma população de apenas 23 casos (4).

A doença renal policística é herdada como um traço autossômico dominante com penetrância completa, ou seja, há necessidade de uma única mutação genética para causar a doença. Até o momento, nenhum gato com dois alelos foi identificado, pois a combinação homocigótica é considerada letal. Quando se trata de reprodução, isso significa que, se um dos progenitores estiver acometido, os filhotes felinos terão 50% de chance de herdar o gene mutado. Se ambos os progenitores tiverem o gene mutado, a probabilidade sobe para 66%, já que os embriões homocigotos para o gene morrerão antes do nascimento (4, 10).

Em todos os gatos Persas acometidos, foi identificada a mesma mutação. Trata-se de uma mutação simples, em que uma base de citosina é substituída por uma base de adenina (uma mutação do tipo transverso). Essa simples troca de bases leva à produção insuficiente de policistina, vital para a função renal normal (4). A

policistina é uma glicoproteína de membrana, localizada nas células do epitélio ciliar que reveste os túbulos renais, responsável pelo controle da proliferação celular e manutenção das células tubulares em um estado de diferenciação. Se os níveis de policistina declinarem abaixo de um ponto crítico, ocorrerá o desenvolvimento de alterações celulares; essas alterações incluem a incapacidade de manter a polaridade celular, o aumento na taxa de proliferação e apoptose, a expressão de um fenótipo secretor e a remodelagem da matriz extracelular, provocando assim o aparecimento dos cistos macroscópicos (11).

O desenvolvimento de cistos nos rins começa no embrião e continua ao longo da vida de um indivíduo. Tal como acontece com os seres humanos, é possível que ocorram diferentes estágios de cistogênese: um estágio inicial (dependente da mutação) e outro de crescimento (independente da mutação). Sugeriu-se que fatores genéticos e modificadores do ambiente possam ser responsáveis pela variabilidade individual observada no que diz respeito à gravidade da condição (10).

Ao exame histológico, os cistos originam-se como dilatações focais dos túbulos renais e logo perdem a conexão entre eles. Nos estágios iniciais, o parênquima renal apresenta um aspecto relativamente normal; já nos estágios terminais, os rins acabam aumentando de volume, apresentam inúmeros cistos cheios de líquido e contêm áreas isoladas de parênquima relativamente normal circundado por tecido fibroso abundante (4).

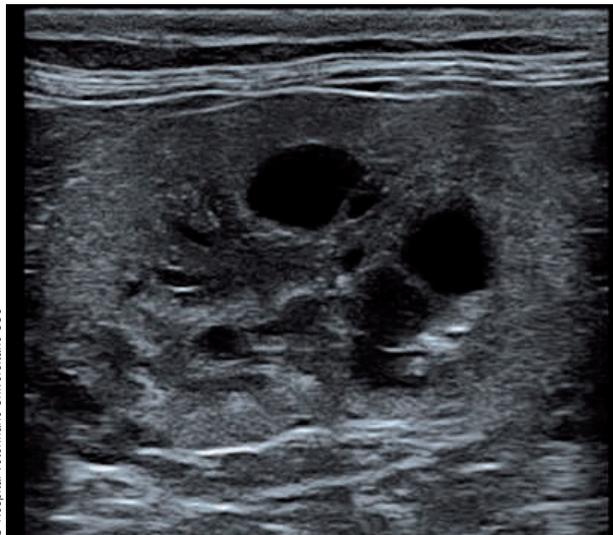
Em seres humanos, existe uma forma autossômica recessiva de doença renal policística, a qual provoca alterações graves tanto nos rins como nas vias biliares. Foi relatada uma doença similar em gatos aparentados, em que os filhotes acometidos revelaram uma distensão abdominal evidente e vieram a óbito antes de 7 semanas de vida. A necropsia desses animais revelou a presença de doença renal policística e cistos nas vias biliares (12).

Os gatos com doença renal policística podem não exibir sinais clínicos relacionados com a doença ou apresentar vários sinais diferentes. Os cistos renais são responsáveis por muitas complicações, como hematuria, infecções do trato urinário ou sepse (por infecção secundária dos cistos), mas o problema mais grave é a insuficiência renal causada pela destruição progressiva do parênquima em virtude da expansão dos cistos (**Figura 2**) (13). Embora a doença renal possa ocorrer em qualquer idade, a maioria dos animais tem entre 3-7 anos de idade. Na medicina humana, muitos pacientes com doença renal policística revelam complicações decorrentes da hipertensão, mas isso não parece ser comum na espécie felina (1-4,13).



© Hospital Veterinário Universitario USC

Figura 2. Corte do rim da Figura 1, demonstrando a presença de múltiplos cistos de tamanho variável tanto no córtex como na medula, com perda completa da arquitetura normal. Alguns dos cistos revelavam áreas hemorrágicas.



© Hospital Veterinário Universitario USC

Figura 3. Imagens ultrassonográficas de doença renal policística, demonstrando múltiplas estruturas anecoicas ou anecogênicas circulares bem-definidas por todo o parênquima renal, compatíveis com cistos renais.

Diagnóstico

Dois subgrupos de pacientes podem ser considerados aqui: aqueles submetidos à detecção precoce da doença e outros em que os sinais clínicos já se desenvolveram.

Os principais métodos empregados para o diagnóstico precoce são os exames ultrassonográficos e testes genéticos. Estudos indicam que a avaliação de doença renal policística por meio do ultrassom tem uma sensibilidade de até 95% em gatos com 10 meses de vida. Resultados falso-negativos podem ocorrer em caso de cistos muito pequenos, por inexperiência do operador ou, raramente, pela presença de pequenos cistos medulares com ecogenicidade semelhante (7). Os animais são considerados positivos para a doença renal policística quando se identifica pelo menos um dos rins com uma estrutura anecoica > 2 mm de diâmetro (**Figura 3**). Os avanços nos equipamentos produziram um aumento na sensibilidade diagnóstica, permitindo a identificação em idades tão precoces quanto 6-8 semanas de vida; entretanto, mesmo na ausência de indícios da formação de cistos, a condição ainda poderá se desenvolver em idades mais avançadas (8, 14-16).

Apesar da sensibilidade do ultrassom e de sua utilidade para avaliar a evolução em indivíduos acometidos, os estudos genéticos oferecem as maiores vantagens por permitir o estabelecimento de diagnóstico precoce em gatos de potencial reprodutivo, considerando-se que os gatos jovens podem ser facilmente avaliados através de *swab* bucal ou amostra sanguínea. O gene responsável pela doença renal policística felina foi identificado em 2005 com o uso das técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR) e, pelo fato de a mutação permanecer inalterada através das descendências, é possível detectar o gene em todos os indivíduos afetados (3). Contudo, os testes não são capazes de identificar todas as formas de doença renal policística. Estudos recentes relataram que uma pequena porcentagem de gatos com alterações ultrassonográficas e histológicas compatíveis com doença renal policística tinha um

genótipo normal (6).

Independentemente da manifestação ou não de sinais clínicos, o animal deverá ser monitorado uma ou duas vezes por ano (dependendo do seu grau de acometimento) assim que a doença renal policística for identificada para avaliar a evolução da doença. Nesse caso, o ultrassom é a melhor ferramenta utilizada para o monitoramento (10).

Em seres humanos, o aumento do tamanho dos rins e o número de cistos são os fatores preditivos mais significativos de um declínio na função renal, embora a resistência vascular pareça desempenhar um papel importante em alguns indivíduos. Isso pode explicar por que a falha funcional nem sempre é proporcional à gravidade da doença cística (17).

Em gatos, a rápida evolução dos cistos pode acelerar o desenvolvimento dos sinais clínicos; a gravidade pode se acentuar em função do aparecimento de um número maior de cistos em uma idade jovem e da taxa de crescimento mais rápida dos cistos já existentes. Segundo estimativas, se > 75% do tecido estiver ocupado por cistos, a doença renal policística poderá ser a causa de doença renal crônica, embora outros fatores também possam contribuir para a perda de tecido funcional em animais mais idosos (10).

Além das alterações características da doença renal crônica (classificada através do sistema de estadiamento proposto pela *International Renal Interest Society* [IRIS, Sociedade Internacional de Interesse Renal]; ver a parte interna da contracapa para mais informações), um aumento bilateral do tamanho dos rins, detectado à palpação ou radiografia abdominal (**Figura 4**), deve levantar suspeita de doença renal policística em qualquer gato enfermo (**Tabela 3**). A identificação de estruturas císticas ao exame ultrassonográfico permite estabelecer um diagnóstico presuntivo e, embora os cistos renais possam ocorrer por outras razões, isso é extremamente raro (**Figura 5**).

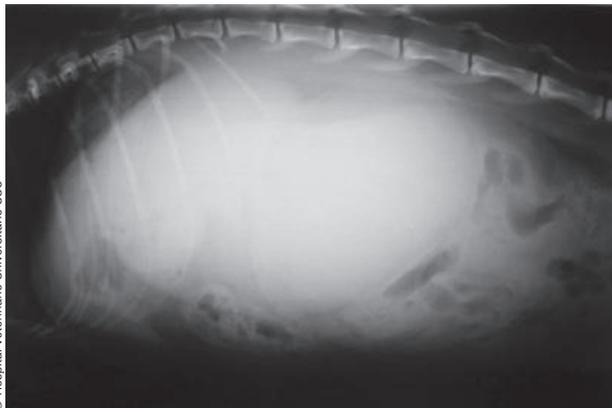
Tratamento

A drenagem cística não retarda a evolução do quadro para insuficiência renal e há poucos estudos sobre a eficácia dos inibidores da ECA em gatos com doença renal policística (13); não há evidências concretas de que esses agentes terapêuticos devam ser recomendados para todos os gatos com doença renal policística. O uso de dietas renais segue os mesmos princípios que o tratamento de doença renal crônica e deve iniciar assim que o estágio 2 proposto pela IRIS for atingido (18). Embora os episódios de hematuria possam diminuir espontaneamente, a analgesia pode ser necessária para aliviar qualquer dor. Na suspeita de infecção, o ideal seria realizar a cultura do conteúdo cístico e instituir o tratamento de acordo com os resultados dos testes de sensibilidade (antibiograma). No entanto, como nem todos os antibióticos penetram na estrutura cística da devida forma, é preferível o emprego de antibióticos lipofílicos (como quinolonas, p. ex., marbofloxacino a 2,75-5,5 mg/kg VO uma vez ao dia), com uma duração de tratamento de 4-6 semanas. O tratamento de possíveis infecções urinárias também é importante, pois elas podem ocasionar quadros sépticos por infecção secundária dos cistos.

Recomendações sobre o manejo reprodutivo

A identificação cada vez mais factível, seja por meio de testes genéticos ou exames ultrassonográficos, leva a um dilema significativo quando se trata do cruzamento de animais acometidos. A eliminação completa de todos os Persas afetados de programas reprodutivos reduziria a diversidade da raça em quase 40% e pode levar ao aparecimento de outras características indesejáveis. Considerando que o acasalamento de um progenitor acometido com um animal saudável resulta em 50% dos descendentes livres da doença, esse tipo de cruzamento é um dos métodos utilizados para evitar a perda de uma linhagem genética específica, ao mesmo tempo em que mantém a diversidade genética da raça. Todavia, é preciso ter em mente que tipicamente 50% dos descendentes serão acometidos (10).

Não se conhece o número de pacientes em que a doença renal policística realmente constitui a causa de óbito. Por experiência,



© Hospital Veterinário Universitario USC

Figura 4. Radiografia abdominal lateral de gato com silhueta renal aumentada (esse aumento no tamanho dos rins era evidente à palpação). Observam-se grandes opacidades sobrepostas ovais de tecidos moles dentro do abdômen, deslocando as alças intestinais no sentido ventrocaudal. Os diagnósticos diferenciais devem incluir doença renal policística, pseudocisto perinéfrico, hidronefrose grave e (menos provavelmente) processos neoplásicos como linfoma.

sabemos que alguns gatos nunca desenvolvem insuficiência renal (e acabam morrendo por alguma outra doença não relacionada); portanto, a reprodução de animais enquadrados nessa categoria pode produzir ninhadas minimamente acometidas, evitando com isso a perda da diversidade genética (10).

Amiloidose

A amiloidose caracteriza-se por depósito extracelular patológico de material proteínico, formado pela polimerização de subunidades proteicas em uma conformação específica conhecida como folhas beta-pregueadas. A amiloidose reativa é a forma mais comum em animais domésticos, em que ocorre o depósito de proteína sérica de fase aguda (amilóide A) nos tecidos em resposta à presença de doenças inflamatórias ou neoplasias crônicas. Embora a amiloidose seja rara nos gatos, a maioria dos casos envolve as raças Abissínio, Oriental e Siamês. Também se considera a existência de predisposição familiar.

Em gatos abissínios, é provável que a amiloidose tenha uma herança autossômica dominante, com penetrância variável sem predileção por sexo (19). Em pacientes gravemente acometidos, o depósito de amiloide ocorre, sobretudo, na medula renal em torno de 9-24 meses de vida, provocando necrose papilar, mielofibrose e doença renal crônica. A ausência de depósitos corticais de amiloide explica a baixa frequência de proteinúria; nesse tipo de amiloidose, a apresentação clinicopatológica mais comum é a de doença renal crônica rápida e progressiva, além de renomegalia. A maioria dos pacientes revela sinais clínicos avançados aos 3 anos de idade. Alguns animais podem apresentar penetrância incompleta e ter uma expectativa de vida normal (1, 2, 9, 19).

Em gatos orientais e siameses com amiloidose familiar, os depósitos de amiloide tendem a ocorrer no fígado; nesse caso, a ocorrência de hemorragia abdominal por ruptura do órgão pode ser a principal apresentação clínica, embora a doença renal crônica possa se desenvolver em alguns animais (20). O amiloide identificado nessas raças difere um pouco daquele observado em

Tabela 3. Principais diagnósticos diferenciais para os pacientes com renomegalia.

Unilateral	Bilateral
<ul style="list-style-type: none"> • Tumor renal primário • Hipertrofia compensatória • Hidronefrose • Pielonefrite • Cistos perinéfricos 	<ul style="list-style-type: none"> • Acromegalia • Amiloidose • Glomerulopatia • Hidronefrose • Linfoma renal • Nefrite granulomatosa (por peritonite infecciosa felina) • Pielonefrite • Cistos perinéfricos • Doença renal policística

abissínios, o que pode explicar os diferentes locais de depósito.

Embora o médico-veterinário possa suspeitar de amiloidose ao exame clínico, o diagnóstico só pode ser confirmado por meio de biópsia renal e posterior coloração da amostra com o corante vermelho Congo,⁵ observando a birrefringência cor de maçã-verde (característica do amiloide) sob microscopia de luz polarizada. O principal problema em biopsiar esses pacientes é que o amiloide revela um depósito preferencialmente medular e, pelo fato de a biópsia coletar o tecido cortical, o exame talvez não detecte nenhuma alteração histopatológica. A amiloidose é uma doença progressiva e, na opinião da autora, é improvável que os tratamentos sugeridos com dimetilsulfóxido e colchicina forneçam bons resultados. Uma vez identificada a doença, as únicas opções terapêuticas possíveis são as mesmas que aquelas empregadas para doença renal crônica.

■ Outras doenças genéticas

Em suma, os distúrbios renais felinos congênitos, com exceção da doença renal policística, são raros, mas uma breve alusão a outras alterações incomuns é válida para concluir o assunto.

A displasia renal, em que ocorre o desenvolvimento desordenado do parênquima renal em virtude de uma diferenciação anormal, pode levar à insuficiência renal de início precoce. Ao nascimento, os rins contêm estruturas imaturas que consistem em tecidos indiferenciados (como glomérulos, túbulos fetais, tecido mesenquimatoso e possível tecido metaplásico cartilaginoso). Tais estruturas concluem o seu desenvolvimento normal nos dois primeiros meses de vida. Em indivíduos acometidos, no entanto, esses tecidos indiferenciados continuam presentes ao longo da vida e, assim, os animais afetados desenvolvem insuficiência renal, geralmente antes dos dois anos de idade. As razões por trás dessa nefrogênese anormal não estão totalmente definidas. Tal

anormalidade pode ser atribuída a danos sofridos durante o desenvolvimento fetal ou no período neonatal, mas a infecção pelo vírus da panleucopenia foi sugerida como uma causa em potencial (2). Foi descrito um caso isolado de displasia renal em um gato (particularmente, um da raça Bosque da Noruega) de 5 meses de vida com poliúria, anorexia e alterações laboratoriais indicativas de doença renal crônica (21). O diagnóstico definitivo de displasia renal só pode ser obtido ao exame histológico com a presença de, pelo menos, três dos critérios a seguir: diferenciação assíncrona de néfrons, persistência de ductos metanéfricos, existência de tecido mesenquimatoso, desenvolvimento de epitélio tubular atípico, e/ou ocorrência de metaplasia disontogênica (22). As alterações podem afetar todo o rim ou simplesmente uma parte dele, o que faz com que alguns animais não manifestem sinais clínicos. Ainda que possam permanecer normais ao exame macroscópico, os rins acometidos são geralmente menores do que os habituais e têm estruturas císticas distribuídas de forma segmentar ou difusa por todo o córtex (21).

Em uma família de gatos abissínios, foi descrita uma possível nefrite glomerular hereditária; todos os companheiros de ninhada (de ambos os sexos) desenvolveram níveis variáveis de hematúria e proteinúria entre 5-36 meses de vida (23). Apenas um único paciente apresentou alterações laboratoriais indicativas de insuficiência renal no momento da apresentação e seis dos oito animais acometidos desenvolveram síndrome nefrótica com edema periférico. Embora os estudos genéticos não tenham sido realizados, a análise do *pedigree* sugere uma herança autossômica recessiva. Ao exame histológico, foram detectadas alterações compatíveis com glomerulopatia proliferativa focal. Não obstante, há necessidade de investigações mais aprofundadas (p. ex., estudos imuno-histoquímicos e ultraestruturais) para a melhor categorização desse distúrbio.

Figura 5. Grande lesão preenchida de líquido pseudo-hemorrágico, circundando o rim de um gato; a lesão se tratava de um pseudocisto perinéfrico.



© Hospital Veterinário Universitario USC

⁵ N. de T.: Também conhecido como vermelho do Congo.

Referências

1. Lees GE. Congenital renal diseases. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996;26:1379-1399.
2. Greco DS. Congenital and inherited renal disease of small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2001;31(2):393-399.
3. Lyons LA, Biller DS, Erdman CA, et al. Feline polycystic kidney disease mutation identified in PKD1. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(10):2548-2555.
4. Eaton KA, Biller DS, DiBartola SP, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease in Persian and Persian-cross cats. *Vet Pathol* 1997;34(2):117-126.
5. Volta A, Manfredi S, Gnudi G, et al. Polycystic kidney disease in a Chartreux cat. *J Feline Med Surg* 2010;12(2):138-140.
6. Lee YJ, Chen HY, Hsu WL, et al. Diagnosis of feline polycystic kidney disease by a combination of ultrasonographic examination and PKD1 gene analysis. *Vet Rec* 2010;167(16):614-618.
7. Barrs VR, Gunew M, Foster SF, et al. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in Persian cats and related-breeds in Sydney and Brisbane. *Aust Vet J* 2001;79(4):257-259.
8. Barthez PY, Rivier P, Begon D. Prevalence of polycystic kidney disease in Persian and Persian related cats in France. *J Feline Med Surg* 2003;5(6):345-347.
9. Vaden SL. Familial renal disease of the dog and cat. In *Proceedings, BSAVA Congress, Birmingham* 2007;223-225.
10. Lyons L. Feline polycystic kidney disease. VIN Rounds 4/9/06. URL: <http://www.vin.com/doc/?id=2984582>.
11. Irazabal MV and Torres, VE. Poliquistosis renal autosómica dominante. *Nefrología Sup Ext* 2011;2(1):38-51.
12. Crowell WA, Hubbell JJ, Riley JC. Polycystic renal disease in related cats. *J Am Vet Med Assoc* 1979;175(3):286-288.
13. Miller RH, Lehmkuhl LB, Smeak DD, et al. Effect of enalapril on blood pressure, renal function, and the renin-angiotensin-aldosterone system in cats with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Vet Res* 1999;60:1516-1521.
14. Bonazzi M, Volta A, Gnudi G, et al. Prevalence of the polycystic kidney disease and renal and urinary bladder ultrasonographic abnormalities in Persian and exotic shorthair cats in Italy. *J Feline Med Surg* 2007;9(5):387-391.
15. Wills SJ, Barrett EL, Barr FJ, et al. Evaluation of the repeatability of ultrasound scanning for detection of feline polycystic kidney disease. *J Feline Med Surg* 2009;11(12):993-996.
16. Cannon M, Barr F. Screening for polycystic kidney disease in cats. *Vet Rec* 2000;147:639-640.
17. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, et al. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(3):479-486.
18. Roudebush P, Polzin D, Ross S, et al. *J Feline Med Surg* 2009;11(3):195-210.
19. DiBartola SP, Hill RL, Fechheimer NS, et al. Pedigree analysis of Abyssinian cats with familial amyloidosis. *Am J Vet Res* 1986;47(12):2666-2668.
20. Beatty JA, Barrs VR, Martin PA, et al. Spontaneous hepatic rupture in six cats with systemic amyloidosis. *J Small Anim Pract* 2002;43(8):355-363.
21. Aresu L, Zanatta R, Pregel P, et al. Bilateral juvenile renal dysplasia in a Norwegian Forest Cat. *J Feline Med Surg* 2009;11:326-329.
22. Chandler ML, Elwood C, Murphy KF, et al. Juvenile nephropathy in 37 boxer dogs. *J Small Anim Pract* 2007;48:690-694.
23. White JD, Norris JM, Bosward KL, et al. Persistent haematuria and proteinuria due to glomerular disease in related Abyssinian cats. *J Feline Med Surg* 2008;10:219-229.

COMO ABORDAR...

Obstruções ureterais em cães e gatos



■ Allyson Berent, DVM, Dipl. ACVIM

The Animal Medical Center (AMC, Centro Médico-Veterinário), New York (Nova Iorque), Estados Unidos.

A Dra. Berent recebeu o seu título de bacharel em medicina veterinária pela Universidade de Cornell em 2002 e, em seguida, fez estágio rotativo na Universidade de Minnesota e residência em Medicina Interna no Hospital Veterinário da Universidade da Pensilvânia. Depois de concluir uma bolsa de estudos em radiologia intervencionista⁶ e endourologia⁷, ela permaneceu no Hospital Veterinário da Universidade da Pensilvânia como Professora Assistente Adjunta antes de se mudar para o seu cargo atual no *Animal Medical Center* de Nova Iorque como Chefe do Serviço de Endoscopia Intervencionista. Dentro de seu interesse pela endoscopia, destacam-se a endourologia e as doenças ureterais.

■ Introdução

Na última década, foi descrito um aumento na incidência de nefrólitos e ureterólitos sintomáticos em medicina veterinária (1-6). As técnicas cirúrgicas tradicionais são invasivas e associadas a uma elevada taxa de morbidade (p. ex., nefrotomia, ureterotomia, reimplante ureteral, ressecção + anastomose ureterais), o que pode representar um dilema quanto ao procedimento a seguir (2-4). Todavia, as técnicas recentes de intervenção radiológica e endoscópica permitem que os clínicos procedam ao diagnóstico

e tratamento simultâneos de urolitíase do trato urinário superior de uma forma muito mais eficaz e minimamente invasiva (1, 5, 6), embora o uso de equipamentos especiais e o treinamento do operador sejam essenciais. Os avanços na área de endourologia humana quase erradicaram a necessidade de cirurgia aberta para as doenças do trato urinário superior (p. ex., cálculos, estenoses, tumores, anomalias congênitas [7-10]) e, com isso, a medicina veterinária está seguindo a mesma tendência. Mais de 98% dos cálculos felinos e 50% dos cálculos caninos do trato urinário superior são compostos de oxalato de cálcio, indicando a impossibilidade de dissolução por métodos clínicos (2-5,11,12). Por essa razão, eles terão de ser eliminados espontaneamente, removidos ou contornados (*bypassed*) para permitir uma diurese adequada (ou seja, um fluxo contínuo de urina). A presente revisão se concentrará na aplicação da endourologia para o tratamento de nefrólitos e ureterólitos preocupantes ou problemáticos; as opções terapêuticas tradicionais serão revisadas apenas brevemente, sem abordar os detalhes específicos dos métodos cirúrgicos. Note que a maioria dos dados sobre o tratamento de radiologia/endoscopia intervencionista se refere exclusivamente à experiência da autora. Alguns desses dados, inclusive, só foram publicados e/ou apresentados em forma de resumo.

PONTOS-CHAVES

- As obstruções ureterais são subdiagnosticadas e representam um grande desafio para os médicos-veterinários.
- As opções terapêuticas intervencionistas mais recentes têm reduzido as taxas de morbidade e mortalidade, muitas vezes observadas com as intervenções cirúrgicas mais tradicionais.
- Os nefrólitos raramente constituem um problema em cães e gatos, pois a maioria deles não requer intervenção.
- A colocação endoscópica de *stent*⁸ ureteral para o tratamento de obstruções do ureter canino é eficaz em quase todos os pacientes e tipicamente se trata de um procedimento ambulatorial.
- As obstruções ureterais provocam um drástico declínio na função renal em um curto espaço de tempo, devendo ser tratadas de forma rápida e eficaz.
- Todos os gatos com azotemia de início agudo devem ser avaliados quanto à presença de uma possível obstrução ureteral antes de estabelecer um diagnóstico presuntivo de nefrite intersticial crônica ou doença renal crônica.

■ Nefrolitíase

Embora os nefrólitos raramente gerem problemas (< 10%) em cães e gatos, as complicações associadas aos nefrólitos podem resultar em insuficiência renal progressiva, pielonefrite irresponsiva a tratamento médico, obstrução ureteral intermitente, hidronefrose progressiva, dor crônica, ou hematúria crônica. No caso de complicações por nefrólitos, talvez haja a necessidade de intervenção para evitar o dano permanente aos néfrons; no entanto, os procedimentos de nefrotomias, pielotomias ou ureteronefrectomias de resgate podem ser prolongados, invasivos e complexos, podendo resultar em uma elevação significativa da morbidade e um declínio progressivo da taxa de filtração glomerular (TFG) (13-15). Esses procedimentos

⁶ N. de T.: Especialidade derivada da radiologia que utiliza o RX e meios invasivos para diagnóstico e tratamento.

⁷ N. de T.: Segmento da urologia que se dedica à instrumentação endoscópica.

⁸ N. de T.: Um *stent* ureteral, algumas vezes conhecido como *stent* uretérico, é um tubo fino inserido no ureter para prevenir ou tratar obstrução do fluxo urinário a partir do rim.

não previnem futuras obstruções em animais propensos à formação de cálculos; por essa razão, sempre se deve abordar a possibilidade de recidivas com o tutor.

As complicações após a realização de cirurgias tradicionais podem ser graves e potencialmente letais, incluindo hemorragia, diminuição da função renal, obstrução ureteral pós-operatória por fragmentos remanescentes e desenvolvimento de uroabdômen (14-15). Um estudo em gatos normais (saudáveis) constatou que a TFG diminuiu em 10-20% após nefrotomia, o que foi considerado insignificante do ponto de vista clínico (16); entretanto, em um paciente com sintomatologia clínica e néfrons acentuadamente hipertrofiados, o significado disso poderia ser drástico. Portanto, os gatos com TFG já comprometida por urolitíase crônica, juntamente com uma probabilidade de 30% de desenvolver azotemia renal com o avanço da idade, podem sofrer um declínio significativo da função renal após nefrotomia, sendo incapazes de tolerar uma nova queda de 10-20% na TFG. Em geral, há um consenso de que é melhor evitar o procedimento de nefrotomia sempre que possível, sobretudo nos animais com doença renal existente ou cálculos no rim contralateral (16).

Em seres humanos, empregam-se várias técnicas minimamente invasivas para os casos de nefrolitíase, incluindo litotripsia extracorpórea de ondas de choque para nefrólitos com < 1-2 cm de tamanho e nefrolitotomia percutânea para cálculos maiores. Os procedimentos de cirurgia aberta e laparoscopia raramente são necessários e costumam ser considerados apenas se outras opções menos invasivas falharem ou forem inadequadas. Estudos demonstraram que as técnicas de litotripsia extracorpórea de

Figura 1. Cão submetido à anestesia geral e ao procedimento de litotripsia extracorpórea de ondas de choque para o tratamento de um grande nefrólito. Note que a foto se trata de uma unidade de litotripsia em seco, com uma bolsa de água colocada diretamente sobre o rim.



© Dr. Allison Berent

ondas de choque e nefrolitotomia percutânea têm efeitos mínimos sobre a TFG em pacientes humanos propensos à formação de cálculos, especialmente quando comparadas com a nefrotomia (11-13); ambos os métodos (e, particularmente, a nefrolitotomia percutânea) são altamente eficazes na remoção de todos os fragmentos de cálculos. A inspeção endoscópica de cálculos nos cálices renais com nefrolitotomia percutânea é superior a todos os outros procedimentos para a visualização e recuperação dos fragmentos (17).

Em cães, a litotripsia extracorpórea de ondas de choque pode ser considerada para remover os cálculos situados na pelve renal ou nos ureteres. A técnica utiliza ondas de choque externas que passam por um meio aquoso sob orientação fluoroscópica (**Figura 1**). As ondas atingem os cálculos entre 1.000 a 3.500 vezes em diferentes níveis de energia, permitindo a sua implosão e desintegração em fragmentos menores (tipicamente ~1mm). Em um período de 1-2 semanas, os detritos passam pelo ureter em direção à bexiga, embora a eliminação completa do cálculo possa levar 3 meses. Esse procedimento pode ser realizado com segurança para nefrólitos < 10 mm e ureterólitos < 5 mm; contudo, como os fragmentos raramente são menores que 1 mm e o ureter dos gatos tem 0,3 mm de diâmetro, a litotripsia não é um tratamento eficaz para essa espécie.

Para cálculos grandes, fica indicada a colocação de um *stent* ureteral permanente tipo *pigtail* duplo (ou seja, em espiral) (ver o item "Opções minimamente invasivas" na página 21) antes da litotripsia extracorpórea de ondas de choque para ajudar a prevenir a obstrução ureteral durante a passagem do cálculo (10). No entanto, isso pode dificultar o peristaltismo ureteral e fazer com que a passagem dos fragmentos leve mais tempo (18).

Acredita-se que a litotripsia extracorpórea de ondas de choque seja uma técnica segura e bem tolerada pelos rins caninos (13), com declínios mínimos na TFG e retorno aos níveis basais dentro de 1 semana (13,19) de tratamento; além disso, esse procedimento é descrito com sucesso em ~85% dos cães com nefroureterólitos contendo cálcio (14). A fragmentação bem-sucedida de cálculos renais foi alcançada em 90% dos cães, mas em alguns deles foi necessária mais de uma sessão (13). As unidades mais recentes de litotripsia em seco⁹ são mais potentes e possuem um feixe mais focado, exigindo menos repetições do tratamento (15-20% segundo a experiência da autora) quando utilizadas da devida forma. O êxito da litotripsia extracorpórea de ondas de choque depende em grande parte do tipo de cálculo e da condição do paciente; o tamanho e a composição do cálculo também parecem desempenhar um papel importante. Os cálculos de estruvita, urato e oxalato de cálcio são considerados mais suscetíveis à litotripsia extracorpórea de ondas de choque do que os cálculos de cistina.

A nefrolitotomia percutânea é normalmente considerada para nefrólitos grandes ou impactados (> 15-30 mm) em seres humanos (20). Em pequenos animais, a autora aconselha a nefrolitotomia percutânea ou a nefrolitotomia endoscópica cirurgicamente assistida nos seguintes casos: (a) quando a litotripsia extracorpórea de ondas de choque falhar, (b) na presença de cálculos de cistina ou (c) se o cálculo tiver > 15 mm de tamanho (**Figura 2**) (10,21). Uma combinação de ultrassom, nefroscopia e fluoroscopia permite o acesso à pelve renal e serve como guia para uma litotripsia intracorpórea nefroscópica (por meio eletro-hidráulico, ultrassônico e/ou laser). De modo geral, o porte do paciente não é um fator limitante na nefrolitotomia

⁹N. de T. As unidades de litotripsia em seco liberam frequências de voltagem e ondas de choque comparáveis aos antigos sistemas de imersão em água, mas os litotriptores em seco são mais capazes de focalizar a onda de choque dirigida aos cálculos.

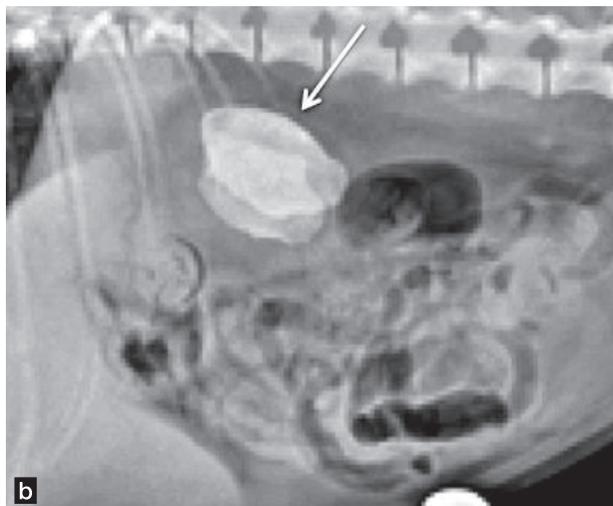
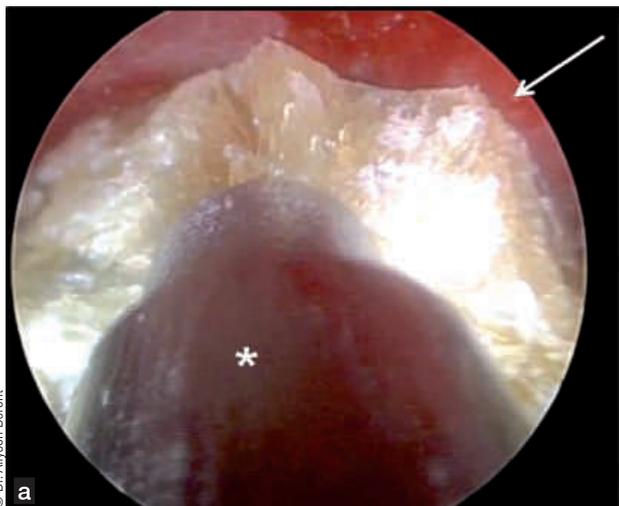


Figura 2. Nefrolitotomia percutânea em cão.

(a) Imagem endoscópica durante uma nefroscopia; um litotriptor (asterisco) foi introduzido no canal de trabalho e promoveu a fragmentação do cálculo (seta) dentro da pelve renal.

(b) Grandes nefrólitos bilaterais de oxalato de cálcio (seta) podem ser observados em uma radiografia abdominal lateral antes da nefrolitotomia percutânea.

percutânea — a autora e seus colegas já executaram essa técnica em um cão com 3,1 kg de peso corporal. Atualmente, os procedimentos de nefrolitotomia percutânea e nefrolitotomia endoscópica cirurgicamente assistida são realizados com certa rotina em cães com nefrólitos preocupantes ou problemáticos no *Animal Medical Center* (Centro Médico-Veterinário de Nova Iorque).

■ Ureterolitíase

Os ureterólitos constituem a principal causa de obstruções ureterais em cães e gatos (2-5), embora também haja relatos de estenoses do ureter (22) e neoplasias do trígono vesical (23). Sabe-se que a resposta fisiológica a uma obstrução ureteral é bastante complexa; após uma obstrução ureteral completa, há um aumento imediato da pressão pélvica renal e, conseqüentemente, uma diminuição do fluxo sanguíneo renal em até 60% nas primeiras 24 horas e 80% dentro de 2 semanas (24, 25). Essa pressão excessiva diminui a TFG (24) e, em resposta, o rim contralateral (se ele estiver normal e tiver o potencial de compensação hipertrófica) aumentará a sua TFG. Quanto mais tempo o ureter permanecer obstruído, maior será o dano (lesão progressiva); estudos revelam que, após 7 dias, a TFG pode diminuir de forma permanente em até 35% e, depois de 2 semanas, em até 54% (24, 25). Esses valores, no entanto, aplicam-se a cães normais; em pacientes com os mecanismos de hipertrofia exauridos ou esgotados, pode-se esperar um desfecho mais desfavorável. Além disso, como > 30% de todos os gatos adultos acabam desenvolvendo azotemia renal (26) com um declínio da função renal abaixo de 25%, deve-se tentar evitar qualquer redução adicional da TFG — perda esta que seja passível de prevenção. Observe que obstruções parciais comprovadamente resultam em uma destruição menos grave e mais lenta dos néfrons, conferindo mais tempo para uma intervenção, sempre que necessária (24). Mesmo assim, a instituição de tratamento

rigoroso e o alívio da obstrução são recomendados para os casos de obstrução tanto parcial como completa o mais rápido possível.

Na medicina humana, a ureteroscopia é a primeira opção para avaliar e tratar cálculos ureterais com > 5 mm de tamanho. Os cálculos pequenos (< 5 mm) têm uma probabilidade de 98% de sofrerem eliminação espontânea apenas com o tratamento clínico (p. ex., bloqueadores alfa-adrenérgicos), enquanto para os cálculos maiores, ou aqueles que não são eliminados espontaneamente, a litotripsia extracorpórea de ondas de choque é eficaz em 50-67% dos casos. A ureteroscopia em seres humanos é quase sempre bem-sucedida quando a litotripsia a laser é utilizada, mas segundo a experiência da autora isso só é possível em cães com mais de 18-20 kg. Como a maioria dos cães com ureterolitíase pertence a raças terriers ou toys (ou seja, de pequeno porte), esse procedimento raramente é realizado na medicina veterinária.

A colocação de *stent* ureteral foi introduzida pela primeira vez para o tratamento de pessoas com obstruções ureterais malignas (8) e ainda é amplamente utilizada em diversos tipos de situações. Na medicina veterinária, os *stents* são considerados uma solução a longo prazo, sendo bem mais tolerados do que em seres humanos. Hoje em dia, no *Animal Medical Center*, empregam-se várias modalidades de técnicas endourológicas minimamente invasivas para o manejo de obstruções ureterais (1, 5, 6).

De modo geral, os pacientes felinos com obstrução ureteral apresentam sinais vagos (inespecíficos) como vômitos, letargia, perda de peso e inapetência (4). A menos que existam cálculos uretrais ou vesicais concomitantes, a presença de disúria é rara. Observe que os gatos com obstrução ureteral unilateral podem permanecer assintomáticos e continuar urinando normalmente, pois eles possuem um dos ureteres não obstruído e uma uretra normal; nesse caso, fica difícil o monitoramento da evolução do quadro apenas por meio dos sinais clínicos. As infecções do trato

urinário concomitantes são documentadas em aproximadamente 33% dos gatos e 77% dos cães (2-4) na existência de obstrução ureteral. Embora seja mais comum a constatação de dor à palpação do rim acometido em casos de obstruções agudas e nos cães com pielonefrite grave, a ausência de dor não significa que uma obstrução ureteral não esteja presente.

Parâmetros bioquímicos

Os gatos costumam apresentar anemia (48%) no momento do diagnóstico e isso se deve à coexistência de enfermidades como doença renal crônica ou outros distúrbios crônicos ou, ainda, ao excesso de coleta de amostras sanguíneas durante as internações prévias (2). Os cães frequentemente apresentam uma neutrofilia moderada a grave associada à pielonefrite concomitante e 44% dos cães com obstruções induzidas por ureterolitíase foram descritos com algum grau de trombocitopenia (o que pode ser grave em alguns casos, ou seja, < 40.000 plaquetas/mL), seja por sepsis ou doença imunomediada (4). A azotemia é comum no momento do diagnóstico, mesmo em casos de obstrução unilateral (83-95% dos gatos e 50% dos cães [2,5]); no entanto, o grau de azotemia não parece estar associado ao êxito de uma descompressão (27). Alterações como hiperfosfatemia (54%), hipercalemia (35%), hipercalcemia (14%) e hipocalcemia (22%) foram relatadas em um grande número de gatos com obstruções ureterais (2); na urinálise, 29% dos gatos demonstraram a presença de cristais, sobretudo de oxalato de cálcio ou de uma composição amorfa.

Técnicas de diagnóstico por imagem

As obstruções ureterais bilaterais ocorrem em cerca de 20-25% dos gatos (1-3,5,6) e 12% dos cães (4). O exame radiográfico é obrigatório durante a avaliação diagnóstica, pois é possível identificar os cálculos radiopacos; além disso, o tamanho, o número e a localização dos cálculos, bem como a presença de nefrolitíase concomitante (relatada como 60-86% dos gatos e 50% dos cães [1,6]), podem ser documentados. Contudo, o exame ultrassonográfico também é essencial para identificar não só a presença de qualquer hidroureter ou hidronefrose, mas também o local exato da obstrução mais proximal.

Em caso de hidroureter em porção bem proximal sem evidência de cálculo na junção do ureter normal e anormal, pode ser que a origem desse hidroureter seja uma estenose ureteral. Em um estudo recente, 60% dos gatos com estenose ureteral tinham evidências de tecido hiperecoico periureteral no local da estenose ao exame de ultrassom, sendo mais frequente no lado direito e associado a um ureter circuncavo¹⁰ (22). Conhecer o diâmetro exato da pelve renal dilatada (por ultrassom) e identificar a presença de nefrólitos/ureterólitos concomitantes são medidas vitais para a tomada de decisões terapêuticas.

Quando o hidroureter e a hidronefrose estão localizados em uma área específica do ureter, normalmente existe uma obstrução ureteral (parcial ou completa). É muito importante conhecer a causa da obstrução caso se opte por um método cirúrgico

tradicional; embora nenhum cálculo deva ser deixado dentro do ureter, os procedimentos de ressecção e anastomose podem ser previstos na presença de uma estenose. Caso se planeje alguma intervenção como a colocação de *stent* ou o uso de *bypass* (desvio), esses detalhes serão utilizados para decidir quais os dispositivos e as abordagens mais eficientes, embora ambos os métodos possam tratar com segurança a maioria das obstruções ureterais. Com os tratamentos intervencionistas, os exames de pielografia intravenosa, pielografia anterógrada ou pielografia por TC não costumam ser necessários no pré-operatório.

A maior parte dos ureterólitos em cães (~50%) e gatos (> 98%) é composta de oxalato de cálcio (11,12). Como a dissolução clínica desses cálculos não é possível, eles devem ser eliminados espontaneamente ou permanecer no local para posterior remoção; ou, então, o fluxo urinário precisa ser desviado. A dissolução de ureterólitos obstrutivos é contraindicada (independentemente da composição), porque o tempo necessário para essa dissolução resultará em danos excessivos aos rins. A abordagem tradicional de uma obstrução ureteral parcial vem sendo o tratamento clínico, conforme detalhes abordados a seguir. Se essa abordagem não funcionar, muitos clínicos optam pelo monitoramento conservador, em virtude da relação risco-benefício supostamente baixa da tentativa de remoção cirúrgica; embora a literatura científica especializada indique que a intervenção cirúrgica proporciona uma maior taxa de sucesso do que o tratamento clínico isolado (2, 3) em gatos, as taxas de morbidade e mortalidade associadas à cirurgia tradicional ainda são consideráveis.

As alternativas menos invasivas que resultam em descompressão ureteral imediata, menor número de complicações e menor taxa de recorrência de obstruções ureterais são muito promissoras. Como o tratamento clínico é eficaz em alguns casos felinos (8-17%) e a cirurgia tradicional é associada a taxas relativamente altas de complicações pós-operatórias (~20-40%) e mortalidade (~20-30%) (2-4), deve-se considerar a terapia clínica por 24-48 horas antes de qualquer intervenção; segundo a experiência da autora, no entanto, as novas opções intervencionistas (conforme discutido adiante) têm menores taxas de morbidade e mortalidade. A autora acredita que, após esse período de tempo, a possibilidade de passagem espontânea dos cálculos seja baixa e o risco de dano permanente aos rins seja alto.

¹⁰N. de T.: O ureter retrocavo, também conhecido como ureter circuncavo, foi descrito pela primeira vez por Hochstetter em 1893 e corresponde a uma anomalia rara causada por um erro no desenvolvimento embrionário da veia cava inferior. A tradução de ureter retrocaval/circuncaval também pode ser encontrada, porém é menos recorrente.

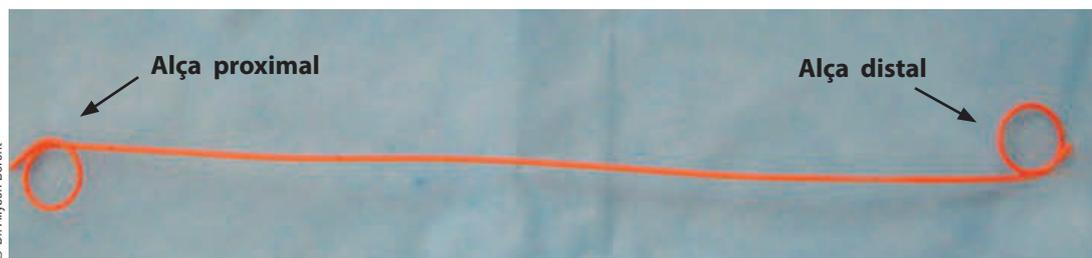


Figura 3. Um *stent* ureteral tipo *pigtail* duplo (ou seja, em espiral).

Tratamento

O tratamento médico dependerá do clínico, mas deve consistir na instituição de fluidoterapia intravenosa (4 mL/kg/hora), ao mesmo tempo em que se monitoram a pressão venosa central, o peso corporal, as concentrações de eletrólitos e o estado de hidratação. Em pacientes sem comprometimento cardíaco, pode-se considerar a administração de manitol (sob a forma de bólus a 0,25-0,5 g/kg durante 20-30 minutos, seguido de infusão contínua a 1 mg/kg/minuto durante 24 horas) e prazosina em baixas doses por via oral (0,25 mg/gato ou 1 mg/15 kg em cães, ambos 2 vezes ao dia). Se, depois de 24 horas, não houver evidência de melhora com base nos resultados das técnicas de diagnóstico por imagem e dos exames seriados de sangue, esse tratamento será descontinuado.

Como alternativas terapêuticas médicas, pode-se lançar mão da amitriptilina ou do glucagon;¹¹ segundo a experiência da autora, no entanto, esses medicamentos são menos eficazes. Se a terapia médica falhar ou em caso de instabilidade do paciente (p. ex., na presença de hipercalemia, super-hidratação, oligúria/anúria ou hidronefrose progressiva), deve-se considerar a descompressão renal imediata, envolvendo alguma opção cirúrgica ou intervencionista. Se isso não for possível ou se o paciente estiver muito instável, deve-se contemplar o procedimento de hemodiálise intermitente ou a terapia de substituição renal contínua, sempre que disponíveis. Durante os dias necessários para a estabilização, existe a possibilidade de que o ureterólito seja eliminado espontaneamente, tornando a intervenção desnecessária. Note que muitos pacientes com obstruções ureterais apresentam infecção do trato urinário concomitante; por essa razão, é recomendável o uso de antibioticoterapia de amplo espectro em todos os pacientes, de acordo com os resultados da urocultura e do teste de sensibilidade (antibiograma).

A intervenção cirúrgica tradicionalmente inclui os procedimentos de ureterotomia, neoureterocistostomia, ureteronefrectomia ou transplante renal (2-4). Em um pequeno estudo de cães, os resultados após ureterotomia para urolitíase foram associados a uma taxa de mortalidade de 25%, mas 17% dos pacientes passaram por mais uma cirurgia por conta de nova obstrução nos 4 meses seguintes (4). Em gatos, há relatos de que as complicações associadas ao procedimento e as taxas de mortalidade estejam acima de 30% e 18%, respectivamente. As taxas de complicação podem ser mais altas quando não se dispõe de microscópios cirúrgicos e especialistas em microcirurgia. Muitas das complicações cirúrgicas se devem a diversos fatores, tais como: (a) presença de edema local, (b) recorrência de cálculos

que passam da pelve renal para o local da cirurgia, (c) formação de estenose, (d) obstrução persistente, (e) ureterólitos remanescentes, e (f) vazamento de urina associado à cirurgia ou ao tubo de nefrostomia.

É importante ter consciência de que a ureteronefrectomia não é ideal em qualquer paciente propenso à formação de cálculos, sobretudo naqueles com azotemia renal concomitante (2-6). Um estudo recente constatou que 97% dos gatos estavam azotêmicos no momento do diagnóstico de obstrução ureteral, mesmo quando esta era unilateral (5). A azotemia persistente é um problema comum, mesmo após a realização de uma intervenção bem-sucedida (40-70% dos gatos), mas geralmente ela diminui e permanece estável por muitos anos (2-6). Em um estudo, 40% dos gatos desenvolveram uma segunda obstrução ureteral após a remoção tradicional do cálculo (3) e 85% apresentaram evidências de nefrolitíase no momento da primeira cirurgia. Os nefrólitos têm o potencial de passar e obstruir o ureter durante uma diurese pós-obstrutiva e isso pode ocorrer imediatamente após a cirurgia; o procedimento de nefrotomia concomitante, no entanto, aumenta os riscos de complicações pós-operatórias e provavelmente acarreta o agravamento da função renal. Em função dessas altas taxas de morbidade, mortalidade e reobstrução, investigaram-se outras opções consideradas mais seguras e altamente eficazes.

■ Opções minimamente invasivas

Stents ureterais

Os *stents* ureterais tipo *pigtail* (ou seja, em espiral) duplos adequados para uso veterinário estão disponíveis atualmente (**Figura 3**) e oferecem muitos benefícios. Tais dispositivos (a) permitem a descompressão imediata da pelve renal e a dilatação ureteral passiva para possibilitar a passagem da urina e do(s) cálculo(s) em torno deles; (b) evitam as complicações que podem se desenvolver com outras formas de tratamento; e (c) previnem a ocorrência de obstrução ureteral após a litotripsia extracorpórea de ondas de choque (1, 5, 22, 23, 27).

A colocação de *stent*, concluída com o auxílio de fluoroscopia e assistência cirúrgica (geralmente nos gatos; **Figura 4**) ou mediante endoscopia e fluoroscopia (usualmente nos cães; **Figura 5**), evita muitas das complicações cirúrgicas perioperatórias e resulta em uma rápida estabilização do paciente (ou seja, diminui o tempo de recuperação). Antes de considerar essa opção, os riscos devem ser conhecidos e abordados com os tutores, embora a colocação de *stent* seja altamente bem-sucedida com um cirurgião experiente. As

¹¹N. de T.: O glucagon promove o relaxamento da musculatura lisa urinária (i.e. a diminuição do peristaltismo ureteral), promovendo a passagem dos ureterólitos – ou seja, ele melhora a saída da urina em gatos previamente oligúricos e parece ser um analgésico eficaz em animais dessa espécie.

principais complicações, tipicamente observadas meses ou anos após a colocação, incluem migração, oclusão (mais comumente em casos de estenoses ureterais em gatos) e incrustação do *stent*, além do aparecimento de disúria; essas complicações, todavia, não costumam ser letais e a maioria delas pode ser tratada em um esquema ambulatorial.

Nos gatos, tenta-se o acesso por cistoscopia retrógrada (bem-sucedida em < 20% das fêmeas) ou por intervenção cirúrgica com o auxílio de fluoroscopia para a colocação anterógrada de agulha de nefrostomia¹² (bem-sucedida em > 95% de todos os gatos, machos e fêmeas). Mais uma vez, é necessária uma habilidade ampla e específica do operador e, embora esse procedimento não seja recomendado para todos os pacientes obstruídos, a autora e seus colegas têm alcançado atualmente uma taxa de sucesso de 95%, apesar de muitos casos não serem considerados bons candidatos cirúrgicos (devido à quantidade de cálculos, localização da estenose, presença de nefrólitos concomitantes e estabilidade do paciente).

Uma revisão do nosso número de casos revelou uma mediana de 4 cálculos por ureter, sendo que a maioria dos casos (86%) apresentava nefrólitos concomitantes. Cerca de 25% dos gatos tinham estenose ureteral (com ou sem cálculo). Noventa e cinco

por cento (95%) dos casos exibiram uma melhora significativa da azotemia após o tratamento e, embora a mortalidade perioperatória tenha sido de 7,5%, nenhuma das mortes foi decorrente de complicações cirúrgicas ou obstruções ureterais. A taxa de complicações a curto prazo (< 1 mês) foi de 9% (p. ex., colocação incorreta do *stent*, laceração do ureter, escape [vazamento] de urina no local da ureterotomia concomitante), enquanto as complicações a longo prazo (> 1 mês) foram menos graves (disúria [35%, com uma persistência de 4%], migração do *stent* [6%], reação ao *stent* ureteral [3%], e formação de tecido cicatricial em torno do *stent* [11%]). O tecido cicatricial é tipicamente associado à ureterotomia concomitante ou estenose prévia e pode ocorrer 3-6 meses após a colocação; 57% de todos os casos que desenvolveram esse tecido cicatricial tinham uma estenose anterior em seu ureter no momento da colocação do *stent*. Essas estenoses também foram associadas a ureter circuncavo (1, 5, 22). Para os gatos com estenose, a autora e seus colegas geralmente recomendam a colocação do dispositivo de *bypass* (desvio) ureteral subcutâneo em vez do *stent* ureteral, o que evita o risco de reobstrução (1, 5, 6, 27). Em cães com ureterolitíase, a colocação de *stent* é quase sempre realizada por meio de orientação endoscópica e fluoroscópica (**Figura 5**) de forma retrógrada. No entanto, trata-se de um procedimento

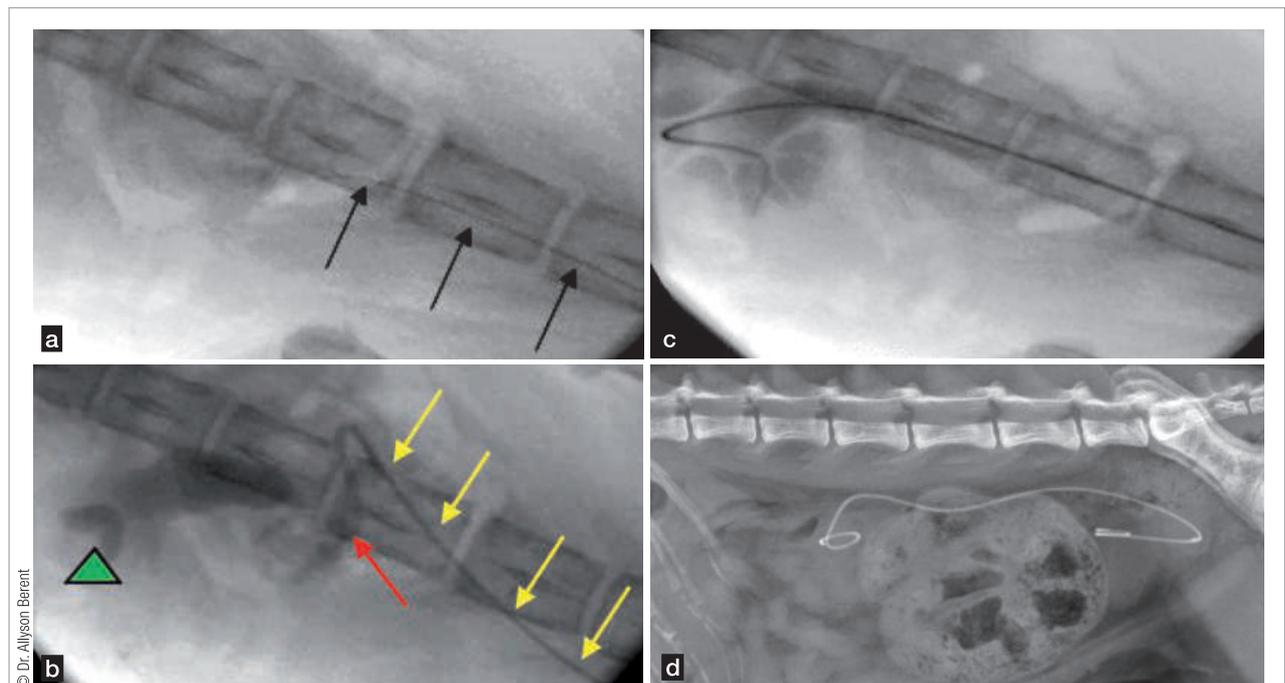


Figura 4. Colocação de *stent* ureteral retrógrado com técnica guiada por fluoroscopia em uma gata sob anestesia geral.

(a) Um fio-guia (setas de cor preta) é introduzido até o lúmen ureteral através da junção ureterovesical por meio de orientação endoscópica.

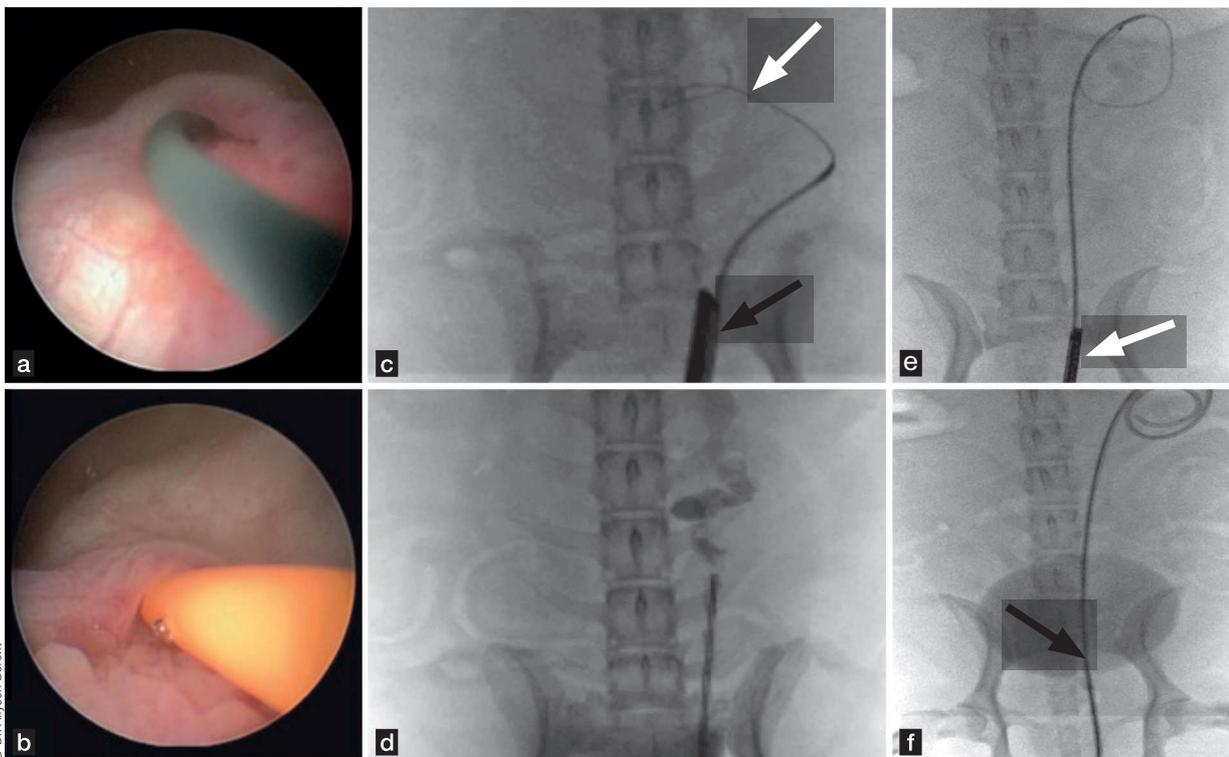
(b) Um cateter/dilatador ureteral de extremidade aberta (setas de cor amarela) é, então, avançado sobre o fio-guia até o nível onde se encontram os cálculos (seta de cor vermelha) antes de o fio ser removido e, em seguida, injeta-se o meio de contraste através do cateter para a realização de uma ureteropielografia retrógrada¹³; nessa foto, observa-se a pelve renal preenchida de contraste (ponta de seta de cor verde).

(c) Na sequência, o fio-guia é recolocado através do cateter na pelve renal; o *stent* ureteral é, então, avançado sobre esse fio até a pelve renal.

(d) A obtenção de radiografia lateral comprova a colocação do *stent* ureteral no lugar certo; observe como um extremo (*loop/alça*) se encontra dentro da pelve renal e o outro na bexiga urinária.

¹²N. de T.: Agulha utilizada para punção de urina retida no rim.

¹³N. de T.: Esse exame também é conhecido como pielografia ou urografia retrógradas. A pelve renal é primeiramente localizada e identificada através desse exame radiográfico e, depois, a colocação do *stent* é concluída.



© Dr. Allyson Berent

Figura 5. Colocação de *stent* ureteral retrógrado com técnica guiada por cistoscopia e fluoroscopia em uma cadela.

- (a) Um fio-guia é introduzido até o lúmen ureteral pela junção ureterovesical por endoscopia.
- (b) Um cateter ureteral de extremidade aberta é, então, avançado sobre o fio-guia em direção ao lúmen ureteral.
- (c) Sob a orientação fluoroscópica, é possível visualizar que o fio-guia (seta de cor branca) e o cateter ureteral de extremidade aberta (seta de cor preta) avançam de maneira retrógrada até o ureter.
- (d) O fio-guia é, então, removido; o cateter permanece no ureter e, através desse dispositivo, realiza-se uma ureteropielografia retrógrada para delimitar a obstrução ureteral.
- (e) Em seguida, o fio-guia é recolocado através do cateter ureteral (seta de cor branca) até a pelve renal.
- (f) A bexiga urinária é preenchida com o meio de contraste para identificar a junção ureterovesical sob a orientação da fluoroscopia, e o *stent*, apoiado pelo cateter (seta de cor preta), é avançado sobre o fio-guia em direção à pelve renal.
- O fio-guia é, então, recuado e a extremidade distal do *stent* impulsionada para dentro da bexiga urinária. Assim que o *stent* estiver dentro da bexiga, o cateter e o fio são completamente removidos; a patência¹⁴ é verificada se a drenagem de líquido puder ser vista através das fenestrações do *stent*.

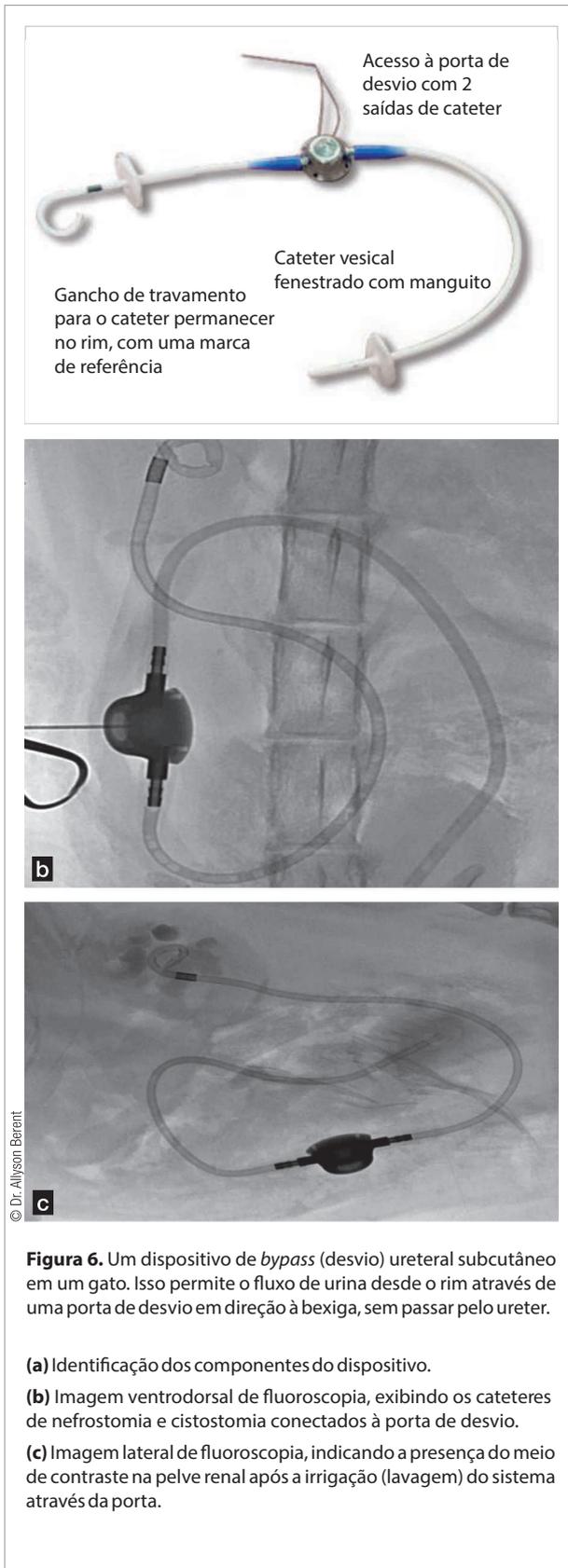
ambulatorial. A taxa de êxito gira em torno de 98%, apresentando menos complicações do que nos gatos em qualquer um dos períodos operatórios (tanto no perioperatório como a curto e longo prazos). Essas complicações incluíam infecção recorrente do trato urinário (< 20%, embora mais de 75% já estivessem com infecção antes da colocação do *stent*) e proliferação de tecido em torno da extremidade distal (*loop/alça*) do *stent* na junção ureterovesical (~15%), além de migração (< 5%), oclusão (< 5%) e incrustação (< 5%) do *stent*. A disúria é muito menos comum em cães do que em gatos após a colocação do *stent* (<1%), mas ambas as espécies respondem aos glicocorticoides se não houver resolução espontânea.

Os dados preliminares (1, 5, 6, 22, 27) sugerem que a colocação de *stent* ureteral tanto em cães como em gatos seja um método

seguro e eficaz, resultando em decompressão imediata do sistema coletor renal. Há poucas complicações importantes relatadas tanto do procedimento em si como do período perioperatório — e, inclusive, a maioria delas não é fatal e pode ser submetida a tratamento clínico. Os tutores, no entanto, devem estar preparados para a “manutenção do *stent*”¹⁵. Os equipamentos melhoraram muito nos últimos anos, tornando a colocação do *stent* um procedimento mais rápido e menos complexo, mas ainda desafiador do ponto de vista técnico. Em gatos, talvez haja a necessidade de substituição ou manipulação do *stent* caso ocorra alguma complicação e, por conta disso, a autora prefere os dispositivos de *bypass* (desvio) ureteral subcutâneo para a maioria dos gatos e os *stents* para a maior parte dos cães.

¹⁴N. de T.: O mesmo que desobstrução/permeabilidade.

¹⁵N. de T.: Manutenção em todos os sentidos, desde o custo envolvido na conservação do dispositivo ou até na necessidade de troca.



Dispositivo de *bypass* (desvio) ureteral subcutâneo

O uso de um dispositivo de *bypass* (desvio) ureteral subcutâneo (**Figura 6**) foi descrito recentemente (6); isso envolve a colocação de um cateter permanente de nefrostomia na pelve renal, conectado através de uma porta de desvio a um cateter de cistostomia colocado na bexiga, desviando com isso a obstrução ureteral de maneira eficaz e permanecendo em sua totalidade no interior do indivíduo (intracorpóreo). A porta de desvio, fixada por via subcutânea à parede abdominal ventral (ou seja, debaixo da pele), permite que o dispositivo seja irrigado a cada 3 meses para evitar oclusão e também possibilita a coleta de amostras de urina para cultura, com um êxito considerável (28).

No *Animal Medical Center*, esse procedimento foi efetuado em mais de 100 ureteres (95% em gatos) até o momento por vários motivos. A princípio, tal técnica era utilizada para o tratamento de estenoses ureterais proximais ou em casos de falha do *stent* ureteral; mais recentemente, entretanto, trata-se da primeira escolha para obstruções ureterais felinas. Realizado com assistência cirúrgica e guiado por fluoroscopia, esse método demonstra excelentes resultados a longo prazo, com boa tolerância ao dispositivo e manutenção da patência em ~94% dos gatos e 90% dos cães em um período mediano de 2 anos. Seis dispositivos sofreram obstrução por *debris*¹⁶ de cálculos, dos quais quatro deles necessitaram de substituição, enquanto os outros foram tratados com irrigação seriada.

A principal complicação foi o vazamento no local do tubo de nefrostomia, mas modificações recentes no modelo do tubo levaram à sobrevivência de 97% dos pacientes depois de receber a alta hospitalar (os óbitos não estavam relacionados à obstrução ureteral ou a complicações cirúrgicas); o maior risco pós-operatório em todos os gatos com obstruções ureterais é o desenvolvimento de pancreatite ou complicações por sobrecarga hídrica.

¹⁶N. de T.: O mesmo que restos ou detritos.

■ Considerações finais

De modo geral, o tratamento minimamente invasivo de litíase do trato urinário superior em medicina veterinária está seguindo a tendência observada na medicina humana. Nos últimos 5-10 anos, foram feitos grandes avanços para adaptar a tecnologia humana aos pacientes veterinários. Pequenos ajustes ou modificações em vários dispositivos permitiram superar muitos obstáculos e, hoje em dia, é possível tratar pacientes que antes eram considerados inadequados para cirurgias invasivas. Essas opções terapêuticas mais recentes ainda estão em fase de investigação e a maioria delas só está disponível atualmente em algumas instituições em todo o mundo. No entanto, os resultados são promissores e o uso de tais dispositivos é cada vez maior.

Referências

1. Berent A. Ureteral obstructions in dogs and cats: a review of traditional and new interventional diagnostic and therapeutic options. *J Vet Emerg Crit Care* 2011;21(2):86-103.
2. Kyles A, Hardie EM, Wooden BG, et al. Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in cats with ureteral calculi: 163 cases (1984-2002). *J Am Vet Med Assoc* 2005;226(6):932-936.
3. Kyles A, Hardie E, Wooden E, et al. Management and outcome of cats with ureteral calculi: 153 cases (1984-2002). *J Am Vet Med Assoc* 2005;226(6):937-944.
4. Snyder DM, Steffery MA, Mehler SJ, et al. Diagnosis and surgical management of ureteral calculi in dogs: 16 cases (1990-2003). *N Z Vet J* 2004;53(1):19-25.
5. Berent AC, Weisse C, Letezia C, et al. Ureteral stenting for feline ureteral obstructions: technical and clinical outcomes: 74 ureters (2006-2011) (abstract). *J Vet Intern Med* 2011;25:1505.
6. Berent AC. The use of subcutaneous ureteral bypass for the treatment of feline ureteral obstructions (abstract). *J Vet Intern Med* 2010;25(6):1470.
7. Al-Shammari AM, Al-Otaibi K, Leonard MP, et al. Percutaneous nephrolithotomy in the pediatric population. *J Urol* 1999;162:1721-1724.
8. Zimskind PD. Clinical use of long-term indwelling silicone rubber ureteral splints inserted cystoscopically. *J Urol* 1967;97:840-844.
9. Haleblan G, Kijvikai K, de la Rosette J, et al. Ureteral stenting and urinary stone management: a systemic review. *J Urol* 2008;179(2): 424-430.
10. Hubert KC, Palmer JS. Passive dilation by ureteral stenting before ureteroscopy: eliminating the need for active dilation. *J Urol* 2005;174(3):1079-1080.
11. Cannon AB, Westropp JL, Ruby AL, et al. Evaluation of trends in urolith composition in cats: 5,230 cases (1985-2004). *J Am Vet Med Assoc* 2007;231(4):570-576.
12. Low WW, Uhl JM, Kass PH, et al. Evaluation of trends in urolith composition and characteristic of dogs with urolithiasis: 25,499 cases (1985-2006). *J Am Vet Med Assoc* 2010;236(2):193-200.
13. Lulich JP, Adams LG, Grant D, et al. Changing paradigms in the treatment of uroliths by lithotripsy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2009;39:143-160.
14. Gookin JL, Stone EA, Spaulding KA, et al. Unilateral nephrectomy in dogs with renal disease: 30 cases (1985-1994). *J Am Vet Med Assoc* 1996;208:2020-2026.
15. Stone EA, Gookin J. Indications for nephrectomy and nephrotomy. In: Bonagura J, ed. *Current Veterinary Therapy XIII: Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 2000;866-867.
16. King MD, Waldron DR, Barber DL, et al. Effect of nephrotomy on renal function and morphology in normal cats. *Vet Surg* 2006;35:749-758.
17. Meretyk S, Gofrit ON, Gafni O, et al. Complete staghorn calculi: random prospective comparison between extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy and combined with percutaneous nephrostolithotomy. *J Urol* 1997;157:780-786.
18. Donner GS, Ellison GW, et al. Percutaneous nephrolithotomy in the dog: an experimental study. *Vet Surg* 1987;16(6):411-417.
19. Hill DE, McDougal WS, Stephens H, et al. Physiologic and pathologic alterations associated with ultrasonically generated shock waves. *J Urol* 1990;144:1531-1534.
20. Sofikerim M. Percutaneous nephrolithotomy: indications and technique. *Erciyes Med J* 2008;30:30-36.
21. Berent A, Weisse C, Bagley D, et al. Intrarenal endoscopic nephrolithotomy for complicated nephrolithiasis in 9 dogs and 1 cat (abstract). *J Vet Int Med* 2012;26:1536.
22. Zaid M, Berent A, Weisse C, et al. Feline ureteral strictures: 10 cases (2007-2009). *J Vet Intern Med* 2011;25(2):222-229.
23. Berent A, Weisse C, Beal M, et al. Use of indwelling, double-pigtail stents for treatment of malignant ureteral obstruction in dogs: 12 cases (2006-2009). *J Am Vet Med Assoc* 2011;238(8):1017-1025.
24. Wen JG, Frokiaer J, Jorgensen TM, et al. Obstructive nephropathy: an update of the experimental research. *Urol Res* 1999;27:29-39.
25. Coroneos E, Assouad M, Krishnan B, et al. Urinary obstruction causes irreversible renal failure by inducing chronic turbointerstitial nephritis. *Clin Nephrol* 1997;48:125-128.
26. Boyd L, Langston C, Thompson K, et al. Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000-2002). *J Vet Intern Med* 2008;22(5):1111-1117.
27. Horowitz, C, Berent A, Weisse C, et al. Prognostic indicators of short and long-term outcome in cats with interventional management of ureteral obstructions. *J Fel Med Surg, Epub May 30, 2013*, doi: 10.1177/1098612X13489055.
28. Berent A, Weisse C, Todd K, et al. The use of locking-loop nephrostomy tubes in dogs and cats: 20 cases (2004-2009). *J Am Vet Med Assoc* 2012;241(3):348-357.

Achados clínicos em cães e gatos com doença renal crônica



■ **Sandi Lefebvre, DVM, PhD**
Banfield Pet Hospital, Portland, Oregon, Estados Unidos.



A Dra. Lefebvre ingressou na rede de hospitais veterinários Banfield em 2011 como Consultora Veterinária Associada na equipe de Pesquisa e Conhecimento Aplicados dessa rede de hospitais. Ela se formou em 2003 pela Faculdade de Medicina Veterinária de Ontário, onde realizou o seu doutorado em epidemiologia através da pesquisa e do desenvolvimento de diretrizes para a visita de animais de estimação em hospitais humanos. Sua atuação profissional mais recente foi como editora científica para os periódicos JAVMA e AJVR.

■ Introdução

A doença renal crônica, anteriormente conhecida como insuficiência renal crônica, é uma enfermidade comum em animais de idade avançada; 7,9% dos gatos e 1,5% dos cães com > 10 anos de idade atendidos na rede de hospitais veterinários Banfield em 2012 foram diagnosticados com a doença. A natureza progressiva e irreversível do dano renal influencia na expectativa e na qualidade de vida dos animais acometidos. Portanto, é importante compreender as condições demográficas e clinicopatológicas típicas dos animais diagnosticados pela primeira vez com doença renal crônica na clínica veterinária geral.

■ Método de análise

Nesse estudo, foram incluídos os cães e gatos diagnosticados pela primeira vez com doença renal crônica no período compreendido entre 2011 e 2012 em qualquer um dos 815 hospitais da rede Banfield. Um dos requisitos para a inclusão no estudo era que os pacientes já tivessem sido atendidos no hospital pelo menos uma vez antes do diagnóstico de doença renal crônica. As variáveis registradas no momento do diagnóstico de doença renal crônica incluíram idade, peso corporal, sexo, estado reprodutivo (intacto ou castrado) e porte da raça (para os cães apenas, nesse caso). Outras variáveis obtidas, próximas do diagnóstico de doença renal crônica (bem antes ou bem depois), foram as seguintes: concentrações séricas de creatinina, fósforo, cálcio e potássio; densidade urinária; presença de sobrepeso¹⁷, obesidade ou subpeso; e tipo de dieta fornecida (úmida, seca ou mista). Também foi registrado se havia um diagnóstico prévio ou existente de doença periodontal, cistite, hipertireoidismo, hipertensão ou *diabetes mellitus*.

As estatísticas resumidas¹⁸ foram calculadas sob a forma de porcentagens e média desvio-padrão nos casos de distribuição normal ou como mediana (intervalo) naqueles que não apresentaram uma distribuição normal. O teste qui-quadrado foi utilizado para comparar as proporções de animais com doença renal crônica em relação à população de pacientes em geral segundo o estado reprodutivo, o porte da raça e os tipos de dietas, bem como com a população geriátrica em geral (ou seja, ≥ 10 anos de idade) no que diz respeito à prevalência de várias doenças. Os valores de $P < 0,01$ foram considerados significativos.

■ Resultados

Um total de 11.752 gatos e 7.293 cães atendeu aos critérios de inclusão do estudo. A idade média \pm desvio-padrão dos gatos com doença renal crônica foi de $13,5 \pm 4,2$ anos, sendo que 81% (9.516/11.752) tinham ≥ 10 anos de idade. A idade média \pm desvio-padrão dos cães foi de $10,9 \pm 4,1$ anos, com 65,3% (4.762/7.293) tendo ≥ 10 anos de idade.

As comparações com a população de pacientes em geral revelaram que as fêmeas castradas (6.022/11.752; 51,3%) e os machos castrados (5.266/11.752; 44,8%) de gatos são super-representados em termos estatísticos ($P < 0,001$) entre os felinos com doença renal crônica em relação à população geral (36,6% e 36,5%, respectivamente). O mesmo aconteceu com as fêmeas castradas (3.630/7.293; 49,8% versus 36,5% na população em geral), mas não para os machos castrados (2.590/7.293; 35,5% versus 36,6% na população em geral) de cães. Os machos e fêmeas intactos eram sub-representados em ambas as espécies com doença renal crônica. Não houve diferenças significativas evidentes na distribuição de portes de raças em cães com doença renal crônica, em comparação com a distribuição na população em geral, nem houve nenhuma diferença evidente entre os cães e gatos com doença renal crônica e a população em geral quanto ao tipo de alimento consumido.

A prevalência de cães e gatos com doença renal crônica, os quais também sofriam de subpeso e doença periodontal, foi muito maior do que na população em geral com > 10 anos de idade (**Tabela 1**). Também era mais provável que os cães e gatos com doença renal crônica tivessem cistite, hipertireoidismo, *diabetes mellitus* e/ou hipertensão.

De acordo com o sistema de estadiamento da IRIS (1) (para mais informações, consulte a parte interna da capa e da contracapa desta revista), o qual recomenda o uso dos valores de creatinina plasmática para estabelecer o estágio clínico da doença, a distribuição de gatos recém-diagnosticados com doença renal crônica em cada estágio da doença em relação aos valores de creatinina ($n = 9.285$) foi a seguinte: não azotêmicos ($< 1,6$ mg/dL, 366 (3,9%); azotemia leve (1,6-2,8 mg/dL), 3.121 (33,6%); azotemia moderada (2,9-5,0 mg/dL), 3.403 (36,7%); e azotemia grave ($> 5,0$ mg/dL), 2.395 (25,8%). A distribuição de cães com valores

¹⁷ N. de T.: Sobrepeso é uma condição corporal acima do ideal, enquanto subpeso é uma condição corporal abaixo do ideal.

¹⁸ N. de T.: Dados estatísticos expressos de forma sucinta.

Tabela 1. Distribuição de comorbidades em cães e gatos com doença renal crônica.

Diagnóstico	Número (%) de todos os gatos com doença renal crônica (n = 11.752)	% na população geral de pacientes felinos geriátricos (n = 162.102)	Número (%) de todos os cães com doença renal crônica (n = 7.293)	% na população geral de pacientes caninos geriátricos (n = 420.203)
Sobrepeso	813 (6,9) ^a	23,5	705 (9,7) ^a	26,0
Subpeso	1.212 (10,3) ^b	5,5	396 (5,4) ^b	1,8
Doença periodontal	3.312 (28,2) ^b	19,6	3.006 (41,2) ^b	27,4
Cistite	1.838 (15,6) ^b	6,8	1.081 (14,8) ^b	3,7
Hipertireoidismo	1.081 (9,2) ^b	6,3	13 (0,2) ^b	0,1
<i>Diabetes mellitus</i>	406 (3,5) ^b	3,2	120 (1,7) ^b	1,1
Hipertensão	122 (1,0) ^b	0,3	81 (1,1) ^b	0,2

^aO valor é significativamente ($P < 0,01$) inferior ao da população em geral. ^bO valor é significativamente superior ao da população em geral.

Tabela 2. Valores de variáveis clinicopatológicas em cães e gatos com doença renal crônica.

Variável	Número de gatos com resultados apresentados	Valor	Intervalo de referência (2)	Número de cães com resultados apresentados	Valor	Intervalo de referência (2)
Creatinina sérica (mg/dL)	9.285	3,2 (0,4-33,6)	0,9-2,2	6.372	2,6 (0,4-36,0)	0,5-1,7
Densidade urinária	6.046	1,019 ± 0,038	1,020-1,040	3.804	1,018 ± 0,010	1,016-1,060
Potássio sérico (mEq/L)	6.106	4,3 ± 1,0	3,7-6,1	3.939	5,0 ± 1,8	3,9-5,1
Cálcio total (mg/dL)	9.302	10,3 ± 1,0	8,7-11,7	6.432	10,8 ± 1,3	9,1-11,7
Fosfato sérico (mg/dL)	9.316	5,3 (0,1-32,2)	3,0-6,1	6.435	5,9 (0,2-30,4)	2,9-5,3

Os dados de distribuição normal se apresentam sob a forma de média ± desvio-padrão, enquanto os dados não distribuídos normalmente se resumem em medianas (intervalo).

disponíveis de creatinina (n = 6.372) foi a seguinte: não azotêmicos (< 1,4 mg/dL), 506 (7,9%); azotemia leve (1,4 a 2,0 mg/dL), 1.492 (23,4%); azotemia moderada (2,1-5,0 mg/dL), 3.221 (50,5%); e azotemia grave (> 5,0 mg/dL), 1.153 (18,1%). Os valores dessas e de outras variáveis clinicopatológicas para cães e gatos estão resumidos na **Tabela 2**.

■ Discussão

Essa análise básica revelou alguns achados e descobertas interessantes que podem ajudar os clínicos na formulação do índice de suspeita de doença renal crônica em cães e gatos, particularmente naqueles de ≥ 10 anos de idade com subpeso e outras enfermidades concomitantes. Apesar de inespecíficos, os

sinais clínicos associados à doença renal (p. ex., letargia, desidratação, vômitos ou poliúria/polidipsia) também são úteis para levantar a suspeita de doença renal crônica. Os valores séricos de creatinina dentro dos intervalos de referência nos primeiros estágios da doença renal crônica, assim como a alta prevalência dessa enfermidade em gatos aparentemente saudáveis, dificultam o diagnóstico caso este seja feito apenas com base nesses limites de referência. É necessária a realização de mais pesquisas e estudos para entender melhor o curso natural da doença renal crônica e as variações percentuais das análises possivelmente previstas nos primeiros estágios da doença, momento em que o manejo adequado pode retardar a evolução da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Referências

1. Iris 2009 staging of CKD (sistema de estadiamento de Doença Renal Crônica, formulado pela IRIS, 2009). Disponível em: www.iris-kidney.com/pdf/IRIS2009_Staging_CKD.pdf. Acesso em 13 de maio de 2013.
2. Reference Guides. In: Aiello SE, Moses MA, eds. The Merck Veterinary Manual. 8.ed. Whitehouse Station, NJ: Merck Sharp & Dohme Corp, 2012. Disponível

em: http://www.merckmanuals.com/vet/appendixes/reference_guides/normal_rectal_temperature_ranges.html?WT.z_resource=Reference%20Guides. Acesso em 15 de maio de 2013.

Doença renal infecciosa em cães



■ Gilad Segev, BSc, DVM, Dipl. ECVIM-CA (Medicina Interna) Koret School of Veterinary Medicine (Escola Koret de Medicina Veterinária), Rehovot, Israel.

O Dr. Segev se formou pela Escola Koret de Medicina Veterinária em 2000, com sede na Universidade Hebraica de Jerusalém, e deu prosseguimento aos seus estudos com um estágio rotativo e residência em Medicina Interna de Pequenos Animais na mesma universidade. Ele obteve o seu diploma em Medicina Interna em 2005 e, em seguida, desfrutou de uma Bolsa de Estudos em Nefrologia e Hemodiálise na Universidade da Califórnia-Davis, antes de regressar à Escola Koret, onde atualmente é chefe de departamento da unidade de Medicina Interna de Pequenos Animais.

■ Introdução

A lesão renal aguda, que leva à uremia grave, está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade (1, 2). Esse tipo de lesão renal tem múltiplas etiologias, incluindo agentes infecciosos, nefrotoxicidade, isquemia, entre outras. As doenças infecciosas são causas comuns e importantes de dano renal, uma vez que os rins podem ser lesionados pelo próprio agente patogênico (como nos casos de leptospirose ou pielonefrite) por via direta ou secundariamente a doenças sistêmicas ou suas complicações (p.

ex., após sepsse ou piometra) (3-6). O depósito de imunocomplexos nos rins em consequência da resposta do sistema imunológico a algum agente infeccioso constitui outra causa intrínseca de danos renais glomerulares agudos ou, mais comumente, crônicos (p. ex., leishmaniose). A prevalência de agentes infecciosos como causa de dano renal varia entre diferentes regiões geográficas; em um estudo retrospectivo recente, no entanto, as doenças infecciosas foram identificadas como a causa etiológica em aproximadamente um terço dos cães com lesão renal aguda (1).

PONTOS-CHAVES

- As doenças infecciosas representam uma das etiologias mais frequentes e importantes de lesão renal. Um agente infeccioso pode lesionar os rins diretamente ou, então, a lesão renal pode ser secundária a doenças sistêmicas ou suas complicações; o dano também pode ser causado por reações imunomediadas.
- A prevalência de danos renais por causas infecciosas varia entre diferentes regiões geográficas.
- A leptospirose é uma doença reemergente¹⁹ e, com isso, sua incidência tem aumentado na última década, tanto em seres humanos como em animais. Em qualquer cão com lesão renal aguda de origem desconhecida, deve-se descartar a presença de leptospirose.
- Muitos agentes infecciosos são associados à estimulação do sistema imunológico, levando a glomerulopatias causadas pelo depósito de imunocomplexos dentro dos rins.

■ Leptospirose

A leptospirose é uma zoonose mundial, resultante da infecção pelas espécies patogênicas e pelos diferentes sorotipos da bactéria *Leptospira interrogans*, em sentido amplo (**Figura 1**). Essa bactéria é uma espiroqueta aeróbia obrigatória que compartilha características de microrganismos gram-negativos e gram-positivos. Cada sorotipo de *Leptospira* possui um hospedeiro primário específico que também serve como o seu reservatório. A bactéria permanece nos túbulos renais da espécie hospedeira, sendo eliminada no meio ambiente principalmente através da urina. O cão é o hospedeiro reservatório para a espécie patogênica de *Leptospira interrogans* sorotipo *canicola*.

A leptospirose é uma doença reemergente, diagnosticada com maior frequência na última década, tanto em seres humanos como nos animais (3, 4). No passado, a *Leptospira interrogans* sorotipos *canicola* e *icterohaemorrhagiae* eram responsáveis pela maioria das infecções por leptospirose em cães; graças à introdução de vacinas bivalentes, no entanto, a incidência desses sorotipos como o agente causal da leptospirose canina diminuiu. Estudos recentes sugerem que os sorotipos mais comuns diagnosticados atualmente em cães com leptospirose sejam os seguintes: *grippityphosa*, *pomona*, *autumnalis*, e *bratislava* (5-7). Por essa razão, novas vacinas contendo os sorotipos *grippityphosa* e *pomona* foram introduzidas no presente momento em muitos países.

Os cães podem ser infectados pelos microrganismos *Leptospira* quando expostos a um ambiente contaminado ou, com menor

¹⁹ N. de T.: Uma doença que voltou a surgir.

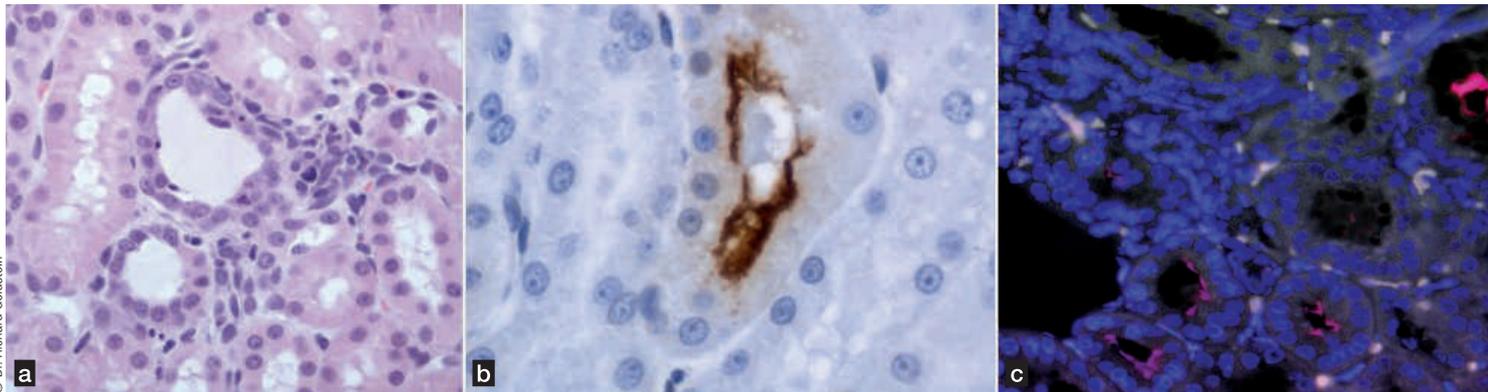


Figura 1. Cortes histológicos (microscopia óptica [a], imuno-histoquímica [b] e hibridização fluorescente *in situ* [c]) obtidos de cão com infecção por leptospirose. As bactérias podem ser identificadas por meio de coloração castanha (b) e rósea (c).

frequência, por via venérea, transferência placentária²⁰, feridas por mordeduras, ou ingestão de tecidos infectados. Tanto a prevalência da leptospirose como a distribuição dos diferentes sorotipos variam entre as regiões geográficas (5, 8-12). Segundo um estudo recente, os fatores de risco na espécie canina incluem: o contato com roedores ou com água morna estagnada ou de pouco movimento, o estilo de vida errante (livre) em zonas rurais ou nos países em desenvolvimento, e a ingestão de carne crua. Embora os cães de trabalho machos intactos (ou seja, não castrados) corram maior risco (13), a leptospirose pode ocorrer em qualquer cão.

Os sinais clínicos da doença podem ser leves a graves e, geralmente, são inespecíficos; a gravidade pode variar consideravelmente, desde uma infecção subclínica até uma infecção superaguda e óbito. Os sinais mais comuns incluem vômitos, letargia e anorexia, e a apresentação clínica frequentemente se assemelha a de uma lesão renal aguda. Dada a menor incidência do sorotipo *icterohaemorrhagiae*, o envolvimento do fígado ou insuficiência hepática está sendo relatado com menor frequência. Outros órgãos e sistemas podem ser envolvidos, incluindo os pulmões, o sistema de coagulação sanguínea e (menos comumente) o sistema nervoso central. Há algumas evidências que sugerem uma relação entre a gravidade da doença e o sorotipo infectante, sendo o sorotipo *pomona* o responsável pela apresentação mais grave com a maior taxa de mortalidade (5).

O diagnóstico de leptospirose se baseia na apresentação clínica e em sua confirmação por meio de testes laboratoriais. Em qualquer cão com lesão renal aguda de causa desconhecida, devem-se realizar essas provas para descartar ou confirmar a leptospirose. Sempre se deve tentar chegar ao diagnóstico definitivo em virtude do potencial zoonótico da doença e da possibilidade de um cão infectado servir como reservatório. O método diagnóstico mais comum para a detecção de leptospirose é o teste de aglutinação microscópica, embora a reação em cadeia da polimerase (PCR) esteja se tornando mais acessível; por isso, é provável que essa técnica seja empregada com maior frequência no futuro. Apesar de seu uso disseminado, o teste sorológico de aglutinação microscópica tem muitas desvantagens, a saber: (a) subjetividade do teste; (b) resultados discrepantes em diferentes laboratórios (14); (c) falta de sensibilidade (uma vez que a resposta

imune pode não ter tido tempo suficiente para se desenvolver na fase precoce [inicial] da doença) e (d) especificidade comprometida pela presença de anticorpos vacinais.

Portanto, é necessária a constatação de títulos elevados ou, de preferência, títulos convalescentes (ou seja, aumento de 4 vezes nos títulos de anticorpos detectados pelo teste de aglutinação microscópica) para confirmar o diagnóstico. Um único título pode ser confiável quanto à presença de leptospirose quando for superior a 1:3.200 para um sorotipo vacinal ou maior que 1:1.600 para um sorotipo não vacinal²¹. Foi sugerido previamente que o sorotipo infectante é o que apresenta o maior título no teste de aglutinação microscópica; durante o curso da doença, no entanto, cada cão pode exibir níveis de títulos variáveis para os diferentes sorotipos, dificultando a predição de qual o sorotipo infectante de fato (14). Felizmente, e apesar de sua importância do ponto de vista epidemiológico, isso não influencia no tratamento, pois ele não varia entre os sorotipos. A técnica de PCR pode ser utilizada para identificar o microrganismo no sangue ou na urina nos estágios precoces (iniciais) da doença e antes do que com o teste de aglutinação microscópica (15), mas é vital que as amostras sejam obtidas antes de iniciar a antibioticoterapia.

O tratamento da leptospirose destina-se à eliminação da bactéria com o uso de antibióticos, juntamente com os cuidados de suporte para controlar os sinais clínicos e as alterações clinicopatológicas associadas à lesão renal. A identificação precoce da doença e a instituição imediata da terapia diminuem o risco zoonótico; a antibioticoterapia, portanto, deve ser iniciada em casos suspeitos o mais rápido possível, antes mesmo de os resultados dos testes laboratoriais estarem disponíveis. A liberação ou propagação da bactéria para o meio ambiente cessa normalmente dentro de 24 horas após o início do agente antimicrobiano, mas mesmo assim os tutores e a equipe médica devem ter cuidado ao manipular os cães com suspeita de leptospirose.

Na fase aguda, geralmente se empregam as penicilinas (p. ex., ampicilina, 20 mg/kg IV a cada 8 horas). É recomendável o uso da doxiciclina (10 mg/kg VO a cada 24 horas) durante 3 semanas para eliminar as bactérias dos tecidos e evitar o estado de portador. Com a recente mudança na incidência dos diferentes sorotipos de leptospirosas, a lesão renal aguda costuma ser mais frequente que a

²⁰N. de T.: O mesmo que via transplacentária.

²¹N. de T.: Sorotipo vacinal refere-se ao animal vacinado e sorotipo não vacinal, ao animal sem vacina.

insuficiência hepática grave e, nesse caso, o tratamento de suporte deve incluir o rápido início de reidratação, a restauração da diurese com o uso de diuréticos (p. ex., manitol, furosemida), a manutenção da homeostasia (ou seja, através da correção da pressão arterial, bem como do equilíbrio eletrolítico e acidobásico, conforme a necessidade) e o controle de outros sinais clínicos até se obter a recuperação.

A leptospirose está associada a dano renal reversível e tem uma taxa de sobrevivência relativamente alta (~80%), em comparação com outras etiologias de lesão renal aguda (16). Não obstante, e apesar do potencial de recuperação, os cães podem vir a óbito como consequência da uremia ou de outras complicações associadas à doença. Quando o tratamento clínico falhar, a intervenção dialítica fica indicada para controlar os sinais clínicos e as alterações clinicopatológicas. Foi demonstrado que, mesmo quando a lesão é grave o suficiente a ponto de exigir o procedimento de diálise, as taxas de recuperação ainda chegam a 80% (1). Devido à recuperação relativamente rápida, talvez haja a necessidade de cerca de 4 sessões de hemodiálise antes de os cães se tornarem independentes da diálise.

■ Pielonefrite

A pielonefrite é definida como uma inflamação da pelve renal, causada principalmente por uma infecção bacteriana ascendente do trato urinário inferior.

O refluxo vesicoureteral ocorre quando a pressão intravesical aumenta acima da pressão intraureteral, o que predispõe o animal à pielonefrite. Normalmente, à medida que a bexiga urinária se enche, a própria pressão intravesical comprime os ureteres, em virtude de seu trajeto oblíquo através da parede vesical (ou seja, a válvula vesicoureteral), evitando assim o refluxo de urina. O comprimento e o diâmetro da porção submucosa do ureter, sua ação peristáltica, o gradiente de pressão entre a bexiga e os ureteres, bem como a integridade do músculo detrusor, sem exceção, influenciam a função da válvula vesicoureteral. O refluxo vesicoureteral é registrado em 10% dos cães adultos normais do ponto de vista clínico (com mais frequência em fêmeas) e costuma ser bilateral (17).

Além do refluxo vesicoureteral, outros fatores predisponentes para a pielonefrite incluem comprometimento do estado imunológico (p. ex., *diabetes mellitus*, hiperadrenocorticism) e doença renal crônica. Como a maioria das infecções do trato urinário inferior (com exceção de infecção prostática) não causa doença sistêmica, deve-se suspeitar de pielonefrite em qualquer cão com infecção do trato urinário e presença de sinais sistêmicos (p. ex., febre, letargia, anorexia). A pielonefrite também deve ser considerada em qualquer cão com lesão renal aguda e urocultura positiva. Contudo, em um estudo em que se avaliaram 182 cães acometidos por lesão renal aguda e submetidos à hemodiálise, a ocorrência da pielonefrite foi rara, em apenas ~2% dos casos (16).

Por outro lado, a pielonefrite é uma etiologia relativamente comum de exacerbação aguda ou reagudização de doença renal crônica estática (ou seja, “forma crônica agudizada”) e, portanto, deve ser considerada quando um cão com disfunção renal crônica estável apresenta um agravamento súbito e inesperado de azotemia. Além disso, as uroculturas devem ser realizadas com certa rotina em cães com doença renal crônica, uma vez que a infecção limitada à bexiga urinária (i.e., cistite) costuma ser assintomática em tais casos e, sem o devido tratamento, ela poderá

ascender para a pelve renal. Essa abordagem de coleta de uroculturas também deve ser implementada em cães com *diabetes mellitus* ou hiperadrenocorticism, pois a cistite bacteriana é comum e, muitas vezes, assintomática nesses casos.

É possível que a pielonefrite seja subdiagnosticada, pois os clínicos frequentemente esperam que a doença esteja associada com sinais clínicos graves. Todavia, é importante estar ciente de que a pielonefrite nem sempre é acompanhada de sinais sistêmicos e, portanto, a ausência de sinais não deve excluir a possibilidade de a doença estar presente. Em cães com infecções crônicas persistentes ou recorrentes do trato urinário, também se deve suspeitar da pielonefrite. O diagnóstico definitivo de pielonefrite é um grande desafio, sendo formulado com base na presença de sinais clínicos compatíveis, nas técnicas de diagnóstico por imagem e nos resultados positivos da urocultura. Os sinais ultrassonográficos compatíveis com pielonefrite consistem na visualização de uma pelve hiperecoica (hiperecogênica) dilatada e no embotamento das papilas da pelve renal (**Figura 2**); entretanto, essas alterações são variáveis e não devem ser consideradas patognomônicas.

O tratamento da pielonefrite varia, dependendo da gravidade da doença. A pielonefrite aguda geralmente requer a internação do paciente para a administração parenteral de antibióticos e terapia de suporte na presença de azotemia. A escolha do antibiótico deve ser feita com base nos resultados da cultura e do antibiograma, sendo necessária a manutenção do tratamento por no mínimo 4-8 semanas. Também é importante selecionar um antibiótico (como algum tipo de quinolona) com boa penetração no parênquima renal. Em caso de azotemia, se o medicamento escolhido tiver excreção renal, a dose deverá ser ajustada. A urocultura deve ser realizada antes do início da antibioticoterapia, durante o tratamento (para garantir a eficácia *in vivo* e excluir a infecção persistente), antes de sua descontinuação (para descartar uma superinfecção) e vários dias após o término do tratamento (para evitar a recidiva). Quando a pielonefrite se desenvolve durante uma obstrução ureteral, o tratamento deverá ser rigoroso e imediato, com o objetivo de remover a obstrução ou promover a diurese, pois o dano renal pode se agravar com muita rapidez nesses casos.

O prognóstico da lesão renal aguda por pielonefrite é favorável, uma vez que se consegue aplicar uma terapia específica com base nos resultados da cultura e do antibiograma. Embora os dados disponíveis sejam limitados, a taxa de sobrevivência de cães com pielonefrite é provavelmente alta, tal como foi demonstrado em gatos com pielonefrite aguda (18).

■ Infecções sistêmicas com envolvimento renal

Algumas infecções bacterianas em cães geralmente afetam os rins, tais como piometra e sepse. A piometra é associada à disfunção renal em cães por uma série de mecanismos, incluindo a formação de imunocomplexos circulantes e o dano direto aos túbulos renais.

Um estudo recente conduzido para avaliar o dano aos rins através do uso de biomarcadores em cães com piometra sugere que a prevalência de lesão renal associada à piometra seja substancialmente maior ao que se havia sugerido em estudos prévios (19). Nesse estudo, um terço dos cães tinha um aumento na concentração de creatinina sérica à apresentação



Figura 2. Os sinais ultrassonográficos compatíveis com pielonefrite incluem pelve dilatada e hiperecoica, além de embotamento das papilas da pelve renal.

inicial e 2 dos 25 cães desenvolveram lesão renal aguda evidente com base na mensuração dos biomarcadores de rotina. Contudo, 68% dos cães não azotêmicos também tinham evidências de dano aos rins, de acordo com a elevação de outros biomarcadores, sugerindo que a lesão renal deva ser considerada em qualquer cão com piometra, ainda que os marcadores de rotina (p. ex., creatinina sérica e ureia) estejam dentro dos intervalos de referência (19).

Esse estudo também demonstrou que a avaliação do dano renal com o uso de biomarcadores de rotina provavelmente subestima a sua real prevalência em uma série de condições sistêmicas (ver o artigo "Biomarkers for early diagnosis of feline chronic kidney disease" [Biomarcadores para o diagnóstico precoce de doença renal crônica felina] na página 34 para obter mais informações).

A sepse é uma das causas mais frequentes de lesão renal aguda em pacientes humanos internados em unidades de terapia intensiva, e isso também pode ser verdadeiro em cães, embora a sua real prevalência nessa espécie seja atualmente desconhecida. A fisiopatologia da lesão renal aguda associada à sepse é provavelmente multifatorial, envolvendo isquemia, vasoconstrição, lesão por reperfusão, apoptose e presença de espécies reativas de oxigênio, os chamados radicais livres.

O tratamento da lesão renal aguda associada à sepse deve ser rigoroso e direcionado à eliminação da causa subjacente, além de se instituir os cuidados de suporte apropriados para as consequências clínicas da uremia. Embora não haja dados sobre o prognóstico da lesão renal aguda associada à sepse em cães, as taxas de mortalidade chegam a 70% em pacientes humanos.

■ Infecções fúngicas

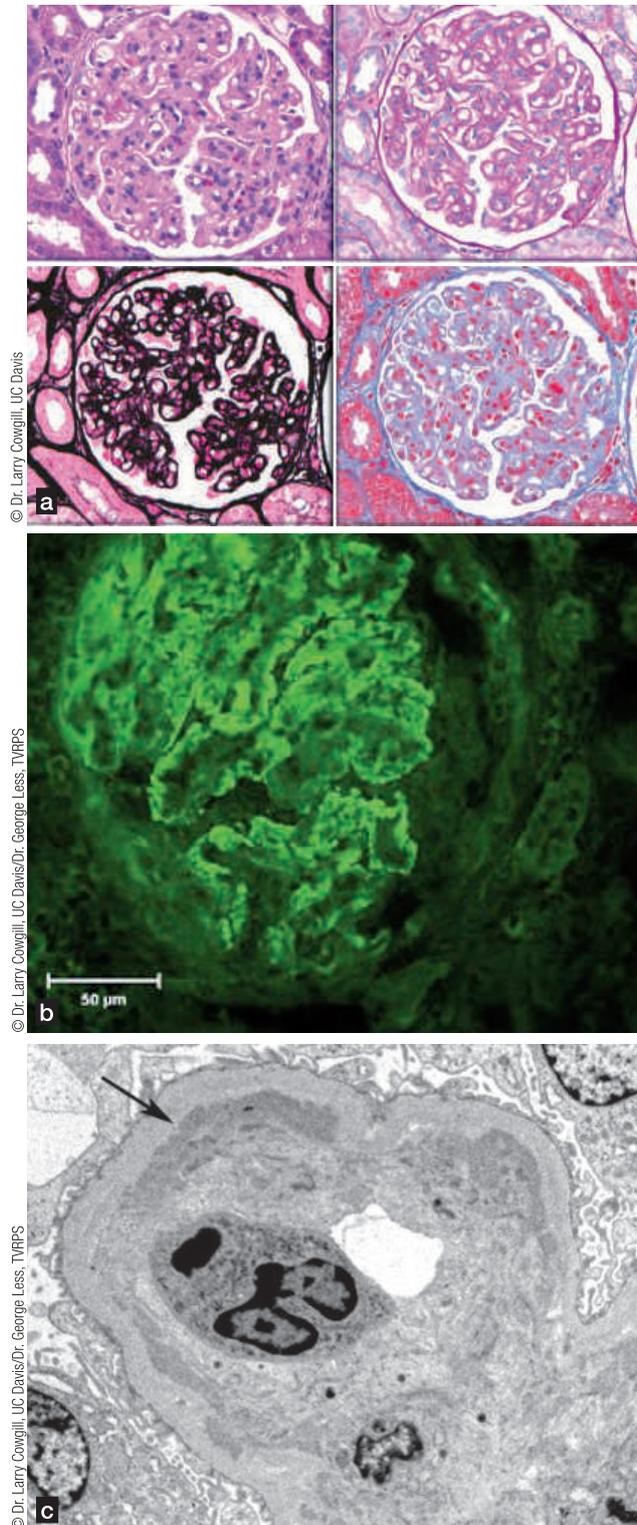
Os relatos de infecções fúngicas do sistema urinário são pouco frequentes em cães. As infecções fúngicas primárias do trato urinário costumam ser causadas por *Candida* spp. (20). Os animais acometidos geralmente estão imunodeprimidos, tanto em termos locais como sistêmicos, o que os predispõe à infecção. Outros agentes que podem causar pielonefrite fúngica incluem *Aspergillus* e *Cryptococcus* spp. (21). Embora se possa suspeitar de infecção por fungos a partir do exame de rotina do sedimento urinário, a cultura da urina é necessária para confirmar o diagnóstico. O tratamento consiste na administração de agentes antifúngicos com excreção renal (p. ex., fluconazol) e na eliminação da causa subjacente, sempre que possível. O tratamento deve ser mantido por pelo menos 4-6 semanas, repetindo-se os exames do sedimento urinário para confirmar a resolução da doença.

■ Doenças imunomediadas

Muitos agentes infecciosos são associados à estimulação do sistema imune, levando ao depósito de imunocomplexos nos rins e ao desenvolvimento de glomerulopatias (**Figura 3**). Essas lesões imunomediadas podem se manifestar sob a forma de lesão renal aguda, porém mais frequentemente induzem a danos renais crônicos progressivos. A característica de glomerulopatia é a presença de proteinúria e, portanto, a proteinúria persistente deve levantar a suspeita de doença glomerular e, possivelmente, de alguma causa infecciosa subjacente. Na literatura médica humana e veterinária, há evidências crescentes sugestivas de que a proteinúria esteja associada à evolução mais rápida da doença renal crônica, maior frequência de crises urêmicas e aumento da taxa de mortalidade (22). Também foi demonstrado que o prognóstico para um desfecho favorável a longo prazo diminui em caso de proteinúria acentuada (23). Na suspeita de glomerulopatia, deve-se realizar uma avaliação diagnóstica minuciosa, direcionada à detecção da origem da proteinúria e da doença subjacente, incluindo os possíveis agentes infecciosos. A avaliação diagnóstica incluía obtenção de histórico detalhado e a realização do exame físico completo, bem como a execução de testes como sorologia e PCR para a pesquisa de doenças infecciosas. É importante descartar a presença de qualquer agente infeccioso, pois alguns tipos de glomerulopatia necessitam de terapia imunossupressora, o que pode agravar qualquer infecção não diagnosticada.

A nefrite associada à doença de Lyme é um exemplo de enfermidade presumivelmente de etiologia infecciosa (*Borrelia burgdorferi*), associada à glomerulonefrite membranoproliferativa rapidamente progressiva com necrose tubular grave, inflamação corticointerstitial e uremia aguda concomitantes. Foi sugerido que a principal patogênese da doença seja a formação de imunocomplexos. O prognóstico nesses casos é considerado grave em função da natureza rápida e progressiva da doença, embora o tratamento adjuvante com agentes imunossupressores possa ser útil (24).

Figura 3. Os imunocomplexos dentro dos rins podem ser demonstrados por meio de (a) microscopia óptica (utilizando uma série de corantes), (b) técnica de imunofluorescência²² ou (c) microscopia eletrônica — a seta na última imagem indica um imunocomplexo.



■ Considerações finais

Em suma, os rins podem ser afetados por doenças infecciosas através de uma série de mecanismos. Em alguns casos, os rins constituem o principal alvo do agente infeccioso, enquanto em outras situações esses órgãos podem ser acometidos por infecção sistêmica ou lesionados após resposta imune anormal. Em muitos casos de lesão renal aguda associada à infecção, pode-se empregar uma terapia antimicrobiana específica para eliminar a causa; isso oferece um prognóstico mais favorável, quando comparado com outras formas de doença renal aguda ou crônica — as quais, além de terem natureza progressiva em geral, frequentemente possuem uma etiologia desconhecida que não pode ser eliminada.

²²N. de T.: Utiliza anticorpos marcados com corantes fluorescentes para revelar a formação de imunocomplexos.

Referências

1. Segev G. Use of hemodialysis in acute renal failure of infectious origin in the dog. In *Proceedings*, 17th ECVIM-CA Congress, Budapest, Hungary 2007. www.vin.com/doc/?id=3861165.
2. Vaden SL, Levine J, Breitschwerdt EB. A retrospective case-control of acute renal failure in 99 dogs. *J Vet Intern Med* 1997;11:58-64.
3. Langston CE, Heuter KJ. Leptospirosis. A re-emerging zoonotic disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2003;33:791-807.
4. Meites E, Jay MT, Deresinski S, et al. Re-emerging leptospirosis, California. *Emerg Infect Dis* 2004;10:406-412.
5. Goldstein RE, Lin RC, Langston CE, et al. Influence of infecting serogroup on clinical features of leptospirosis in dogs. *J Vet Intern Med* 2006;20:489-494.
6. Prescott JF, McEwen B, Taylor J, et al. Resurgence of leptospirosis in dogs in Ontario: recent findings. *Can Vet J* 2002;43:955-961.
7. Ward MP. Clustering of reported cases of leptospirosis among dogs in the United States and Canada. *Prev Vet Med* 2002;56:215-226.
8. Birnbaum N, Barr SC, Center SA, et al. Naturally acquired leptospirosis in 36 dogs: serological and clinicopathological features. *J Small Anim Pract* 1998;39:231-236.
9. Brown CA, Roberts AW, Miller MA, et al. *Leptospira interrogans* serovar grippityphosa infection in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1996;209:1265-1267.
10. Geisen V, Stengel C, Brem S, et al. Canine leptospirosis infections - clinical signs and outcome with different suspected *Leptospira* serogroups (42 cases). *J Small Anim Pract* 2007;48:324-328.
11. Harkin KR, Gartrell CL. Canine leptospirosis in New Jersey and Michigan: 17 cases (1990-1995). *J Am Anim Hosp Assoc* 1996;32:495-501.
12. Rentko VT, Clark N, Ross LA, et al. Canine leptospirosis; a retrospective study of 17 cases. *J Vet Intern Med* 1992;6:235-244.
13. Sykes JE, Hartmann K, Lunn KF, et al. 2010 ACVIM small animal consensus statement on leptospirosis: diagnosis, epidemiology, treatment, and prevention. *J Vet Intern Med* 2011;25:1-13.
14. Miller MD, Annis KM, Lappin MR, et al. Variability in results of the microscopic agglutination test in dogs with clinical leptospirosis and dogs vaccinated against leptospirosis. *J Vet Intern Med* 2011;25:426-432.
15. Bal AE, Gravekamp C, Hartskeerl RA, et al. Detection of leptospires in urine by PCR for early diagnosis of leptospirosis. *J Clin Microbiol* 1994;32:1894-1898.
16. Segev G, Kass HP, Francey T, et al. Novel clinical scoring system for outcome prediction in dogs with acute kidney injury managed by hemodialysis. *J Vet Intern Med* 2008;22:301-308.
17. Christie BA. Vesicoureteral reflux in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1973;162:772-775.
18. Langston CE, Cowgill LD, Spano JA. Applications and outcome of hemodialysis in cats: a review of 29 cases. *J Vet Intern Med* 1997;11:348-355.
19. Maddens B, Heiene R, Smets P, et al. Evaluation of kidney injury in dogs with pyometra based on proteinuria, renal histomorphology, and urinary biomarkers. *J Vet Intern Med* 2011;25:1075-1083.
20. Pressler BM, Vaden SL, Lane IF, et al. *Candida* spp. urinary tract infections in 13 dogs and seven cats: predisposing factors, treatment, and outcome. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003;39:263-270.
21. Newman SJ, Langston CE, Scase TJ. Cryptococcal pyelonephritis in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 2003;222:180-183.
22. Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA, et al. Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. *J Am Vet Med Assoc* 2005;226:393-400.
23. Cook AK, Cowgill LD. Clinical and pathological features of protein-losing glomerular disease in the dog: a review of 137 cases (1985-1992). *J Am Anim Hosp Assoc* 1996;32:313-322.
24. Dambach DM, Smith CA, Lewis RM, et al. Morphologic, immunohistochemical and ultrastructural characterization of a distinctive renal lesion in dogs putatively associated with *Borrelia burgdorferi* infection: 49 cases (1987-1992). *Vet Pathol* 1997;34:85-96.

Biomarcadores para o diagnóstico precoce de doença renal crônica felina



■ Rebecca Geddes, MA, VetMB, GPCert(FelP), MRCVS

Royal Veterinary College (Faculdade de Medicina Veterinária Real), Londres, Reino Unido.

Rebecca Geddes se formou em medicina veterinária pela Universidade de Cambridge (Reino Unido) em 2007. Em seguida, ela trabalhou por 3 anos em uma clínica particular de pequenos animais, período durante o qual ela obteve um certificado em medicina felina pelo *European School of Postgraduate Veterinary Studies* (ESVPS, Escola Europeia de Pós-Graduação em Veterinária), antes de ingressar na Faculdade de Medicina Veterinária Real em 2010 para realizar um doutorado em doença renal crônica e desequilíbrios no metabolismo de cálcio-fósforo em gatos geriátricos. Seus interesses se concentram em nefrologia e endocrinologia.

■ Introdução

A doença renal crônica é altamente prevalente em gatos e sua incidência aumenta com o avanço da idade, afetando mais de 30% dos gatos com > 15 anos (1). Tal doença pode ser uma causa significativa de morbidade e mortalidade; em um estudo em gatos com doença renal crônica, em que nenhuma tentativa terapêutica foi feita para controlar a condição, foi relatado um tempo mediano de sobrevivência de apenas 233 dias (2). O diagnóstico de rotina de doença renal crônica felina é formulado com base na: (a) obtenção do histórico do paciente, (b) realização do exame clínico, (c) determinação dos níveis de ureia e creatinina no soro ou plasma,

(d) medição da densidade urinária e (e) quantificação da proteinúria. Segundo relatos, é necessária a perda da função de pelo menos 75% dos néfrons para o aparecimento da azotemia, embora muitos gatos não demonstrem sinais clínicos evidentes de doença renal crônica mesmo quando a azotemia já se desenvolveu. O diagnóstico precoce de doença renal crônica permite a instituição imediata de estratégias terapêuticas pelo clínico, como a administração de dieta renal, o qual tem demonstrado melhorar o tempo de sobrevivência em pacientes azotêmicos (3, 4). A capacidade de identificar os gatos nos estágios precoces (iniciais) da doença renal crônica permite que os clínicos monitorem esses casos mais de perto e detectem a azotemia assim que ela surgir. Isso também pode facilitar a intervenção precoce para tratar a causa subjacente da doença renal crônica caso se consiga identificá-la.

A doença renal crônica pode ser o resultado de enfermidades inflamatórias, infecciosas, neoplásicas ou genéticas. Contudo, na maioria dos casos, a doença renal crônica felina origina-se de nefrite tubulointersticial crônica de causa desconhecida, caracterizada por dilatação e atrofia tubular, além de inflamação e fibrose intersticial (5). Independentemente da etiologia subjacente, a perda de néfrons resulta em um declínio na TFG, o que acaba levando à incapacidade de concentração urinária e ao desenvolvimento de azotemia.

As ferramentas diagnósticas não invasivas (ou seja, aquelas que não recorrem à biópsia dos rins) para a detecção de doença renal crônica em seus estágios mais precoces (iniciais) são cada vez mais exigidas, sendo uma área ativa de pesquisa. As técnicas disponíveis atualmente e aquelas sob investigação se concentram na estimativa ou medição da TFG e na identificação de marcadores de dano ou lesão renal. Os biomarcadores podem ser mensurados e avaliados de forma objetiva como indicadores de processos biológicos normais, processos patológicos ou respostas farmacológicas a alguma intervenção terapêutica (6). O presente artigo abordará os biomarcadores já investigados e aqueles em processo de investigação para facilitar o diagnóstico precoce de doença renal crônica felina, além de revisar as recomendações atuais para os médicos-veterinários que fazem uso dos biomarcadores em seu exercício profissional. Embora as técnicas de medição da TFG estejam fora do escopo deste artigo, existem outras referências a respeito desse assunto (7).

PONTOS-CHAVES

- A doença renal crônica é muito prevalente entre os gatos mais idosos, sendo uma causa de morbidade e mortalidade significativas.
- O diagnóstico precoce permite a instituição terapêutica imediata da doença na tentativa de aumentar o tempo de sobrevivência.
- Atualmente, as pesquisas acerca de doença renal crônica se concentram na identificação de novos biomarcadores para o diagnóstico precoce e não invasivo da enfermidade renal.
- Embora biomarcadores de dano ou disfunção tubular, marcadores endógenos da taxa de filtração glomerular (TFG) e biomarcadores hormonais já tenham sido investigados, ainda não foi identificado o biomarcador "ideal" para a doença renal crônica felina.
- As recomendações atuais para a detecção precoce de doença renal crônica incluem: (a) medições seriadas de creatinina sérica, (b) determinação da densidade urinária e (c) relação de proteína:creatinina na urina durante a triagem de gatos de meia-idade a idosos aparentemente saudáveis.

■ Marcadores endógenos da taxa de filtração glomerular (TFG)

A ferramenta mais útil para identificar e classificar a doença renal crônica em seus diferentes estágios é a medição da TFG. Em seres humanos, emprega-se uma fórmula de TFG estimada com certa rotina para essa finalidade. Essa fórmula leva em conta a concentração de creatinina plasmática e uma série de outros fatores, como idade, sexo e raça. Apesar dos inúmeros marcadores e dos métodos de amostragem estudados atualmente para medir a TFG no gato, não há um consenso atual quanto ao protocolo ideal a seguir e também não existe nenhuma fórmula disponível de TFG estimada específica para os felinos. Em consequência disso, o sistema de estadiamento proposto pela IRIS (para mais informações, consulte a parte interna da contracapa desta revista) utiliza a medição da creatinina sérica como marcador substituto e indireto da TFG em medicina veterinária.

A azotemia refere-se ao aumento das concentrações de resíduos nitrogenados não proteicos, como creatinina e ureia, no sangue. A creatinina ainda é o biomarcador mais indicado para estimar a TFG, pois ela (a) é produzida a uma taxa constante no organismo como produto da degradação de fosfocreatina nos tecidos musculares, (b) é livremente filtrada no glomérulo e (c) não é reabsorvida pelos túbulos renais. A relação entre a creatinina e a TFG é exponencial; os valores da creatinina dobram quando a TFG diminui pela metade e não se eleva acima da faixa de referência até que a TFG tenha diminuído em 75%. A creatinina sérica aumenta conforme a TFG declina nos estágios precoces (iniciais) da doença renal crônica; no entanto, por conta da relação exponencial, essa alteração é pequena, de tal forma que a creatinina se mantém dentro da faixa de referência, o que limita o seu uso como um biomarcador para a doença renal precoce. Uma limitação adicional no uso da creatinina sérica como biomarcador para a doença renal crônica precoce é a discrepância nos valores laboratoriais de referência — que, no caso, variam consideravelmente. Contudo, a medição da creatinina sérica é um bom método para prever quais gatos desenvolverão azotemia nos próximos 12 meses (8).

É preciso ter cuidado ao se interpretar os níveis de creatinina sérica em gatos. É recomendável que (a) os pacientes estejam em jejum e bem-hidratados antes da coleta do sangue, (b) as mensurações sejam repetidas para confirmação antes de classificar a doença renal segundo o sistema de estadiamento proposto pela IRIS e (c) a avaliação das alterações na massa muscular corporal seja levada em consideração. Vale salientar que os casos só devem ser estadiados conforme a classificação da IRIS uma vez confirmado o diagnóstico de doença renal crônica (ou seja, se os níveis de creatinina persistem acima dos valores laboratoriais de referência em um gato bem-hidratado, idealmente com a demonstração concomitante de uma densidade urinária < 1,035) ou caso seja detectada alguma alteração que coloca o gato sob alto risco de desenvolver azotemia, como a presença de proteinúria persistente ou o resultado anormal de biópsia renal.

A ureia é produzida no fígado a partir da degradação da amônia. A concentração de ureia sérica constitui outro marcador endógeno da TFG, embora seja um indicador muito mais deficiente dessa taxa de filtração do que a creatinina. A ureia é livremente filtrada no glomérulo, mas também reabsorvida pelo ducto coletor sob o efeito do hormônio antidiurético. A ureia acumulada no interstício medular participa do mecanismo de concentração urinária pelos rins; por isso, em caso de desidratação, a ureia sérica aumenta na

ausência de doença renal, ainda que a TFG seja mantida. A ureia também aumenta no soro quando se induz o catabolismo proteico, mas também pode aumentar após a ingestão de alimentos e diminuir em caso de insuficiência hepática grave; portanto, a concentração de ureia sérica só deve ser interpretada juntamente com a concentração de creatinina sérica para a avaliação da função renal. Os estudos sobre outros marcadores endógenos da TFG no gato são escassos.

■ Biomarcadores urinários

A urina é um líquido corporal facilmente obtido que pode ser de grande utilidade para avaliar um paciente com suspeita de doença renal. Como a maioria dos casos de doença renal crônica felina se deve à nefrite tubulointersticial, os biomarcadores mais úteis para a identificação precoce de doença renal crônica nessa espécie são aqueles que indicam dano ou disfunção tubular.

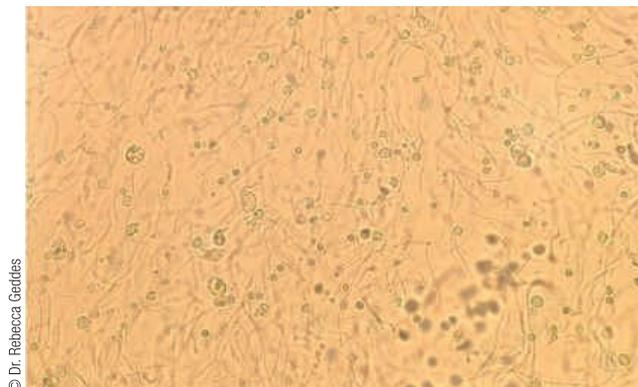
A densidade urinária também fornece informações sobre a função tubular, sendo facilmente mensurada na clínica com o uso de um refratômetro (**Figura 1**). Uma densidade urinária $\geq 1,035$ em gato sugere que os rins apresentam uma capacidade adequada de concentração da urina. Em um estudo, observou-se que os gatos que desenvolvem azotemia dentro de 12 meses têm uma densidade urinária significativamente menor do que aqueles que permanecem não azotêmicos (8). Nesse estudo, entretanto, mais da metade dos gatos que desenvolveram azotemia em 12 meses tinha uma densidade urinária $\geq 1,035$ como base de referência; isso, portanto, comprovou que a urina concentrada em um gato não descarta a presença de doença renal crônica precoce.

A mensuração de uma densidade urinária < 1,035 pode ser indicativa de dano renal em gato não azotêmico, sobretudo em animal desidratado. Observe que os gatos alimentados exclusivamente com alimentos úmidos podem ter uma densidade urinária baixa; no entanto, deve-se ter cuidado para descartar outras possíveis causas de diminuição na capacidade de concentração da urina, como a presença de *diabetes mellitus* ou o uso de diuréticos. Os biomarcadores de dano ou disfunção tubular que foram pesquisados no gato estão discutidos adiante.

Figura 1. A densidade urinária dá uma indicação da função tubular, sendo facilmente mensurada na clínica com o uso de um refratômetro.



© Dr. Rebecca Geddes



© Dr. Rebecca Geoides

Figura 2. Amostra de urina obtida por cistocentese, contendo *E. coli* e inúmeros leucócitos (aumento de X 40). A presença de infecção do trato urinário sempre deve ser descartada antes de interpretar a relação de proteína:creatinina urinária.

Proteinúria

No rim saudável, as proteínas de peso molecular baixo e intermediário são filtradas livremente no glomérulo e reabsorvidas pelas células nos túbulos proximais, de tal modo que a concentração proteica na urina é baixa sob condições normais. As causas de aumento da proteinúria podem ser pré-renais, renais (funcionais ou patológicas) e pós-renais (para mais informações, ver o “Guia para recortar e guardar” na página 47). A sequência de etapas para identificar a origem da proteinúria foi publicada (9) e, se essas etapas forem seguidas, será possível confirmar a doença renal crônica em casos de proteinúria persistente de origem renal.

A proteinúria pode ser mensurada de forma semiquantitativa durante a urinálise de rotina, seja pela determinação da relação de proteína:creatinina urinária ou pela análise da concentração de albumina na urina, o que também pode ser corrigido pela concentração de creatinina para obter a relação de albumina:creatinina urinária. Apesar de a mensuração da relação de proteína:creatinina urinária estar prontamente disponível na clínica, essas medições não são válidas na presença de infecção do trato urinário (**Figura 2**). Também convém destacar que a ocorrência de hemorragia e inflamação graves pode afetar a relação de proteína:creatinina urinária. Embora a proteinúria branda (leve) possa ser o resultado de dano glomerular ou tubular, as causas tubulares são mais prevalentes no gato. As causas de proteinúria moderada a grave associadas a uma relação de proteína:creatinina urinária $\geq 1,0$ são pouco frequentes em gatos, mas devem levantar a suspeita de uma glomerulopatia uma vez descartada a infecção do trato urinário. É aconselhável investigar a causa da proteinúria em qualquer paciente não azotêmico com relação de proteína:creatinina urinária $\geq 1,0$ (9).

A presença de proteinúria leve em gato de idade avançada prediz o desenvolvimento de azotemia durante os próximos 12 meses (8). Nesse estudo, os gatos saudáveis que desenvolveram azotemia dentro de um período de 12 meses tinham relações de albumina:creatinina e proteína:creatinina urinárias significativamente maiores no início, em comparação com aqueles que permaneceram não azotêmicos. Na análise multivariada²³, a qual incluiu variáveis como idade do paciente,

valores da densidade urinária, medição da pressão arterial sistólica, concentração da creatinina, atividade da N-acetil-b-D-glicosaminidase (ver adiante) e relações de proteína:creatinina ou albumina:creatinina urinárias, apenas a creatinina e qualquer uma das relações citadas eram fatores preditivos independentes para o desenvolvimento de azotemia. O uso da relação de albumina:creatinina urinária não oferecia nenhuma vantagem adicional na predição do surgimento de azotemia sobre a relação de proteína:creatinina urinária, o que está mais facilmente disponível na clínica. Esse estudo não foi capaz de esclarecer se a proteinúria era uma consequência de lesão renal ou

Atividade da enzima N-acetil-b-D-glicosaminidase (NAG)

A N-acetil-b-D-glicosaminidase é uma enzima lisossomal presente nas células epiteliais dos túbulos contorcidos proximais. Por ser liberada na urina após dano tubular, essa enzima constitui um possível biomarcador de lesão nos túbulos renais.

Existem duas isoenzimas diferentes, a saber: NAG A e NAG B. A NAG A é excretada de forma contínua e pode ser suprarregulada durante o processamento de proteínas, enquanto a NAG B só é liberada em caso de dano às células tubulares proximais. A NAG pode ser mensurada com a utilização de um ensaio enzimático, o que permite uma adaptação mais fácil a diferentes espécies do que muitos imunoenaios que exigem o uso de anticorpos espécie-específicos. Uma técnica colorimétrica não automatizada foi validada para utilização em gatos com e sem doença renal crônica (10). Uma vez mensurada a atividade da NAG, isso poderá ser convertido no assim-chamado índice NAG, calculando-se a relação entre a atividade urinária da NAG e a concentração de creatinina em gramas na urina. Embora nenhuma correlação tenha sido encontrada entre o índice NAG e a concentração de creatinina plasmática na espécie felina, o índice NAG se correlaciona com a gravidade da proteinúria (10), sendo um bom indicador do desenvolvimento de azotemia dentro de um período de 12 meses em gatos geriátricos (8). Essa correlação se perde uma vez que o modelo é corrigido pela relação de proteína:creatinina urinária; portanto, a mensuração do índice NAG atualmente não oferece nenhuma vantagem sobre a medida da relação de proteína:creatinina urinária na predição de azotemia iminente. Há necessidade de mais estudos para determinar se as atividades das isoenzimas de NAG A e B podem ser medidas separadamente para facilitar o uso da NAG como biomarcador de dano tubular em doença renal crônica precoce.

Cauchina

A cauchina²⁴, uma proteína urinária felina sintetizada nos túbulos proximais, está presente em concentrações particularmente elevadas em gatos machos intactos (11). Embora a função da proteína cauchina não tenha sido completamente elucidada, sabe-se que ela está envolvida na síntese de um ferormônio felino, a felinina. Foi demonstrado que a expressão da cauchina está reduzida em gatos com nefrite tubulointersticial e azotemia (12). Um imunoensaio foi validado para a mensuração da cauchina na urina do gato, mas o ensaio parece medir a cauchina desnaturada, o que exige o armazenamento de todas as amostras por no mínimo 7 dias a -20°C antes de realizar as medições (13). Com esse ensaio, foi constatado que a relação de cauchina:creatinina na urina é significativamente diferente nos gatos de idade avançada em

²³N. de T.: Também conhecida como análise de múltiplas variáveis, estatística multivariável ou análise multivariável.

²⁴N. de T.: Também traduzida como cauxina. Cauchina é a nomenclatura aceita pela Academia Brasileira de Letras.

função dos níveis de proteinúria. Essa relação também era expressivamente maior em gatos geriátricos saudáveis que desenvolveram azotemia dentro de 12 meses, em comparação com aqueles que permaneceram não azotêmicos durante esse período (13). Contudo, a sobreposição da relação de cauchina:creatinina urinária entre os gatos que se mantiveram não azotêmicos e aqueles que se tornaram azotêmicos durante o período de 12 meses foi considerável, tornando a cauchina um biomarcador insatisfatório para prever o desenvolvimento de azotemia quando utilizada isoladamente (13). Há necessidade de mais estudos para confirmar se esse marcador pode ser útil quando combinado com a mensuração de outros biomarcadores.

Proteína de ligação ao retinol

A proteína de ligação ao retinol, uma proteína de baixo peso molecular sintetizada no fígado, atua como carreadora (i. e., transportadora) da vitamina A lipofílica (retinol). A proteína de ligação ao retinol livre pode ser filtrada no glomérulo, sendo completamente reabsorvida pelos túbulos proximais. À medida que a função tubular declina, a reabsorção da proteína de ligação ao retinol também diminui, provocando um aumento nas concentrações dessa proteína na urina; por essa razão, ela serve como um biomarcador de disfunção tubular. Foi demonstrado que a proteína de ligação ao retinol está aumentada em gatos com doença renal crônica e hipertireoidismo (14). A proteína de ligação ao retinol urinária diminui após a terapia de gatos hipertireoideos com iodo radioativo, a menos que eles se tornem azotêmicos depois do tratamento. Contudo, essa proteína não tem nenhum valor preditivo para identificar quais gatos desenvolverão azotemia após o tratamento (15). Até o momento, nenhum estudo avaliou o valor preditivo da proteína de ligação ao retinol para o desenvolvimento de azotemia em gatos geriátricos saudáveis.

Proteômica

A proteômica consiste na análise das proteínas expressas em tecidos, células ou líquidos biológicos. Essa técnica utiliza a espectrometria de massa para identificar simultaneamente múltiplos biomarcadores potenciais que poderiam ser usados para ajudar a detectar cada gato sob risco de desenvolver azotemia. Em um estudo bastante recente, investigou-se a proteômica felina a partir da análise de amostras de urina de 10 gatos que permaneceram não azotêmicos após 12 meses e 10 gatos que desenvolveram azotemia dentro desse período. Esse estudo identificou 6 "grupos" (*clusters*) de biomarcadores nos traçados produzidos, o que pode representar 6 biomarcadores potenciais para a identificação de gatos sob risco de desenvolver azotemia (16). Atualmente, essa técnica está em uma fase inicial de desenvolvimento e, por isso, há necessidade de mais estudos para identificar esses biomarcadores potenciais e avaliar a sua utilidade no diagnóstico precoce de doença renal crônica em gatos.

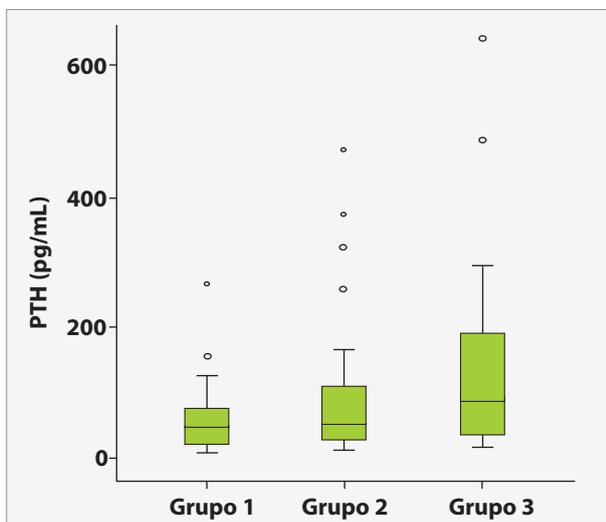
■ Biomarcadores hormonais plasmáticos

O paratormônio (PTH) é secretado pela glândula paratireoidea principalmente em resposta a baixos níveis de cálcio ionizado no plasma (i. e., hipocalcemia). Esse hormônio aumenta a concentração plasmática de cálcio graças à maior absorção desse mineral a partir do intestino e do osso e à menor reabsorção renal de fosfato plasmático. Uma série de ensaios de PTH foi validada e utilizada em estudos prévios para medir esse hormônio no gato,

mas infelizmente muitos desses ensaios não estão mais disponíveis. Em um estudo, constatou-se que o PTH se encontra aumentado em gatos não azotêmicos que vêm a desenvolver azotemia dentro de 12 meses, em comparação com aqueles que permanecem não azotêmicos (17) (**Figura 3**). Infelizmente, as mensurações do PTH se sobrepuseram consideravelmente entre os gatos que se tornaram azotêmicos e aqueles que não desenvolveram azotemia, o que limita o seu uso como um biomarcador de azotemia iminente em cada gato individualmente. Além disso, o ensaio empregado nesse estudo não está mais disponível.

O fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23) é um hormônio que atua nos cotransportadores de sódio-fosfato nos túbulos renais proximais, de tal modo a diminuir a reabsorção de fosfato da urina. Esse fator é secretado por osteócitos e osteoblastos, em resposta ao aumento na concentração de fosfato plasmático; por se tratar de uma proteína de baixo peso molecular, no entanto, o FGF-23 também é livremente filtrado pelo glomérulo e, portanto, a sua concentração aumenta à medida que a TFG diminui (18). Um teste ELISA para seres humanos foi validado para uso com amostras de plasma felino (19), mas atualmente a mensuração do FGF-23 não está disponível em laboratórios comerciais. Os

Figura 3. Essa representação esquemática ilustra as concentrações de PTH em gatos geriátricos com graus variados de função renal como primeira medição antes do acompanhamento durante 12 meses (17). Nenhum gato apresentava azotemia no início do estudo; na sequência, todos os gatos foram agrupados de acordo com a sua função renal ao término do estudo de 12 meses. O Grupo 1 (n = 35) apresentou uma concentração de creatinina plasmática $\leq 1,6$ mg/dL (≤ 140 μ mol/L), enquanto o Grupo 2 (n = 52) exibiu uma concentração de creatinina plasmática $> 1,6$ mg/dL (> 140 μ mol/L), mas não foi diagnosticado com doença renal crônica azotêmica; já o Grupo 3 (n = 31) recebeu o diagnóstico de doença renal crônica azotêmica. As concentrações de PTH para o Grupo 3 foram significativamente maiores do que as do Grupo 1 ($p < 0,017$), mas não em relação ao Grupo 2. Contudo, as concentrações de PTH se sobrepuseram consideravelmente entre o Grupo 3 e os Grupos 1 e 2, limitando a utilidade desse hormônio como biomarcador para prever o desenvolvimento de azotemia.



© AVMA

■ Melhores práticas atuais

Até o momento, diversos biomarcadores foram avaliados como possíveis indicadores de azotemia iminente em gatos com doença renal crônica; no entanto, não existe um biomarcador “ideal” que possa ser utilizado para o diagnóstico precoce dessa doença em cada paciente felino individualmente. Foi demonstrado que muitos dos biomarcadores abordados neste artigo são preditivos do desenvolvimento de azotemia em doença renal crônica em uma população de gatos e, portanto, podem ter utilidade como um auxílio no diagnóstico precoce de doença renal crônica felina. Atualmente, a melhor forma de avaliar a função renal é pela combinação dos marcadores disponíveis até o momento, particularmente com mensurações seriadas ao longo do tempo, sem a necessidade do cálculo direto da TFG. A **Figura 4** mostra um diagrama para a interpretação dos biomarcadores disponíveis atualmente, com o objetivo de ajudar a identificar os pacientes felinos com doença renal crônica o mais cedo possível.

■ Considerações finais

O diagnóstico imediato da doença renal crônica no gato permite uma intervenção terapêutica precoce para retardar a evolução da doença e melhorar o tempo de sobrevivência. O estudo de biomarcadores de doença renal crônica precoce em gatos constitui atualmente uma área de pesquisa e, embora nenhum biomarcador ideal tenha sido identificado até o momento em animais dessa espécie, é possível a identificação de novos biomarcadores em um futuro próximo com o uso da proteômica. Os biomarcadores mais úteis utilizados atualmente na clínica para a identificação precoce de doença renal crônica felina são as mensurações seriadas da concentração de creatinina sérica, em conjunto com o valor da densidade urinária e a relação de proteína:creatinina na urina.

Referências

1. Lulich JP. Feline renal failure: questions, answers, questions. *Comp Cont Ed Pract Vet* 1992;14:127-152.
2. Elliott J, Barber PJ. Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *J Small Anim Pract* 1998;39:78-85.
3. Elliott J, Rawlings JM, Markwell PJ, et al. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *J Small Anim Pract* 2000;41:235-242.
4. Ross SJ, Osborne CA, Kirk CA, et al. Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2006;229:949-957.
5. DiBartola SP, Rutgers HC, Zack PM, et al. Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984). *J Am Vet Med Assoc* 1987;190:1196-1202.
6. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89-95.
7. Von Henty-Willson VE, Pressler BM. An overview of glomerular filtration rate testing in dogs and cats. *Vet J* 2011;188:156-165.
8. Jepson RE, Brodbelt D, Vallance C, et al. Evaluation of predictors of the development of azotemia in cats. *J Vet Int Med* 2009;23:806-813.
9. Lees GE. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (small animal). *J Vet Int Med* 2005;19:377-385.
10. Jepson RE, Vallance C, Syme HM, et al. Assessment of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in geriatric cats with variable plasma creatinine concentrations with and without azotemia. *Am J Vet Res* 2010;71:241-247.
11. Miyazaki M, Yamashita T, Hosokawa M, et al. Species-, sex-, and age-dependent urinary excretion of cauxin, a mammalian carboxylesterase. *Comp Biochem Physiol Part B Biochem Mol Biol* 2006;145:270-277.
12. Miyazaki M, Soeta S, Yamagishi N, et al. Tubulointerstitial nephritis causes decreased renal expression and urinary excretion of cauxin, a major urinary protein of the domestic cat. *Res Vet Sci* 2007;82:76-79.
13. Jepson RE, Syme HM, Markwell P, et al. Measurement of urinary cauxin in geriatric cats with variable plasma creatinine concentrations and proteinuria and evaluation of urine cauxin-to-creatinine concentration ratio as a predictor of developing azotemia. *Am J Vet Res* 2010;71:982-987.
14. van Hoek I, Daminet S, Notebaert S, et al. Immunoassay of urinary retinol binding protein as a putative renal marker in cats. *J Immunol Meth* 2008;329:208-213.
15. van Hoek I, Lefebvre HP, Peremans K, et al. Short- and long-term follow-up of glomerular and tubular renal markers of kidney function in hyperthyroid cats after treatment with radioiodine. *Dom Anim Endocrinol* 2009;36:45-56.
16. Jepson RE, Coulton GR, Cowan ML, et al. Evaluation of mass spectrometry of urinary proteins and peptides as biomarkers for cats at risk of developing azotemia. *Am J Vet Res* 2013;74:333-342.
17. Finch NC, Syme HM, Elliott J. Parathyroid hormone concentration in geriatric cats with various degrees of renal function. *J Am Vet Med Assoc* 2012;241:1326-1335.
18. Filler G, Liu D, Huang SH, et al. Impaired GFR is the most important determinant for FGF-23 increase in chronic kidney disease. *Clin Biochem* 2011;44:435-437.
19. Geddes RF, Finch NC, Elliott J, et al. Fibroblast growth factor 23 in feline chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 2013;27:234-241.
20. Finch NC, Geddes RF, Syme HM, et al. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF-23) concentrations in cats with early nonazotemic chronic kidney disease (CKD) and in healthy geriatric cats. *J Vet Intern Med* 2013;27:227-233.

Manejo nutricional de doença renal crônica felina



■ Yann Quéau, DVM, Dipl. ACVN

Royal Canin Research Center (Centro de Pesquisa da Royal Canin), Aimargues, França.

O Dr. Quéau se formou pela Escola Nacional de Veterinária de Toulouse (França) em 2007 depois de concluir uma tese a respeito dos efeitos do envelhecimento sobre a taxa de filtração glomerular em cães. Após a graduação, ele concluiu um estágio em Nefrologia e Hemodiálise e residência em Nutrição Clínica de Pequenos Animais na Universidade da Califórnia (Davis). Ele é certificado pelo Colégio Norte-americano de Nutrição Veterinária em 2011 e, atualmente, trabalha no Centro de Pesquisa da Royal Canin em Aimargues, França.

■ Introdução

A doença renal crônica é uma enfermidade frequente de gatos de idade avançada, embora ela possa ocorrer em animais mais jovens em consequência de um distúrbio congênito (p. ex., displasia renal) ou adquirido (p. ex., seqüela de lesão renal aguda). Em um estudo recente, 26% dos gatos com > 9 anos de idade que estavam saudáveis na avaliação inicial desenvolveram azotemia dentro de um ano (1). Embora a doença renal crônica seja basicamente de natureza progressiva, o médico-veterinário desempenha um papel fundamental para adiar o inevitável: em primeiro lugar, mediante a detecção precoce da doença renal crônica e, em segundo lugar, pela instituição de mudanças adequadas da dieta (juntamente com fluidoterapia e medicamentos), o que pode melhorar a qualidade e a expectativa de vida de gatos com essa doença.

PONTOS-CHAVES

- As modificações da dieta são fundamentais para retardar a progressão da doença renal e atenuar as suas consequências metabólicas.
- Os quatro objetivos do manejo nutricional são: (a) fornecer energia suficiente para manter uma boa condição corporal, (b) aliviar as manifestações clínicas da uremia, (c) minimizar os distúrbios hidreletrolíticos/acidobásicos e (d) retardar a evolução da doença.
- A dieta renal deve ser implementada no início da doença para obter o máximo dos benefícios e a boa aceitação por parte do gato.
- A nutrição enteral assistida ajuda a fornecer a dieta adequada e a manter a condição corporal em pacientes com disorexia²⁵.

O manejo nutricional tem quatro objetivos: (a) fornecer energia suficiente para manter uma boa condição corporal, (b) aliviar as manifestações clínicas da uremia, (c) minimizar os distúrbios hidreletrolíticos/acidobásicos e (d) retardar a evolução da doença. Esses objetivos são mais ou menos críticos e difíceis de alcançar, dependendo do estágio da doença renal crônica, e podem ser concretizados através do fornecimento de dieta adequada e do emprego de terapia adjuvante, como quelantes de fosfato, se necessário.

■ Principais modificações de nutrientes – por que e quando?

Todas as modificações nutricionais implementadas nas chamadas “dietas renais” atendem a propósitos distintos (os quatro objetivos mencionados anteriormente), segundo os diferentes estágios da doença renal crônica (**Figura 1**). Embora o principal objetivo nos estágios 1 e 2 segundo o sistema proposto pela IRIS* seja o de retardar a evolução da doença, a instituição de medidas para aliviar os sinais clínicos e controlar os desequilíbrios metabólicos torna-se crítica nos estágios 3 e 4 — quando existe uma maior probabilidade de que esses distúrbios estejam presentes. Do mesmo modo, também é preciso atender às necessidades energéticas, o que é mais difícil à medida que a doença evolui.

Medidas para retardar a evolução da doença renal crônica

Proteína

Do ponto de vista histórico, o aporte de altos níveis de proteína na dieta já foi relacionado com a progressão mais rápida de doença renal induzida por via experimental em ratos, bem como em gatos (2). Nesses estudos, entretanto, o efeito da proteína foi confundido com o da ingestão calórica, uma vez que dietas hipoproteicas (ou seja, com baixo teor de proteína) eram menos consumidas, provavelmente por causa da palatabilidade inferior. Estudos subsequentes em gatos para investigar o papel da restrição proteica *versus* calórica revelaram que a limitação de calorias e não de proteínas era responsável pelo efeito protetor

²⁵N. de T.: Qualquer distúrbio alimentar que ocasiona a perda do apetite. A anorexia é uma forma de disorexia.

* IRIS, *International Renal Interest Society* (Sociedade Internacional de Interesse Renal). Para obter mais informações sobre o estadiamento da doença renal em gatos, consulte a parte interna da contracapa desta revista.

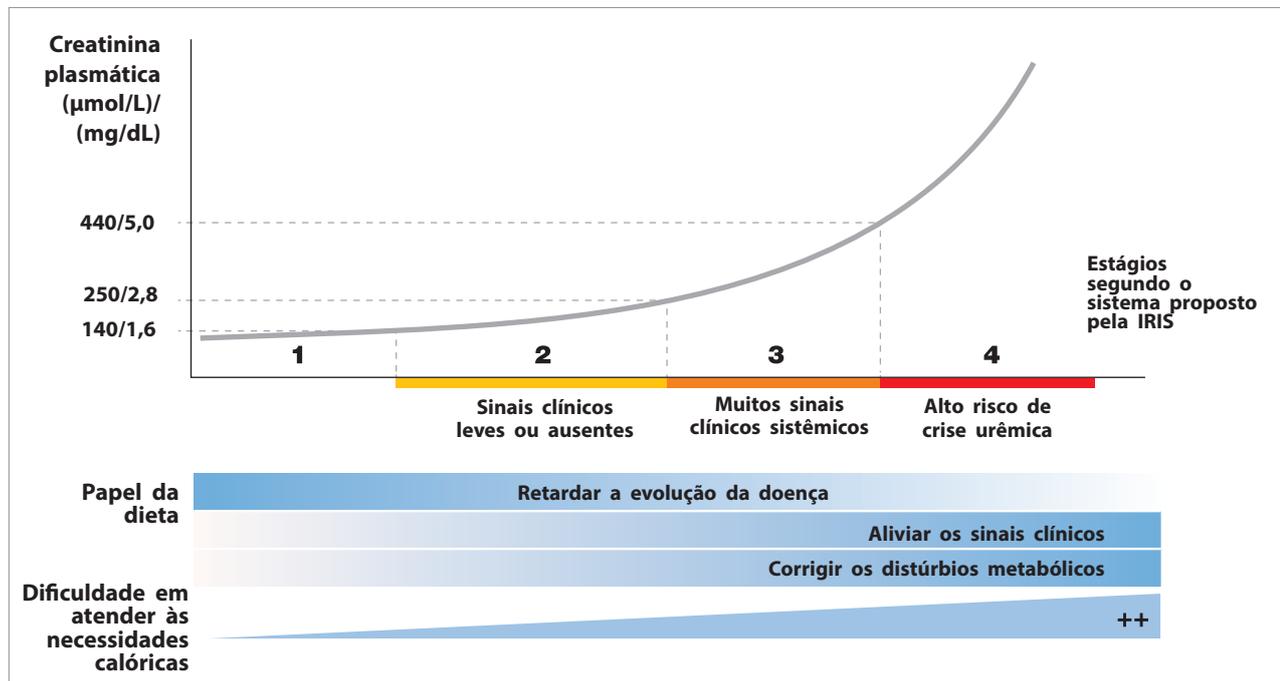


Figura 1. Papel desempenhado pela nutrição em doença renal crônica felina, com base no estadiamento da IRIS.

sobre a morfologia renal e a proteinúria (3). Portanto, a restrição proteica não é útil para retardar a evolução da doença renal tubulointersticial em gatos. Isso talvez possa ter utilidade para limitar a proteinúria em casos de glomerulopatia grave, conforme foi demonstrado em cães; esse distúrbio renal, no entanto, é mais raro em gatos.

Fósforo

A retenção de fósforo (secundária à diminuição da filtração glomerular) e o consequente desenvolvimento de hiperfosfatemia levam ao hiperparatireoidismo secundário renal, cuja prevalência é maior à medida que o estágio da doença renal crônica aumenta (1); isso, por sua vez, pode levar ao aparecimento de osteodistrofia renal ou à calcificação dos tecidos moles. As altas concentrações de fosfato plasmático também foram associadas a um menor tempo de sobrevida em gatos com doença renal crônica (4, 5). Atualmente, está consagrado que a restrição de fósforo na dieta é fundamental não só para retardar a evolução da doença renal através da redução do nível de paratormônio no plasma (6), mas também para evitar a ocorrência de lesões renais (como mineralização e fibrose) (7). É recomendável a restrição de fósforo nos primeiros estágios da doença, uma vez que o PTH já pode estar elevado.

Ácidos eicosapentaenoico (EPA) e docosaexaenoico (DHA)

Os ácidos eicosapentaenoico (EPA) e docosaexaenoico (DHA) são ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 de cadeia longa, encontrados apenas em fontes marinhas (peixe). Uma vez incorporados nas membranas celulares, eles competem com o ácido araquidônico (um ácido graxo poli-insaturado ômega-6 de cadeia longa) para a sua degradação enzimática, levando à

produção de uma classe de eicosanoides (leucotrienos, prostaglandinas, tromboxanos) que, além de serem menos inflamatórios, promovem a vasodilatação. A maioria dos estudos revela que os ácidos eicosapentaenoico (EPA) e docosaexaenoico (DHA) exercem um efeito benéfico, retardando o declínio da função renal. Embora essas pesquisas tenham sido feitas em ratos e cães, não há nenhuma razão para acreditar que esse efeito não seja igual em gatos.

Antioxidantes

Em um estudo recente, demonstrou-se que, tal como acontece com seres humanos, o estresse oxidativo está presente em gatos com doença renal crônica (8). Acredita-se que o dano oxidativo desempenhe um papel importante na evolução da doença renal por deflagrar os processos de glomerulosclerose e fibrose intersticial. As espécies reativas de oxigênio podem ser geradas por hiperfiltração glomerular e hipermetabolismo tubular após a perda de néfrons funcionais; daí a razão de suplementar as dietas renais com antioxidantes.

Medidas para aliviar as consequências clínicas da doença renal crônica

Proteína

Embora o papel exercido pela proteína alimentar na evolução da doença renal seja um tema controverso (ver anteriormente), está claro que a restrição da ingestão proteica alivia alguns dos sinais clínicos relacionados com a uremia. Quando o aporte de proteínas na dieta supera as necessidades mínimas, gera-se uma maior quantidade de produtos residuais nitrogenados. Tais produtos acabam se acumulando nos líquidos corporais quando a capacidade de excreção renal se encontra diminuída. Apesar de existirem milhares de toxinas urêmicas diferentes, a mensuração da concentração de nitrogênio ureico sanguíneo (BUN), uma

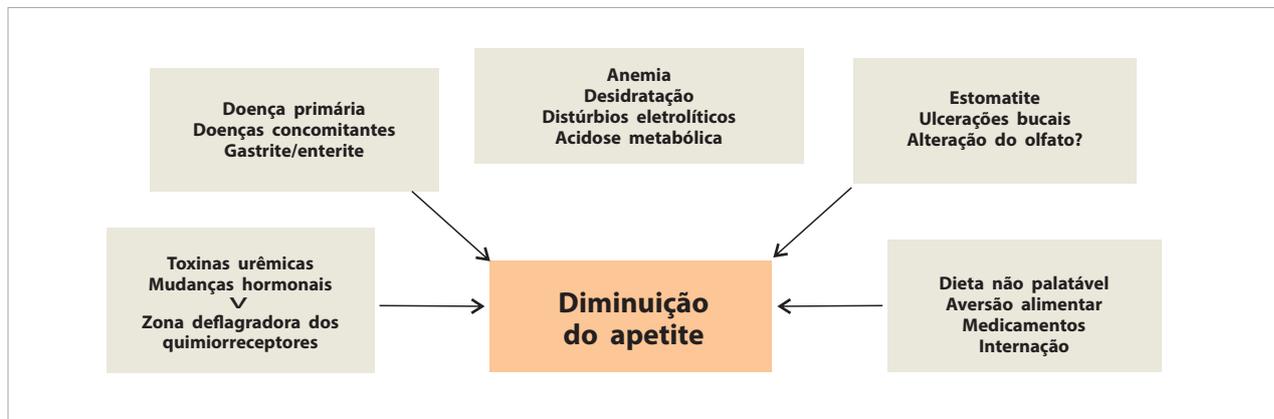


Figura 2. Na doença renal crônica, a diminuição da ingestão de alimentos é multifatorial. Todas as causas listadas anteriormente devem ser tratadas para maximizar as chances de melhorar o apetite do gato.

forma inócua da excreção de nitrogênio, é considerada uma boa estimativa dos níveis dessas toxinas.

Tanto o nitrogênio ureico sanguíneo (BUN) como a relação de BUN:creatinina se elevam à medida que a proteína da dieta aumenta (entre outras causas), de tal forma que uma alta ingestão proteica em gatos com doença renal crônica está correlacionada com uma maior taxa de morbidade e maior frequência de crises urêmicas (9). A questão central é saber até que ponto se deve restringir a proteína. É provável que os gatos com doença renal crônica em estágio precoce (1 e 2) tolere quantidades maiores de proteínas do que aqueles com essa doença em estágio mais avançado (3 e 4). A maioria das dietas comerciais de manutenção fornece um aporte proteico bem acima das necessidades mínimas. Contudo, essas necessidades mínimas foram determinadas para animais saudáveis e, portanto, elas talvez sejam maiores em pacientes com doença renal crônica (10). Isso se trata de uma questão importante, uma vez que a restrição excessiva de proteínas pode levar à desnutrição proteica e morbidade. A qualidade proteica (perfil de aminoácidos essenciais e digestibilidade da proteína) também é algo relevante para evitar deficiências de aminoácidos essenciais ou cargas desnecessárias de nitrogênio.

Sódio

A hipertensão sistêmica é frequente em gatos com doença renal crônica e contribui para a evolução da doença. Foi sugerido que o alto teor de sódio na dieta (> 1,5 g/1.000 kcal) possa favorecer a progressão da doença renal, sem ter nenhum efeito sobre a pressão arterial em gatos com essa doença em estágio precoce (11). Em outro estudo, o aporte de sódio de até 2,0 g/1.000 kcal não afetou a pressão arterial nem a TFG em gatos com doença renal induzida por meio cirúrgico, embora isso só tenha sido avaliado durante um curto período de tempo (7 dias) (12). Por outro lado, a restrição excessiva de sódio levou à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona nesses gatos. Por essa razão, há um consenso geral de que se devem evitar níveis de sódio muito altos ou muito baixos nas dietas em casos de doença renal. A transição para uma dieta renal (em geral, com leve

restrição de sódio) em pacientes com doença renal crônica avançada deve ser progressiva, pois a sua capacidade de ajustar a excreção desse sal em resposta ao nível ingerido está gravemente prejudicada.

Potássio

Os gatos com doença renal crônica podem se tornar hipocalêmicos e sofrer uma depleção corporal total de potássio como resultado da menor ingestão e da maior perda pelo aumento da diurese (13); por isso, é justificável a suplementação de potássio para evitar os sinais de deficiência desse mineral (p. ex., fraqueza muscular generalizada). Como regra geral, todos os pacientes com doença renal crônica devem ser monitorados regularmente quanto aos níveis séricos de potássio, a fim de ajustar a prescrição da dieta de forma compatível e adequada. As dietas renais comerciais podem diferir em seu teor de potássio. Os medicamentos que podem influenciar na excreção de potássio (p. ex., inibidores da ECA, capazes de provocar a retenção de sódio) também precisam ser levados em consideração.

Equilíbrio acidobásico

Os rins desempenham um importante papel na manutenção do pH sanguíneo, particularmente através da reabsorção líquida (real) de bicarbonato e da excreção de íons de hidrogênio. Por essa razão, a doença renal crônica pode resultar em acidose metabólica, geralmente nos estágios tardios (finais) da doença (14). Isso aumenta o catabolismo proteico da musculatura esquelética, altera o metabolismo intracelular e promove a dissolução mineral óssea a longo prazo. Portanto, é recomendável garantir o aporte de agentes alcalinizantes na dieta (bicarbonato, carbonato, citrato), a fim de corrigir ou prevenir a acidose metabólica.

Vitaminas do complexo B

O aumento da diurese em pacientes com doença renal crônica pode resultar em perdas de vitaminas hidrossolúveis do complexo B. Embora não existam fortes evidências da necessidade de intervenção, as vitaminas do complexo B apresentam uma toxicidade mínima ou nula e, portanto, são frequentemente suplementadas acima das necessidades em dietas renais.

Em suma, os estudos (sobretudo em animais com doença renal induzida por via experimental) revelaram que as modificações nutricionais a seguir são benéficas para retardar a evolução da doença renal e aliviar as consequências clínicas da forma crônica da doença: (a) restrição de proteína e fósforo, (b) suplementação de EPA/DHA, (c) restrição moderada de sódio, (d) suplementação de potássio e (e) alcalinização. A combinação de todas essas estratégias dietéticas foi validada em estudos clínicos em gatos com doença renal de ocorrência natural (9, 15). Nesses estudos, os pacientes submetidos a uma “dieta renal” tiveram uma melhora na qualidade e expectativa de vida.

■ Implementação prática da nutrição

Antes de iniciar o manejo nutricional, qualquer distúrbio hidreletrolítico e acidobásico deverá ser corrigido por meio de tratamento médico, principalmente se o paciente estiver sofrendo uma crise urêmica, a fim de maximizar as chances de aceitação da dieta renal.

Atendendo às necessidades energéticas

A perda de peso em gatos com doença renal crônica se deve à ingestão insuficiente de calorias, cuja origem é multifatorial (**Figura 2**); as causas incluem náuseas pelo acúmulo de produtos residuais nitrogenados; anemia e desidratação; distúrbios eletrolíticos e acidobásicos; úlceras nas mucosas bucais e gastrintestinais (em estágios avançados da doença); possível alteração do olfato; e menor palatabilidade de dietas pobres em proteínas e fósforo.

O objetivo é fornecer uma quantidade suficiente de calorias, para que o gato alcance e mantenha um escore de condição corporal ideal (5/9). Embora as equações preditivas possam ser utilizadas como ponto de partida para determinar a ingestão diária de calorias, essa tolerância calórica deve ser avaliada regularmente, com base nas alterações do peso e do escore de condição corporal, já que as necessidades energéticas podem variar na população de gatos. Do mesmo modo, o objetivo para os gatos internados é atender às necessidades energéticas em repouso ($70 \text{ kcal} \times \text{peso}[\text{kg}]^{0,75}$), com subseqüentes reavaliações do peso e reajustes, conforme a necessidade.

Escolhendo a via de administração

A nutrição parenteral, disponível em alguns hospitais veterinários, pode ser usada em gatos que não toleram a alimentação enteral (p. ex., com vômitos irresponsivos ao tratamento em casos de uremia grave); no entanto, a fórmula da dieta deve ser discutida com um nutricionista para garantir o fornecimento de níveis adequados de aminoácidos, eletrólitos e lípidos aos pacientes urêmicos.

A via de alimentação preferida e a mais frequente em pacientes

com doença renal crônica é a enteral. A maioria dos gatos acometidos pelos estágios 3 e 4 dessa doença não consegue consumir uma quantidade suficiente de calorias para manter o seu peso. As dietas renais disponíveis no mercado costumam ser ricas em gordura, o que aumenta a sua densidade calórica e diminui o volume consumido. Isso, no entanto, nem sempre é suficiente. A alimentação forçada é proibida, uma vez que isso aumenta os riscos de aversão alimentar e gera estresse para o gato, comprometendo o seu bem-estar. Embora o médico-veterinário possa lançar mão de estimulantes do apetite, eles geralmente não são suficientes para manter o peso corporal a longo prazo. Foi demonstrado que o antidepressivo mirtazapina aumenta a ingestão alimentar em gatos jovens saudáveis na dose de 1,88 mg/dia por via oral (16). Em gatos com doença renal crônica, talvez seja necessária a administração desse medicamento em dias alternados, em virtude de sua meia-vida mais longa nesses pacientes (17).

Uma vez constatada a perda de peso contínua (mais rápida em gatos com subpeso), o médico-veterinário deverá recorrer à nutrição enteral assistida após as tentativas fracassadas de oferecer várias dietas renais. Como a doença renal crônica tem uma natureza basicamente progressiva, é pouco provável uma melhora súbita na ingestão calórica em animais com os estágios 3 ou 4 dessa doença (desde que não haja nenhum distúrbio metabólico importante que possa ser prontamente corrigido).

Os tubos nasoesofágicos ou aqueles inseridos por esofagostomia ou gastrostomia, sem exceção, têm os seus prós e contras e, embora esse assunto não tenha sido abordado aqui, os dois últimos dispositivos podem ser utilizados com sucesso a longo prazo para melhorar o escore de condição corporal, bem como o estado clínico do gato, uma vez que eles permitem a fácil administração de dietas adequadas, fluidos e medicamentos pelo próprio tutor após uma simples orientação (**Figuras 3 e 4**).

Selecionando a dieta

Existem várias dietas comerciais formuladas para a doença renal, disponíveis em diversas apresentações (seca, enlatada, pedaços ao molho, etc.). Embora a maioria delas seja restrita em relação às proteínas e ao fósforo com níveis abaixo daqueles encontrados nas dietas de manutenção (incluindo os alimentos seniors, ou seja, para gatos de idade avançada) (**Tabela 1**), os graus de restrição e a palatabilidade variam, bem como outros fatores nutricionais que podem ser importantes para o paciente. É recomendável a obtenção de informações nutricionais atualizadas junto aos fabricantes, pois podem ocorrer reformulações da dieta com o passar do tempo.

Em alguns países, existem dietas renais de textura líquida, especificamente formuladas para a administração através de tubos nasoesofágicos em gatos internados (**Figuras 4 e 5**). Qualquer dieta renal de textura úmida (i. e., em latas) pode ser batida no liquidificador e administrada através de tubos de diâmetro maior (aqueles inseridos por esofagostomia ou gastrostomia), conforme descrito na **Tabela 2**.

A transição dos pacientes de sua dieta atual (habitual) para uma dieta renal terapêutica pode ser feita de forma gradativa (durante algumas semanas a meses em casa), a fim de limitar o risco de rejeição ou recusa. Também é mais provável que a implementação da nova dieta em um estágio precoce (inicial) da

Tabela 1. Principais características nutricionais das dietas renais felinas, em comparação com as dietas de manutenção. Observe que a composição das dietas comerciais pode variar amplamente e que cada paciente pode se beneficiar de diferentes níveis de nutrientes.

	Maioria das dietas renais	Maioria das dietas de manutenção
Proteínas	20-27% de EM*	> 27% de EM
Fósforo	< 1,2 g/Mcal**	> 1,3 g/Mcal
Sódio	< 1,0 g/Mcal	> 1,0 g/Mcal
Potássio	> 2,0 g/Mcal	Variável
EPA + DHA	Conteúdo elevado	Variável
Equilíbrio acidobásico	Neutro ou alcalinizante	Acidificante

*% de EM = % de energia metabolizável (% de calorías que procedem de proteínas, gorduras ou carboidratos). Esta é a melhor maneira de comparar as dietas do que usar a % sob a forma de alimento (influenciada pelo teor de fibras, cinzas e umidade) ou % de matéria seca (afetada pelo teor de fibras e cinzas). Os dados podem ser obtidos junto ao fabricante. **1 Mcal = 1.000 kcal.

doença seja bem-sucedida, pois os gatos nos estágios 3 ou 4 sofrem mais náusea e aversão alimentar.

Dietas caseiras podem ser formuladas nos seguintes casos: (a) para os animais que recusam todas as dietas comerciais disponíveis, (b) na presença de outros problemas específicos (p.

ex., reação alimentar adversa) ou (c) nos casos em que o tutor prefere essa opção. Contudo, essas dietas devem ser elaboradas por médicos-veterinários especializados em nutrição, uma vez que as receitas genéricas encontradas em livros ou na internet são geralmente inadequadas (18) e, na experiência do autor, a aceitação pelo gato pode ser muito complicada.

Tabela 2. Implementação de um plano nutricional em gato com tubo de alimentação.

<ul style="list-style-type: none"> • Selecione a dieta renal apropriada para o paciente e determine o conteúdo calórico de uma lata ou um sachê (informações obtidas a partir do fabricante). P.ex., 200 kcal/lata.
<ul style="list-style-type: none"> • Coloque uma determinada quantidade de dieta no liquidificador (p. ex., 1 lata) e adicione água suficiente até obter uma consistência pastosa da mistura, a tal ponto que ela possa ser facilmente introduzida e empurrada através do tubo de alimentação. O volume de água adicionada precisa ser contabilizado no plano geral de administração de líquidos.
<ul style="list-style-type: none"> • Meça o volume final da mistura e calcule a densidade energética da mistura final. P. ex., adicione 50 mL de água a 1 lata (200 kcal) até obter uma consistência adequada, para que a mistura seja introduzida e empurrada através do tubo de esofagostomia ou gastrostomia de 14 French. Se o volume total for de 220 mL e a densidade calórica de 200 kcal/220 mL, isso dará 0,9 kcal/mL.
<ul style="list-style-type: none"> • A partir do cálculo das necessidades energéticas em repouso (NER) e do plano de alimentação, calcule o volume que o paciente deverá receber por dia e a cada refeição. P. ex., a NER de um gato de 3,0 kg é igual a 160 kcal/dia durante a internação, o que equivale a 160/0,9 ≈ 180 mL/dia da pasta ou 45 mL em cada refeição se alimentado 4 vezes por dia.
<ul style="list-style-type: none"> • Após cada alimentação, o tubo deverá ser lavado com uma quantidade suficiente de água (alguns mLs) para evitar o entupimento ou obstrução.
<ul style="list-style-type: none"> • A mistura deve ser armazenada na geladeira por, no máximo, 24 horas. Agite e aqueça a temperatura corporal antes de administrar uma nova refeição.

Figura 3. Gato com tubo de esofagostomia no local.

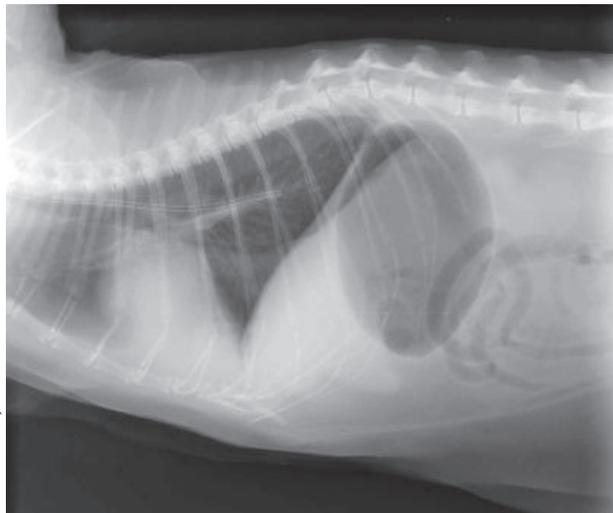


© Nutrition Support Service, LLC Davis



© Dr. Isabelle Goy-Thillot

Figura 4. Tubos nasoesofágicos permitem a administração de dietas líquidas especificamente formuladas para os casos de doença renal, mas em geral a curto prazo (dias).



© Dr. Isabelle Goy-Thillot

Figura 5. A colocação correta de um tubo nasoesofágico pode ser confirmada por meio de exame radiográfico.

Uso de quelantes de fosfato intestinal

A manutenção dos níveis de fosfato sérico dentro de uma faixa-alvo (disponível nas diretrizes da IRIS) é um dos objetivos do manejo da doença renal crônica. Se a restrição de fósforo na dieta por si só não for suficiente, é recomendável a adição de quelantes desse elemento, com a sua dose titulada até fazer efeito. Para a sua eficácia, esses quelantes devem ser administrados juntamente com os alimentos ou muito próximos das refeições. A administração desses quelantes pode diminuir a palatabilidade do alimento, mas esse problema é contornado com o uso dos tubos de alimentação. O cátion contido nesses agentes liga-se ao fosfato no lúmen intestinal, formando um complexo insolúvel e não absorvível, o qual é eliminado pelas fezes.

Embora existam vários quelantes de fosfato disponíveis (**Tabela 3**), há poucas publicações sobre a sua eficácia clínica ou segurança em gatos. Os agentes quelantes contendo alumínio (p. ex., hidróxido de alumínio) são de baixo custo, eficazes e parecem relativamente seguros em gatos, embora haja relatos de intoxicação por esse metal com a manifestação de sinais neurológicos em cães submetidos a altas doses. O hidróxido de alumínio líquido pode ser muito desagradável em termos de palatabilidade; entretanto, ele é aceito com mais facilidade quando manipulado sob a forma de pó por certas farmácias, permitindo a mistura ao alimento seco ou úmido.

Os agentes à base de cálcio (acetato de cálcio, carbonato de cálcio) também são utilizados, mas a sua capacidade ideal de quelação pode depender do pH. De modo geral, eles necessitam de doses mais altas para a sua eficácia, colocando alguns gatos sob o risco de desenvolver hipercalcemia, sobretudo se uma terapia concomitante com calcitriol estiver em vigor. Um quelante contendo carbonato de cálcio e quitosana²⁶ mostrou-se eficaz na redução do PTH e do fósforo sérico em gatos com massa renal

reduzida sob uma dieta de manutenção, embora esse benefício parecesse desaparecer após 9 meses (19).

Outras opções isentas (livres) tanto de alumínio como de cálcio incluem o cloridrato de sevelâmer e o carbonato de lantânio. Este último mostrou-se seguro e eficaz na redução da absorção de fósforo em gatos saudáveis alimentados com uma dieta de manutenção durante um período de duas semanas (20).

Tabela 3. Lista de agentes quelantes de fosfato intestinal e as doses típicas recomendadas. Para limitar os efeitos adversos potenciais de alguns desses agentes (p. ex., hipercalcemia, toxicidade do alumínio), pode-se administrar uma combinação de agentes a uma dose mais baixa. A dose deve ser dividida e administrada juntamente com as refeições, sendo titulada até fazer efeito.

Hidróxido de alumínio	60-90 mg/kg uma vez ao dia
Acetato de cálcio	60-90 mg/kg uma vez ao dia
Carbonato de cálcio	60-90 mg/kg uma vez ao dia
Carbonato de cálcio + quitosana	200 mg/kg duas vezes ao dia
Cloridrato de sevelâmer	50-160 mg/kg uma vez ao dia
Carbonato de lantânio	12,5-25 mg/kg uma vez ao dia
Carbonato de lantânio octaidratado	400 mg por gato uma ou duas vezes ao dia

²⁶N. de T.: Também conhecida como quitosano.

■ Monitoramento

Uma vez implantado o plano nutricional, deve-se reavaliar o paciente após 2-3 semanas e, em seguida, duas a quatro vezes ao ano (dependendo do estágio da doença) para reajustar a terapia clínica e nutricional, conforme a necessidade, e garantir a obediência do tutor ao tratamento. Deve-se registrar a quantidade de alimento realmente consumida, e não a que foi oferecida, bem como de qualquer petisco ou suplemento fornecido. As curvas de peso corporal e do escore de condição corporal são ferramentas simples e valiosas de acompanhamento que podem ajudar a determinar o momento certo para a implementação de novas estratégias nutricionais (p. ex., colocação de tubo de alimentação). O exame de sangue fornece informações quanto à adequabilidade do plano dietético (p. ex., níveis séricos de fosfato ou potássio, estado acidobásico, BUN, etc.).

■ Considerações finais

A nutrição adequada constitui a base do tratamento de doença renal crônica felina, pois ela retarda a evolução da doença e melhora a qualidade de vida dos pacientes. As modificações nutricionais devem ser instituídas nos primeiros estágios da doença e, subsequentemente, ajustadas às necessidades de cada paciente, com base no monitoramento estreito e rigoroso dos parâmetros físicos e laboratoriais.

Referências

1. Finch NC, Syme HM, Elliott J. Parathyroid hormone concentration in geriatric cats with various degrees of renal function. *J Am Vet Med Assoc* 2012;241:1326-1335.
2. Adams LG, Polzin DJ, Osborne CA, et al. Influence of dietary protein/calorie intake on renal morphology and function in cats with 5/6 nephrectomy. *Lab Invest* 1994;70:347-357.
3. Finco DR, Brown SA, Brown CA, et al. Protein and calorie effects on progression of induced chronic renal failure in cats. *Am J Vet Res* 1998;59:575-582.
4. King JN, Tasker S, Gunn-Moore DA, et al. Prognostic factors in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med* 2007;21:906-916.
5. Boyd LM, Langston C, Thompson K, et al. Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000-2002). *J Vet Intern Med* 2008;22:1111-1117.
6. Barber PJ, Rawlings JM, Markwell PJ, et al. Effect of dietary phosphate restriction on renal secondary hyperparathyroidism in the cat. *J Small Anim Pract* 1999;40:62-70.
7. Ross LA, Finco DR, Crowell WA. Effect of dietary phosphorus restriction on the kidneys of cats with reduced renal mass. *Am J Vet Res* 1982;43:1023-1026.
8. Keegan RF, Webb CB. Oxidative stress and neutrophil function in cats with chronic renal failure. *J Vet Intern Med* 2010;24:514-519.
9. Ross SJ, Osborne CA, Kirk CA, et al. Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2006;229:949-957.
10. Elliott DA. Nutritional considerations for the dialytic patient. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2011;41:239-250.
11. Kirk CA, Jewell DE, Lowry SR. Effects of sodium chloride on selected parameters in cats. *Vet Ther* 2006;7:333-346.
12. Buranakarl C, Mathur S, Brown SA. Effects of dietary sodium chloride intake on renal function and blood pressure in cats with normal and reduced renal function. *Am J Vet Res* 2004;65:620-627.
13. Dow SW, Fettman MJ, LeCouteur RA, et al. Potassium depletion in cats: renal and dietary influences. *J Am Vet Med Assoc* 1987;191:1569-1575.
14. Elliott J, Syme HM, Reubens E, et al. Assessment of acid-base status of cats with naturally occurring chronic renal failure. *J Small Anim Pract* 2003;44:65-70.
15. Elliott J, Rawlings JM, Markwell PJ, et al. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *J Small Anim Pract* 2000;41:235-242.
16. Quimby JM, Gustafson DL, Samber BJ, et al. Studies on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mirtazapine in healthy young cats. *J Vet Pharmacol Ther* 2011;34:388-396.
17. Quimby JM, Gustafson DL, Lunn KF. The pharmacokinetics of mirtazapine in cats with chronic kidney disease and in age-matched control cats. *J Vet Intern Med* 2011;25:985-989.
18. Larsen JA, Parks EM, Heinze CR, et al. Evaluation of recipes for home-prepared diets for dogs and cats with chronic kidney disease. *J Am Vet Med Assoc* 2012;240:532-538.
19. Brown SA, Rickertsen M, Sheldon S. Effects of an intestinal phosphorus binder on serum phosphorus and parathyroid hormone concentration in cats with reduced renal function. *Int J Appl Res Vet Med* 2008;6:155-160.
20. Schmidt BH, Dribusch U, Delport PC, et al. Tolerability and efficacy of the intestinal phosphate binder Lanthareno® in cats. *BMC Vet Res* 2012;8:14.

Implicações diagnósticas da proteinúria

■ **Astrid van Dongen**, DVM, Dipl. RNVA (Medicina Interna de Animais de Companhia)
Faculty of Veterinary Medicine (Faculdade de Medicina Veterinária), Utrecht University (Universidade de Utrecht), Holanda.

A proteinúria pode ser:

Funcional

Associada a:

- Hipertermia/febre
- Exercício extenuante²⁷

Proteinúria funcional

- O histórico e o exame físico, em geral, indicam esforço recente ou hipertermia
- Normalmente é leve e transitória

ou

Patológica

Pode ser:

- Pré-renal (aumento na quantidade de proteínas plasmáticas de baixo peso molecular, p. ex., hemoglobina, mioglobina, imunoglobulina de cadeia leve [proteína de "Bence Jones"])
- Renal (glomerular, tubular e/ou intersticial)
- Pós-renal (proteína com origem no trato urinário inferior)

Proteinúria patológica

- Em primeiro lugar, identifique a origem mais provável da proteinúria (ou seja, exclua as origens pós-renais e procure por indícios de origem pré-renal).
- Em segundo lugar, determine se a natureza é persistente (característica de proteinúria renal) e, em seguida, a magnitude dessa proteinúria, de preferência com o uso da relação de proteína:creatinina na urina.

Proteinúria pré-renal

- A urinalise não costuma ser priorizada em pacientes com suspeita de hemólise ou dano muscular significativo; nesses casos, a proteinúria é tipicamente um achado casual.
- Os distúrbios das proteínas plasmáticas com consequente alteração das globulinas são pouco frequentes e difíceis de identificar ao exame clínico. Os métodos de exame de rotina da urina com o uso de "tira reagente" são satisfatórios para detectar a maioria dos casos de proteinúria; no entanto, como esses métodos detectam predominantemente a albumina, algumas proteínas anormais (p. ex., proteínas de "Bence Jones" de plasmocitomas) passarão despercebidas. A eletroforese de proteínas (plasma e/ou urina) pode ser usada para detectar esses distúrbios das proteínas plasmáticas.

Proteinúria pós-renal

- O histórico pode indicar micção anormal (ou seja, polaciúria). Os sinais sistêmicos de doença são raros, mas sugerem o envolvimento do trato urinário superior ou genital se tais sinais estiverem presentes.
- O exame físico deve incluir a palpação abdominal com atenção especial à bexiga (avaliando o seu tamanho e conteúdo), bem como a inspeção da genitália e o exame do reto.
- O sedimento urinário costuma revelar a presença de eritrócitos e/ou células inflamatórias, juntamente com um grande número de células epiteliais. A cistocentese é o método de eleição para a obtenção de amostra de urina para o exame bacteriológico.

²⁷N. de T.: Atividade física intensa.

Proteinúria renal

As principais considerações para um paciente com proteinúria renal persistente estabelecida são:

- Identificar uma causa (tratável²⁸); p. ex., distúrbios infecciosos, endócrinos ou neoplásicos.
- Avaliar a presença de sequelas, especialmente azotemia, hipoalbuminemia e hipertensão.
- Ponderar a relação entre custos, riscos e benefícios de vários procedimentos diagnósticos.

Abordagem

- A identificação do paciente deve ser obtida, levando em consideração as predisposições raciais.
- O histórico pode ser indicativo de fatores predisponentes (p. ex., viagens para o exterior) e doenças subjacentes, além de ser útil para avaliar a duração e o grau da enfermidade.
- O exame físico deve incluir, no mínimo, a avaliação do trato geniturinário, bem como a medição da pressão arterial e, de preferência, o exame da retina.
- A urinálise seriada revela uma relação de proteína:creatinina urinária > 0,5; o exame bacteriológico costuma ser negativo; os exames de densidade urinária, sedimento e bioquímica variam, mas podem servir para avaliar o envolvimento dos túbulos renais, por exemplo.
- O hemograma completo fornece indícios sobre a possível causa, assim como as consequências.
- O perfil bioquímico geralmente inclui valores da função renal, níveis de eletrólitos e concentração de albumina, mas pode ser adaptado para se adequar ao histórico, bem como aos resultados do exame físico e da urinálise do paciente. Pode ser considerada a realização de outros testes, não só para detectar doenças infecciosas, distúrbios imunomediados ou mutações do DNA, mas também para avaliar transtornos de sangramento e risco de trombose; na verdade, esses testes podem ser essenciais em alguns casos.
- As técnicas de diagnóstico por imagem, como radiografia e ultrassonografia, podem fornecer informações sobre a estrutura dos rins e de outros órgãos abdominais (fígado, glândulas adrenais, trato gastrointestinal), além de detectar alterações cardíacas; entretanto, essas técnicas raramente servem como ferramentas isoladas para o diagnóstico de nefropatias perdedoras de proteínas.

Biopsia renal

- É essencial para o diagnóstico de uma possível glomerulopatia primária.
- Ajuda a decidir as opções terapêuticas.
- Talvez não seja fundamental para avaliar o prognóstico; p. ex., é improvável que um animal com doença renal crônica em estágio final ou terminal (estágio 4 da doença renal crônica, segundo o sistema proposto pela IRIS) se beneficie com a biopsia.
- Deve consistir em amostras do córtex renal, devidamente processadas para microscopia óptica, avaliação ultraestrutural e imunocoloração (existem kits disponíveis específicos para biopsia renal).
- Além de seu custo ser considerável, a técnica requer um pessoal experiente e qualificado para minimizar o risco ao paciente.
- Considere a realização de biopsia renal nos casos em que:
 - Não há indícios de doença renal em estágio final ou terminal.
 - A proteinúria renal permanece alta, apesar da terapia convencional.
 - A hipertensão arterial está controlada e a homeostasia se encontra em níveis adequados.
 - O custo e o tempo não são fatores limitantes. Em particular, o exame ultraestrutural sob microscopia eletrônica requer muito tempo. A biopsia pode indicar a necessidade de tratamento imunossupressor, o que costuma ser oneroso em termos de medicações e acompanhamentos.

Leitura adicional e websites úteis

- Lees GE, Brown SA, Elliott J, et al. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal). *J Vet Intern Med* 2005;19:377-385.
- Brown S, Atkins C, Bagley R, et al. ACVIM Consensus Statement on Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats. *J Vet Intern Med* 2007;21(3):542-558.
- Naby MB, Boggess MM, Kashtan CE, et al. Day-to-day variation of the urine protein:creatinine ratio in female dogs with stable glomerular proteinuria caused by X-linked hereditary nephropathy. *J Vet Intern Med* 2007;21:425-430.
- LeVine DN, Zhang DW, Harris T, et al. The use of pooled vs serial urine samples to measure urine protein:creatinine ratios. *Vet Clin Pathol* 2010;39:53-56.
- Lees GE, Cianciolo RE, Clubb FJ. Renal biopsy and pathologic evaluation of glomerular disease. *Topics in Comp Animal Med* 2011;26(3):143-153.
- Littman MP. Diagnosis of infectious diseases of the urinary tract. In Bartges J and Polzin DJ, eds: *Nephrology and Urology of Small Animals*. Ames, Blackwell Publishing Ltd, 2011;241-252.
- www.iris-kidney.com
- www.wsava.org/educational/renal-standardization-project
- <http://research.vet.upenn.edu/WSAVA-LabSearch>

²⁸N. de T.: Ou seja, que se possa tratar.

DOENÇA RENAL CRÔNICA EM CÃES E GATOS: DIAGRAMA PARA O CONTROLE DA DOENÇA

MENSURAR A DENSIDADE URINÁRIA

Valores de referência: 1,015 - 1,045 1,035 - 1,060

Densidade urinária diminuída

- Quando $\geq 66\%$ dos néfrons estão afunccionais.
- Em paciente desidratado = Suspeita de Doença Renal Crônica.

FAZER A TRIAGEM E O ESTADIAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Com base na nova classificação proposta pela IRIS (2015)

1 MEDIR OS NÍVEIS SANGÜÍNEOS DE CREATININA E DA DIMETILARGININA SIMÉTRICA (SDMA)

Na ausência de desidratação, um aumento persistente dos indicadores séricos – creatinina e dimetilarginina simétrica (SDMA) – indica uma diminuição da taxa de filtração glomerular. A SDMA é mais sensível por se alterar em um estágio mais precoce da doença. A SDMA não é influenciada pela perda de massa muscular. A avaliação e o acompanhamento destes parâmetros permitem determinar o estadiamento da Doença Renal Crônica.

Subestadiamento para ajustar o tratamento:

2 AVALIAR A PROTEINÚRIA

A proteinúria é associada à diminuição da expectativa de vida.

Relação de proteína: creatinina urinária (UP/UC)

Investigar doença concomitante (0.2-0.4) | **Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou sartanas** (0.4-0.7)

Proteinúria sem um aumento na creatinemia
Mediante a ocorrência de síndrome nefrótica (glomerulopatia) sem insuficiência renal associada, sugere-se uma dieta da linha RENAL.

3 MEDIR A PRESSÃO SANGÜÍNEA ARTERIAL

Risco de dano a órgão-alvo:

VERIFICAR O NÍVEL DE FOSFATEMIA

- O controle do fósforo sérico é o segredo para limitar a evolução da Doença Renal Crônica. Uma nutrição adaptada, garantindo teor reduzido de fósforo, contribui significativamente para o aumento da expectativa de vida.

Quelantes de fósforo

		ESTÁGIOS DA DOENÇA RENAL CRÔNICA SEGUNDO A IRIS			
		ESTÁGIO I	ESTÁGIO II	ESTÁGIO III	ESTÁGIO IV
CREATININA SANGÜÍNEA		< 1,6 mg/dL – < 140 µmol/L	1,6-2,8 mg/dL – 140-250 µmol/L	2,9-5 mg/dL – 251-440 µmol/L	≥ 5 mg/dL – ≥ 440 µmol/L
		< 1,4 mg/dL – < 125 µmol/L	1,4-2,0 mg/dL – 125-180 µmol/L	2,1-5 mg/dL – 181-440 µmol/L	≥ 5 mg/dL – ≥ 440 µmol/L
SDMA <small>Considere o quadro clínico associado com base apenas na creatinina</small>		>14 µg/dL	>14 µg/dL ≥ 25 µg/dL	Moderadamente aumentada ≥ 45 µg/dL	Moderadamente aumentada
MANEJO NUTRICIONAL	Alimento seco				
	Alimento úmido				
	Alimento seco				
	Alimento úmido				

ESCOLHA DO ALIMENTO, DEPENDENDO DAS PREFERÊNCIAS INDIVIDUAIS

Retardar a evolução da doença

Aliviar os sinais clínicos

Manter a condição corporal

VETERINARY focus

A PUBLICAÇÃO DA
ROYAL CANIN®
AGORA TAMBÉM ON-LINE
E EM PORTUGUÊS



Toda essa **facilidade** é pra
você continuar muito bem
informado sobre as novas
descobertas nos campos de
estudo direcionados aos
pequenos animais.



<http://vetfocus.royalcanin.com/pt>

**QUANDO O ASSUNTO
É NUTRIÇÃO,
CADA DETALHE CONTA**




ROYAL CANIN®
INCRÍVEL EM CADA DETALHE



royalcanin.com.br



0800 703 55 88



[/royalcanindobrasil](https://www.facebook.com/royalcanindobrasil)