

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
ESCOLA DE VETERINÁRIA  
Colegiado dos Cursos de Pós-Graduação

**CISTITE IDIOPÁTICA FELINA  
REVISÃO DE LITERATURA**

Sílvia Trindade Pereira

BELO HORIZONTE  
ESCOLA DE VETERINÁRIA – UFMG  
2011



Sílvia Trindade Pereira

**CISTITE IDIOPÁTICA FELINA  
REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada à UFMG como  
requisito parcial do Curso de Especialização  
em Residência em Medicina Veterinária  
Área: Clínica Médica de Pequenos Animais  
Orientador: Prof. Dr. Rubens Antonio Carneiro

Belo Horizonte  
UFMG – Escola de Veterinária  
2011



P436c Pereira, Sílvia Trindade, 1986-  
Cistite idiopática felina: revisão de literatura / Sílvia Trindade Pereira. – 2011.  
31 p. : il.  
Orientador: Rubens Antonio Carneiro  
Monografia apresentada à UFMG como requisito parcial do Curso de Especialização em  
Residência em Medicina Veterinária.  
Inclui bibliografia

1. Gato – Doenças. 2. Aparelho urinário – Doenças – Tratamento. 3. Urologia  
veterinária. I. Carneiro, Rubens Antonio. II. Universidade Federal de Minas  
Gerais. Escola de Veterinária. III. Título.

**CDD – 636.808 966**

Inserir Página Aprovação

“... aquela história sempre será um lembrete do grande poder que a medicina veterinária tem, quando está imbuída do idealismo da juventude. Aquele gatinho sempre me fará recordar que não há nada que a parceria entre um bom veterinário, um dono amoroso e um paciente esforçado não possa fazer.”

Patrícia Khully

## SUMÁRIO

RESUMO .....	07
ABSTRACT .....	08
1. INTRODUÇÃO .....	09
2. EPIDEMIOLOGIA .....	10
3. FISIOPATOGENIA .....	11
3.1. Fisiopatogenia da CIF .....	11
Paradigma do uropatógeno bacteriano .....	11
Paradigma do uropatógeno viral .....	11
Paradigma dos cristais de estruvita .....	11
Paradigma do divertículo vesicouracal .....	11
Paradigma da disfunção na barreira urotelial .....	12
Paradigma da inflamação neurogênica .....	12
Paradigma dos mastócitos (neuroimune) .....	13
Paradigma psiconeuroendócrino .....	13
3.2. Fisiopatogenia da obstrução uretral .....	14
4. DIAGNÓSTICO .....	14
4.1. Exames complementares .....	15
5. TRATAMENTO .....	17
5.1. Obstrução uretral .....	17
5.2. Manejo à longo prazo .....	21
5.2.1. Enriquecimento ambiental .....	21
5.2.2. Manejo nutricional .....	24
5.2.3. Tratamento medicamentoso .....	25
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	26
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	28

## RESUMO

Doença do trato urinário inferior dos felinos (DTUIF) inclui qualquer desordem da vesícula urinária ou uretra dos gatos, sendo hematúria, estrangúria, disúria, polaquiúria e periúria os sinais clínicos mais freqüentes. A maioria dos gatos com DTUIF apresenta cistite intersticial felina ou cistite idiopática felina (CIF), doença de causa desconhecida, sem cura conhecida, cuja terapia objetiva a redução da gravidade e recorrência dos sinais clínicos. A obstrução uretral é a consequência mais preocupante da DTUIF, pois, por impedir o fluxo urinário, pode levar à azotemia pós-renal e à falência renal aguda obstrutiva, com prejuízo imediato à saúde e risco à vida. Existem várias teorias quanto à patogenia da CIF, que parece ser multifatorial, tais como etiologia viral; defeitos na barreira urotelial; inflamação neurogênica e mecanismos psiconeuroendócrinos. O tratamento padrão atualmente recomendado para CIF inclui enriquecimento ambiental, redução do estresse, dieta úmida, e outras estratégias para aumentar a ingestão de água. Tratamentos adicionais, como analgésicos, podem auxiliar na redução dos sinais clínicos e dor durante os episódios agudos. Para gatos com episódios graves de DTUIF recorrente, a administração de glicosaminoglicanos e amitriptilina pode ser considerada, junto ao tratamento convencional. O objetivo deste trabalho é revisar os principais aspectos envolvidos na CIF, auxiliando os clínicos no manejo da enfermidade.

Palavras-chave: DTUIF, CIF, trato urinário, gato, obstrução.

## **ABSTRACT**

Feline Lower Urinary Tract disease (FLUTD) includes any disorder affecting the bladder or urethra of cats, with hematuria, stranguria, dysuria, pollakiuria and periuria being the most common clinical signs. Most cats with FLUTD have Feline Idiopathic Cystitis (FIC), a disease of unknown cause and cure, which treatment attempts to reduce the intensity and recurrence of clinical signs. Urethral obstruction is the most concerning consequence of FLUTD, as the blockage of the urinary flux can lead to post renal azotemia and obstructive acute renal failure, with immediate prejudice to health and risk of death. There are many theories about FIC's pathogeny, which seems to be multifactorial, such as viral etiology, urothelial barrier defects, neurogenic inflammation, and psychoneuroendocrine mechanisms. Current treatment protocols to FIC include environmental enrichment, stress reduction, moist diet, and use of different strategies to increase water intake. Further treatments, as analgesics, can assist the reduction of clinical signs and acute episodes of pain. When treating cats with recurrent severe episodes of FLUTD, the use of glycosaminoglycans and Amitriptyline can be considered, paired with the conventional treatment. The objective of this paper is to review the main aspects of FIC, supporting clinics in the management of the disease.

Keywords: FLUTD, FIC, urinary tract, cat, obstruction.

## 1. INTRODUÇÃO

A doença do trato urinário inferior dos felinos (DTUIF) inclui qualquer desordem da vesícula urinária ou uretra dos gatos, sendo hematuria, estrangúria, disúria, polaquiúria e periúria os sinais clínicos mais frequentes (FORRESTER & ROUDEBUSH, 2007). Estes representam uma resposta inespecífica de injúria das vias urinárias (RECHE & HAGIWARA, 2004), podendo estar associados a uma grande variedade de fatores etiológicos. A maioria dos gatos com DTUIF apresenta cistite intersticial ou cistite idiopática, mas outras possíveis causas incluem urolitíase, infecção bacteriana, malformações anatômicas, neoplasias, desordens de comportamento e distúrbios neurológicos (HOSTUTLER ET AL, 2005).

A DTUIF pode ser classificada como obstrutiva ou não-obstrutiva (HOSTUTLER ET AL, 2005). A obstrução uretral é a consequência mais preocupante da DTUIF, pois, por impedimento do fluxo urinário, pode levar à azotemia pós-renal e consequentemente à falência renal aguda obstrutiva, com prejuízo imediato à saúde e risco à vida (LIMA ET AL 2008; GIOVANINI & PIAI, 2010). Nos seis meses subsequentes à resolução do primeiro episódio, observa-se recidiva da obstrução uretral em 35 a 50% dos doentes (RECHE JR & HAGIWARA, 2004; LIMA ET AL 2008; GIOVANINI & PIAI, 2010). GERBER, 2003, observou que obstrução recorrente foi um motivo comum para a eutanásia. A causa mais comum de obstrução uretral nos gatos machos foi presença de tampões uretrais, nos pacientes em que se definiu diagnóstico específico (KRUGER ET AL, 1991; HOSTUTLER ET AL, 2005), e doença idiopática em um relato mais recente (GERBER, 2003). Outras causas potenciais incluem urolitíase com ou sem infecção bacteriana, espasmo uretral, e, raramente, estenose ou neoplasia. Gatos machos apresentam maior predisposição à obstrução em relação às fêmeas, devido à sua uretra peniana extremamente estreita (HOSTUTLER ET AL, 2005).

A cistite idiopática felina é caracterizada pela recorrência de sinais clínicos envolvendo o trato urinário inferior (hematuria, polaquiúria, estrangúria e periúria), que frequentemente resolvem-se espontaneamente em quatro a sete

dias. Relata-se que aproximadamente metade dos gatos apresentados com periúria como única queixa dos proprietários são diagnosticados com cistite intersticial felina à uroendoscopia, apesar de muitos médicos veterinários suspeitarem primariamente do envolvimento de distúrbios comportamentais (HOSTUTLER ET AL, 2005). Micção inapropriada é uma causa comum de abandono de gatos em abrigos (PATRONEK ET AL, 1996; BUFFINGTON ET AL, 2006a). A cistite idiopática tem sido associada a diversas nomenclaturas, como síndrome urológica felina (SUF), DTUIF idiopática, e cistite intersticial. Neste trabalho, será utilizada a nomenclatura cistite idiopática felina (CIF). Apesar de o conhecimento sobre a patogênese da CIF ter aumentado muito na última década, sua causa subjacente persiste desconhecida (DOWERS, 2009).

Nos últimos anos, observa-se uma possível semelhança entre a CIF e a cistite intersticial que acomete a espécie humana (CLASPER, 1990; BUFFINGTON ET AL, 1996a; RECHE J & HAGIWARA, 2004). Em humanos, a cistite intersticial é definida como uma desordem inflamatória, não-maligna da bexiga, de causa desconhecida, e caracterizada por dor abdominal, disúria, piúria, hematuria, proteinúria, lesões cistoscópicas distintas, denominadas glomerulações, e baixa concentração de glicosaminoglicanos (GAGs) na urina (ELBADAWI, 1997; WALLIUS & TIDHOLM, 2009). Assim como na doença urinária felina, na grande maioria dos pacientes humanos, a etiologia da inflamação das vias urinárias é desconhecida (RATNER, 2001; RECHE J & HAGIWARA, 2004). A extensão na qual essas duas condições compartilham os mecanismos etiopatogênicos ainda não foi precisamente definida; entretanto, a diversidade em seus comportamentos biológicos e respostas às intervenções terapêuticas, e suas associações com condições de comorbidade, sugerem que estas desordens podem representar síndromes resultantes de uma variedade de mecanismos subjacentes separados, mas potencialmente inter-relacionados, ao invés de uma doença com uma patogênese única e uniforme (ELBADAWI, 1997; OSBORNE ET AL, 1999; KRUGER, 1991). São reconhecidas duas formas de cistite intersticial em seres humanos, a forma não-ulcerativa, mais comum, e a ulcerativa, mais rara (WESTROPP & BUFFINGTON, 2004). A maioria dos gatos com CIF apresentam sinais comparáveis à

forma não-ulcerativa, apesar de as “úlceras de *Hunner*”, vistas em alguns humanos com cistite intersticial, terem sido descritas em um gato (CLASPER, 1990; WESTROPP & BUFFINGTON, 2004).

O objetivo deste trabalho é revisar os principais aspectos envolvidos na CIF, auxiliando os clínicos no manejo da enfermidade.

## 2. EPIDEMIOLOGIA

Acredita-se que a CIF afete anualmente 250 a 500 mil gatos nos Estados Unidos (KRUGER ET AL, 2008). Gatos com CIF tipicamente apresentam-se entre quatro e sete anos de idade (LEKCHAROENSUK ET AL, 2001; DOWERS, 2009). Não existe predisposição por sexo. Machos castrados apresentam riscos maiores de desenvolver CIF, enquanto fêmeas inteiras têm riscos menores (LEKCHAROENSUK ET AL, 2001; DOWERS, 2009).

DTUIF foi relatada em 4,6% dos gatos avaliados em clínicas particulares nos Estados Unidos, e em 7 a 8% dos felinos atendidos em hospitais-escola (LEKCHAROENSUK ET AL, 2001; GERBER ET AL, 2005; FORRESTER & ROUDEBUSH, 2007). A ocorrência é maior em gatos com um a dez anos de idade (FORRESTER & ROUDEBUSH, 2007).

Condições como idade, sexo e estado reprodutivo podem influenciar a incidência da DTUIF nos felinos domésticos. O surgimento da DTUIF parece ser raro em gatos com menos de doze meses de idade, atingindo um pico de incidência entre doze e 48 meses (WILLEBERG & PRIESTER, 1976; WALKER ET AL, 1977; RECHE J & BUFFINGTON, 1998b). Os sintomas no macho podem ser mais dramáticos, uma vez que a obstrução uretral ocorre quase que exclusivamente nesses animais; entretanto, as fêmeas parecem ser igualmente acometidas (RECHE J & BUFFINGTON, 1998b). A castração, tanto de machos quanto de fêmeas, pode levar à obesidade e à conseqüente redução da atividade física, o que parece predispor à DTUIF (WILLEBERG & PRIESTER, 1976; RECHE J & BUFFINGTON, 1998b).

A causa mais comum de DTUIF em gatos com menos de dez anos de idade é CIF (55 – 64%); outras causas incluem urolitíase (15-21%); tampões uretrais (10-21%); defeitos anatômicos (10%); desordens comportamentais (9%); neoplasias (1-2%) e infecção bacteriana do trato urinário (1-8%) (KRUGER ET AL, 1991; OSBORNE ET AL, 1991; BUFFINGTON ET AL, 1997; LEKCHAROENSUK ET AL, 2001; GERBER, 2005; MCMAHON ET AL, 2006 ET AL, 2005; FORRESTER & ROUDEBUSH, 2007).

GERBER ET AL, 2005, em estudo com 67 felinos machos e dez fêmeas, observaram a ocorrência de urólitos em dezessete dos 77 pacientes (22%), de tampões uretrais em oito gatos (10%) e de infecção urinária em seis deles (8%). Em 44 gatos (57%), não foram encontradas causas específicas para a doença, classificando-se então estes pacientes como apresentando DTUIF idiopática. Em dois gatos (3%) não foi possível estabelecer diagnóstico definitivo. Ao exame físico inicial, 45 (58%) dos gatos apresentavam obstrução uretral, sendo dor menos comum naqueles com urólitos, e a hematúria foi vista com maior frequência na infecção do trato urinário.

Infecção bacteriana do trato urinário é mais comum em gatos mais velhos (aproximadamente 50% dos gatos com mais de 10 anos apresentavam infecção bacteriana, em um estudo) e naqueles com insuficiência renal crônica (10 a 50% apresentam infecção) ou submetidos a procedimentos relacionados ao trato urinário (cateterização uretral, uretostomia perineal) (OSBORNE ET AL, 1991; OSBORNE ET AL, 1996a; MCMAHON ET AL, 2006; FORRESTER & ROUDEBUSH, 2007).

A obstrução uretral ocorre em 10% das urgências veterinárias em gatos (WESTROPP ET AL, 2005; PINHEIRO, 2009). A taxa de morbidade (frequência na qual a doença é diagnosticada) em hospitais-escola nos Estados Unidos foi de 1,5% entre 1980 e 1999 (LEKCHAROENSUK ET AL, 2001; LEKCHAROENSUK ET AL, 2002; GERBER ET AL, 2008). Dentre os gatos com DTUIF, relata-se frequência de obstrução uretral entre 18% e 58% (KRUGER ET AL, 1991; LEKCHAROENSUK ET AL, 2001; LEKCHAROENSUK ET AL, 2002; GERBER

ET AL, 2005; GERBER ET AL, 2008). Em um estudo com 45 gatos obstruídos, 24 (53%) apresentavam doença idiopática, treze (29%) urolitíase, e oito (18%) tampões uretrais (GERBER ET AL, 2008).

### 3. FISIOPATOGENIA

#### 3.1. Fisiopatogenia da CIF

Em 1925 foi feito o primeiro relato de DTUIF, quando a enfermidade foi associada à cristalúria, e desde então, diversos pesquisadores têm tentado estabelecer a etiopatogenia desta enfermidade (LIMA ET AL, 2008).

**Paradigma do uropatógeno bacteriano** - Nos anos de 1960 e 1970, a teoria prevalecente da causa da DTUIF era infecção do trato urinário, devido à extrapolação de estudos sobre distúrbios urinários em cães, interpretações errôneas de uroanálises, e à melhora no quadro clínico após instituição da antibióticoterapia, que se devia à característica auto-limitante da CIF (KRUGER ET AL, 2008).

**Paradigma do uropatógeno viral** - No final dos anos 1960 e início da década de 1970, a hipótese divulgada era de que agentes virais estivessem envolvidos na patogenia da CIF, devido ao isolamento de herpesvírus, retrovírus e calicivírus da urina e outros tecidos obtidos de gatos com DTUIF (FABRICANT ET AL, 1971; SHROYER & SHALABY, 1978; KRUGER ET AL, 2008). Em 1969, pesquisadores produziram obstrução uretral em gatos machos através da inoculação de um centrifugado de urina estéril, obtido de gatos com obstrução uretral de ocorrência natural, na bexiga de gatos saudáveis (RICH, 1969; KRUGER ET AL, 2008). Em outro estudo, 80% dos gatos desenvolveram obstrução uretral após exposição ao calicivírus felino via aerossol ou por contato direto (RICH, 1969; KRUGER ET AL, 2008). Entretanto, outros investigadores não foram capazes de obter evidências reproduzíveis de que calicivírus estavam associados à DTUIF (SHROYER & SHALABY, 1978; KRUGER & OSBORNE, 1990; KRUGER ET AL, 1991; KRUGER ET AL, 2008). Esta inabilidade em detectar o calicivírus felino pode ter se devido à seleção inadequada de casos, à natureza virucida

inata da urina felina, e ao uso de métodos pouco sensíveis, ou inapropriados, de detecção dos vírus (KRUGER & OSBORNE, 1990; SCANSEN ET AL, 2004; SCANSEN ET AL, 2005; KRUGER ET AL, 2008). O ponto chave é que a ausência de evidência não pode ser sempre interpretada como evidência de ausência (KRUGER ET AL, 2008). Recentemente, dois novos calicivírus felinos foram identificados em dois de quarenta gatos com CIF, mas o significado da descoberta ainda não é conhecido (RICE ET AL, 2002; DOWERS, 2009).

**Paradigma dos cristais de estruvita** - No início dos anos 1970, avaliou-se o papel dos cristais de estruvita na CIF. Acreditava-se que o consumo de dietas secas com magnésio em excesso fosse uma importante causa primária de DTUIF (OSBORNE ET AL, 1999; KRUGER ET AL, 2008). Nos anos 1980, os estudos nutricionais direcionaram a atenção, antes focada nos níveis de magnésio, para a alcalinidade do pH urinário, como principal fator envolvido na cristalúria de estruvita. A indústria de alimentos para felinos respondeu desenvolvendo dietas acidificantes da urina, modificadas para prevenir e dissolver cristais de estruvita (KRUGER ET AL, 2008). Como resultado destas mudanças dietéticas, na metade dos anos 1980, a prevalência de urólitos e tampões uretrais de estruvita começou a diminuir, assim como se reduziu o número de uretostomias perineais realizadas para minimizar obstruções uretrais recorrentes (LEKCHAROENSUK ET AL, 2002; KRUGER ET AL, 2008). Entretanto, a redução na urolitíase por estruvita foi associada a um concomitante aumento na urolitíase por oxalato de cálcio, enquanto, inexplicavelmente, a estruvita permaneceu sendo o principal componente dos tampões uretrais (KRUGER ET AL, 2008).

**Paradigma do divertículo vesicouracal** - Ao final dos anos 1970, início dos anos 1980, discutiu-se o papel etiopatogênico dos divertículos vesicouracais na CIF (KRUGER ET AL, 2008). O divertículo vesicouracal é uma anomalia congênita comum da vesícula urinária, que ocorre quando uma porção do úraco (conduto que permite a passagem da urina da bexiga para a placenta, durante o desenvolvimento fetal), localizada no vértice da bexiga, não se fecha completamente (KRUGER ET AL, 2008). Divertículos microscópicos congênitos são canais remanescentes do úraco,

alinhados ao urotélio, que podem persistir ao nível de submucosa para serosa (OSBORNE ET AL, 1987; KRUGER ET AL, 2008). Em um estudo com 80 bexigas urinárias de gatos, divertículos uracais microscópicos foram encontrados em mais de 40% do total (KRUGER ET AL, 2008). Divertículo macroscópico adquirido pode se desenvolver no vértice vesical de gatos com divertículo microscópico remanescente, como seqüela de DTUIF concorrente. O divertículo adquirido na idade adulta normalmente se resolve espontaneamente em duas a três semanas após o final dos sinais clínicos de DTUIF (OSBORNE ET AL, 1989; KRUGER ET AL, 2008), concluindo-se, portanto, que o divertículo vesicouracal associado à DTUIF é resultado, e não causa, da CIF (KRUGER ET AL, 2008).

#### **Paradigma da disfunção na barreira urotelial**

- Nas últimas duas décadas, a disfunção da barreira urotelial tem sido um paradigma muito difundido como causa da cistite intersticial humana (ELBADAWI, 1997; HURST ET AL, 2007; PARSONS, 2007; KRUGER ET AL, 2008). O urotélio vesical é um importante mecanismo de defesa, que previne a penetração de uropatógenos em estruturas mais profundas da bexiga. Além disso, controla a passagem de água, íons, macromoléculas e outros solutos, através da superfície, até tecidos mais profundos (APODACA, 2004; HURST ET AL, 2007; KRUGER ET AL, 2008). A correta função da barreira urotelial depende de: 1) junções especializadas, de alta resistência, entre membranas apicais de células adjacentes; 2) composição ímpar de lipídeos e proteínas da membrana celular urotelial; 3) camada de glicosaminoglicanos (GAG) localizada na superfície luminal das células uroteliais (LEWIS, 2000; APODACA, 2004; KRUGER ET AL, 2008). Portanto, qualquer processo que: 1) cause danos diretos ao urotélio; 2) altere as características estruturais ou funcionais dos GAGs uroteliais ou das junções apicais; e/ou 3) desorganize os mecanismos de transporte ativo; pode resultar em perda da função da barreira urotelial (LEWIS, 2000; LAVELLE ET AL, 2002; BIRDER, 2005; KRUGER ET AL, 2008).

Supõe-se que defeitos quantitativos ou qualitativos na camada de GAGs da barreira urotelial possam ser causa da cistite intersticial humana e da CIF, devido ao conseqüente aumento na permeabilidade urotelial (BUFFINGTON ET AL, 1996a; WESTROPP

ET AL, 2005; PARSONS, 2007; KRUGER ET AL, 2008). A exposição crônica dos tecidos da bexiga aos constituintes da urina poderia resultar em estimulação de nervos sensoriais aferentes, ativação de mastócitos, e/ou indução de respostas inflamatórias imuno-mediadas ou neurogênicas (ELBADAWI, 1997; KRUGER ET AL, 2008). Gatos com CIF, quando comparados aos gatos normais, parecem apresentar permeabilidade vesical aumentada a salicatos, uréia e fluoresceína, expressão de GAGs na superfície reduzida, e excreção total de GAGs na urina também reduzida (GAO ET AL, 1994; BUFFINGTON ET AL, 1996b; LAVELLE ET AL, 2000; WESTROPP ET AL, 2006; PARSONS, 2007; KRUGER ET AL, 2008). É necessária maior caracterização das alterações na camada urotelial de GAGs em gatos com e sem CIF, para que se determine se estas anormalidades são uma causa específica da doença idiopática ou um efeito não-específico, ocorrendo secundariamente a outros mecanismos etiológicos (KRUGER ET AL, 2008).

As respostas primárias do urotélio às injúrias, em animais saudáveis, são descamação (esfoliação de células viáveis), necrose, e/ou apoptose (LAVELLE ET AL, 2002; KRUGER ET AL, 2008). Em animais saudáveis, a rápida reposição das células superficiais injuriadas ou esfoliadas e a restauração da integridade das junções das células superficiais previnem que o “déficit” de função da barreira ocorra por tempo prolongado (VERANIC & JEZERNIK, 2001; KRUGER ET AL, 2008). Entretanto, injúria frente a qualquer processo que altere a proliferação e diferenciação uroteliais normais poderia afetar profundamente a função da barreira urotelial. Ulcerações e adelgaçamento do urotélio da bexiga foram encontrados em humanos com cistite intersticial e gatos com CIF, corroborando a hipótese de que deficiências na proliferação ou diferenciação do urotélio vesical podem estar envolvidas na patogênese da doença idiopática (KRUGER ET AL, 2008).

#### **Paradigma da inflamação neurogênica**

- Inflamação neurogênica é um processo iniciado pela excitação de pequenas fibras sensoriais de neurônios aferentes, as fibras-C, e mediado por neuropeptídeos (ex: substância P, neurocinina, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina) liberados pelos nervos estimulados (ELBADAWI, 1997; JASMIN & JANNI, 2003;

KRUGER ET AL, 2008). Defeitos estruturais ou funcionais na barreira urotelial podem permitir que íons de hidrogênio, cálcio e potássio, ou outros constituintes da urina, entrem em contato com os neurônios sensoriais aferentes, que inervam o urotélio (ELBADAWI, 1997; BIRDER, 2005; SANT ET AL, 2007; KRUGER ET AL, 2008). A interação dos neuropeptídeos com os receptores no tecido resulta em vasodilatação, aumento na permeabilidade vascular, aumento na permeabilidade epitelial, aumento na migração leucocitária, e ativação de mastócitos (FOREMAN, 1987; CHURCH ET AL, 1989; KRUGER ET AL, 2008). Aparentemente, a combinação dos efeitos de neuropeptídeos e mediadores de mastócitos podem induzir uma grande variedade de efeitos biológicos, culminando em dor, inflamação, injúria tecidual e fibrose (ELBADAWI, 1997; KRUGER ET AL, 2008). Estudos em humanos com cistite intersticial e felinos com CIF demonstram aumento na quantidade de fibras nervosas contendo substância-P na mucosa vesical, sustentando a hipótese do envolvimento da inflamação neurogênica na doença idiopática. A atual questão é determinar se este fenômeno está envolvido no processo como causa ou como consequência (KRUGER ET AL, 2008).

**Paradigma dos mastócitos (neuroimune)** - Observou-se presença de maior quantidade de mastócitos na mucosa vesical de alguns gatos com CIF (KRUGER ET AL, 2008) e de humanos com cistite intersticial (THEOHARIDES, 1995; HOFMEISTER ET AL, 1997; SANT & THEOHARIDES, 2001; MAYER, 2007; KRUGER ET AL, 2008). A liberação de substâncias pelos mastócitos pode ser estimulada por anafilotoxinas, antígenos, bradicinina, citocinas/linfocinas, hormônios, IgE, neurotransmissores, neuropeptídeos, toxinas bacterianas, vírus, drogas e estresse (SANT & THEOHARIDES, 1994; THEOHARIDES ET AL, 2001; KRUGER ET AL, 2008). Além disso, a liberação de citocinas pelo urotélio lesado ou disfuncional é uma potente ativadora de mastócitos (THEOHARIDES ET AL, 2001; KRUGER ET AL, 2008). Os produtos de mastócitos ativados podem ser responsáveis pela inflamação, dor, vasodilatação, fibrose e contração de músculo liso associados à cistite intersticial humana e à CIF (SANT & THEOHARIDES, 1994; ELBADAWI, 1997; THEOHARIDES ET AL, 2001; SANT ET AL, 2007; KRUGER ET AL,

2008). Apesar destas observações, não se conhece o exato papel dos mastócitos na cistite intersticial e na CIF, e sabe-se que a quantidade dos mesmos pode estar elevada na bexiga de pacientes com outras alterações, que não doença idiopática, como infecção bacteriana do trato urinário, neoplasia, obstrução do fluxo urinário e urolitíase (CHRISTMAS & RODE, 1991; SANT & THEOHARIDES, 1994; THEOHARIDES ET AL, 1995; HOFMEISTER ET AL, 1997; KRUGER ET AL, 2008).

**Paradigma psiconeuroendócrino** - Um dos maiores paradigmas difundidos ao longo da década passada implica na disfunção psiconeuroendócrina como fator envolvido na causa da CIF (WESTROPP ET AL, 2005; KRUGER ET AL, 2008). Observações clínicas sugerem que o estresse crônico, induzido por condições ambientais, psicológicas, fisiológicas, ou patológicas comórbidas, podem ter papel na precipitação ou exacerbação dos sinais associados à forma crônica da cistite intersticial (JONES & SANSON, 1997; BUFFINGTON, 2002; CAMERON ET AL, 2004; KRUGER ET AL, 2008). Estresse pode ser definido como qualquer distúrbio de força física, química ou emocional que prejudique ou ameace a homeostasia, e as respostas adaptativas associadas, que tentam restaurar a homeostase (STERNBERG ET AL, 1992; KRUGER ET AL, 2008). Fatores estressantes, como terremotos, mudanças no clima, mudanças de casa, grandes festividades, e modificações na dieta têm sido associados a episódios recorrentes de DTUIF (JONES ET AL, 1997; KRUGER ET AL, 2008). Outras circunstâncias potencialmente estressantes para os felinos, como viver em abrigos com vários gatos, ou conflitos inter-espécie também têm sido associados com maior risco de desenvolver DTUIF (BUFFINGTON, 2002; CAMERON ET AL, 2004; KRUGER ET AL, 2008). A teoria é de que o estresse agudo ou crônico, de qualquer fonte, pode aumentar a atividade da enzima hidroxilase tirosina, que é limitante na catalização da biossíntese de norepinefrina no lócus coeruleus. Isto ocasiona aumento no fluxo simpático autonômico (BRENMER ET AL, 1996; KRUGER ET AL, 2008). A ativação do lócus coeruleus/sistema noradrenérgico é uma importante resposta fisiológica ao estresse, mas ainda não foi possível definir se esta resposta é causa ou consequência das anormalidades vesicais observadas em gatos com CIF (RECHE J & BUFFINGTON, 1998; BUFFINGTON &

PACAK, 2001; KRUGER ET AL, 2008). Em adição ao sistema lócus coeruleus/noradrenérgico, a exposição ao estresse ativa simultaneamente o sistema hipotalâmico-pituitária-adrenal (HPA) (KVETNANSKÝ ET AL, 1995; BUFFINGTON, 2004; KRUGER ET AL, 2008). A liberação de glicocorticóides induzida pelo estresse parece restringir a síntese, liberação, recaptação e metabolismo de catecolaminas no lócus coeruleus/noradrenérgico (KVETNANSKÝ ET AL, 1993; KVETNANSKÝ ET AL, 1995; FUKUHARA ET AL, 1996; KRUGER ET AL, 2008). Em um grande estudo, observaram-se concentrações de cortisol plasmático em resposta ao ACTH exógeno significativamente reduzidas, e ainda observou-se redução no tamanho das glândulas adrenais de gatos com CIF, comparado ao de gatos normais. Estes achados relacionam-se à exposição crônica dos animais a fatores estressantes. (WESTROPP ET AL, 2003; KRUGER ET AL, 2008). Os mecanismos específicos através dos quais as desordens psiconeuroendócrinas podem precipitar os sinais clínicos de DTUIF ainda não são conhecidos. Mecanismos propostos incluem desbalanço de neurônios do sistema autônomo que controlam a contração da bexiga e efeitos diretos do estresse sobre o urotélio (BUFFINGTON, 2004; WESTROPP ET AL, 2006; KRUGER ET AL, 2008).

### 3.2. Fisipatogenia da obstrução uretral

A obstrução uretral pode ser secundária à presença física de algum material ocluindo o lúmen, como um cálculo ou tampão (ou, menos comumente, estenose ou neoplasia). Entretanto, evidências sugerem que as obstruções mecânicas secundárias a espasmo uretral e edema (CIF) podem exercer um importante papel na etiologia das obstruções. Dor pode contribuir para a intensificação da disfunção do músculo liso uretral e para inflamação uretral (COOPER, 2008; GOY-THOLLOT, 2009).

A completa obstrução da uretra leva ao acúmulo de urina e aumento na pressão na uretra e bexiga, resultando em necrose por pressão e injúria à mucosa, quando o tecido não for mais capaz de se distender. A pressão na bexiga é então transmitida aos ureteres e rins ao longo de todo o néfron, até a cápsula de Bowman. À medida que a pressão sobre a cápsula de Bowman começa a exceder a pressão de

filtração glomerular, a taxa de filtração é reduzida a zero. Em 24 a 48 horas de obstrução, cessa a habilidade excretória dos rins. Uréia, creatinina, fósforo, íons de hidrogênio e outros solutos osmoticamente ativos começam a acumular na circulação, devido à deficiência na função renal. Esta azotemia pode causar depressão, náuseas, vômitos e anorexia. A desidratação ocorre devido a pouca ingestão de água por via oral e contínua perda de fluidos por rotas extra-renais, como o vômito (COOPER, 2008; GOY-THOLLOT, 2009).

A hipercalemia é causada por vários mecanismos: perda celular de potássio em trocas com íons hidrogênio, retenção de potássio devido à taxa de filtração glomerular reduzida, e reabsorção de potássio pela mucosa vesical danificada. A hipercalemia grave é considerada o aspecto que causa maior ameaça à vida do animal, devido aos seus efeitos sobre o sistema cardiovascular. A elevação dos níveis séricos de potássio afeta a condução elétrica pelo coração ao aumentar o potencial de repouso das membranas dos miócitos. Se a hipercalemia for muito alta, a atividade elétrica cardíaca pode ser interrompida, resultando em assístole (COOPER, 2008; GOY-THOLLOT, 2009).

A acidose metabólica grave pode levar à desnaturação de proteínas, disfunção enzimática e hipossensibilidade a catecolaminas, contribuindo para a instabilidade cardiovascular e eventual colapso (COOPER, 2008; GOY-THOLLOT, 2009).

## 4. DIAGNÓSTICO

Não há sinais clínicos patognomônicos de uma das causas de DTUIF em particular, portanto, a definição de um diagnóstico envolve a combinação dos achados de anamnese e exame físico, com exames complementares (HOSTUTLER ET AL, 2005).

Os principais sinais clínicos são periúria, hematória, polaquiúria, estrangúria, ou inabilidade em urinar, que podem se resolver em cinco a sete dias, na ausência de tratamento, em até 92% dos gatos com CIF aguda não obstrutiva (KRUGER & OSBORNE, 1995; OSBORNE ET AL, 1996b; KRUGER ET AL, 2003; KRUGER ET AL, 2008). Outras doenças,

como infecção bacteriana do trato urinário ou urolitíases, frequentemente resultam em sinais clínicos que permanecem por maior tempo e podem ser progressivos em gravidade, caso a terapia adequada não seja instituída (HOSTUTLER ET AL, 2005). Relata-se recorrência dos sinais em 39% a 65% dos gatos com CIF aguda, em um a dois anos após o episódio inicial (MARKWELL ET AL, 1999; KRUGER ET AL, 2003; GUNN-MOORE & SHENOY, 2004; KRUGER ET AL, 2008).

Inicialmente, gatos afetados encontram-se normais e ativos, a não ser que apresentem obstrução uretral ou dor intensa. O exame vesical naqueles com histórico de estrangúria, que estejam apáticos ou prostrados, ou que apresentem outros sinais sistêmicos, como vômito e anorexia, é extremamente importante. Nos casos de obstrução uretral, a bexiga estará repleta, túrgida, e não será obtida urina à massagem vesical. Em contraste, a bexiga dos gatos que apresentam a forma não-obstrutiva da doença normalmente está pequena, e às vezes mesmo mínima palpação pode resultar em micção, devido à parede vesical irritada e inflamada. Frequentemente, não se observa qualquer sinal relevante, relacionado ao sistema urinário, ao longo do exame físico (DOWERS, 2009).

O esforço e a incapacidade para urinar, micção em locais inadequados, a vocalização durante a micção, o lambar da genitália, o pênis congestionado e fora do prepúcio, o abdômen dolorido e a ansiedade, são alguns dos sinais que indicam obstrução do animal nas primeiras seis a 24 horas. Se o animal não for tratado, depois de 34 a 48 horas começam a aparecer os sinais de azotemia pós-renal, como a anorexia, vômitos, desidratação, fraqueza, depressão, hipotermia ou até colapso, estupor e acidose com hiperventilação ou bradicardia (GRAUER, 2003; PINHEIRO, 2009). A presença de bradicardia frente ao colapso vascular deve sempre aumentar a suspeita de hipercalemia, visto que a resposta fisiológica normal ao choque deveria ser taquicardia (apesar de gatos com sepse e insuficiência cardíaca congestiva grave também poderem apresentar-se bradicárdicos). De fato, a combinação de bradicardia e hipotermia mostrou-se fator preditivo de potássio sérico  $> 8$  mEq/L em 98% dos casos (COOPER, 2008; GOY-THOLLOT, 2009).

A palpação abdominal sempre deve ser realizada antes e após o esvaziamento vesical, pois a bexiga cheia poderá ocultar massas vesicais ou urólitos (GRAUER, 2003; PINHEIRO, 2009).

Visto que DTUIF envolve várias de doenças e que CIF é um diagnóstico de exclusão, cada paciente apresentando sinais clínicos de DTUIF deve ser abordado similarmente. Na avaliação deve-se incluir uroanálise, urocultura, hemograma, perfil bioquímico e radiografias. Ultrassonografia, urocistografia de duplo contraste e cistoscopia são incluídos conforme a necessidade. Adicionalmente, em raros casos de hematuria, avaliam-se os fatores de coagulação (DOWERS, 2009).

#### 4.1. Exames complementares

Os exames a serem realizados em um gato jovem, apresentando o primeiro episódio de DTUIF, persistem alvo de debates. Os testes básicos estão listados abaixo, e o clínico deve decidir, com base no histórico e sinais clínicos apresentados pelo gato, quais os exames trarão mais benefícios a cada paciente (WESTROPP ET AL, 2005).

A **uroanálise** com avaliação de sedimentos deve ser realizada caso haja recorrência de sinais clínicos, evidência de insuficiência renal crônica subjacente, cateterização uretral prévia ou presença de uretostomia perineal. É preciso estar atento, pois frequentemente as fitas de urina detectam leucócitos em amostras urinárias de felinos na ausência de piúria. Além disso, ao avaliar-se sedimento urinário de felinos, é necessário cuidado para não superestimar a presença de bactérias, já que os debris celulares podem exibir movimentação *browniana* e ser mal-interpretados como bactérias. Urina diluída com piúria, ou piúria significativa ( $> 5$  leucócitos por campo) independentemente da densidade urinária, determinam realização de urocultura, em amostra coletada por cistocentese. A presença de cristais no sedimento urinário pode não ter importância clínica em gatos sem cálculos ou tampões uretrais, pois cristais não prejudicam o urotélio íntegro. Urina que foi refrigerada ou armazenada por quatro horas frequentemente contém cristais no sedimento, e este fenômeno é ainda mais exagerado em urina altamente concentrada (STURGESS ET AL, 2001; HOSTUTLER ET AL, 2005). Estudo

demonstrou que até 40% do sedimento urinário felino não-corado, classificado como positivo para bacteriúria à microscopia, era na realidade falso-positivo, quando se comparava com os resultados de cultura urinária quantitativa (SWENSON ET AL, 2004; KRUGER ET AL, 2008). O exame microscópico de sedimento urinário não-corado foi associado a apenas 11% de valor preditivo positivo (isto é, a proporção de gatos com teste positivo em que se confirmou a ocorrência de infecção). Quando se corou o sedimento urinário com corante Wright, a frequência de falso-positivos foi reduzida para aproximadamente 2% (SWENSON ET AL, 2004; KRUGER ET AL, 2008). A densidade urinária média de gatos com CIF é 1.052, o pH é geralmente ácido, e hematúria microscópica está presente em 95% dos casos. Piúria pode estar presente se a inflamação for grave, mas bacteriúria é incomum (DOWERS, 2009). Portanto, os achados de uroanálise não são específicos para qualquer doença urinária específica, e a importância do exame está relacionada à avaliação da ocorrência de poliúria (WESTROPP ET AL, 2005).

A **cultura urinária** negativa pode confirmar esterilidade da urina, quando a piúria se deve a processo inflamatório, e não infeccioso. Idealmente, a coleta da amostra de urina deve ser realizada por cistocentese, e se devem interpretar com cuidado os resultados de amostras coletadas através de micção espontânea. Em gatos, crescimento > 10.000 UFC/ml de uma amostra de jato da metade da micção é altamente sugestivo de infecção verdadeira (DOWERS, 2009). A cultura urinária deve ser realizada em todos os gatos que apresentem DTUIF recorrente (> 2 episódios), idade maior que 10 anos, densidade urinária menor que 1,030, após cateterização uretral ou que tenham passado por uretostomia perineal (WESTROPP ET AL, 2005).

O **hemograma** é realizado para excluir-se a ocorrência de outras doenças sistêmicas, visto que o resultado deve ser normal nos casos de CIF. Leucograma inflamatório ou anemia não-regenerativa sugerem infecção de trato urinário superior, doença renal crônica, ou existência de outro foco inflamatório. Inflamação do trato urinário inferior não deve causar leucograma inflamatório. Contagem normal de plaquetas exclui trombocitopenia como causa da hematúria (DOWERS, 2009).

O **perfil bioquímico** de gatos com CIF é geralmente normal, e este exame é realizado apenas para exclusão de outras doenças sistêmicas. Em gatos jovens, saudáveis e com densidade urinária adequada, sem alterações no hemograma, que não apresentem obstrução uretral, a realização do perfil bioquímico pode ser desnecessária (DOWERS, 2009).

A **radiografia** - Visto que urolitíase é a segunda causa mais freqüente de DTUIF, a radiografia é um importante método diagnóstico para avaliação da existência de urólitos radiopacos, mais comumente de estruvita e oxalato de cálcio. O estudo radiográfico do abdômen deve incluir a uretra pélvica e peniana para a correta identificação de cálculos radiopacos maiores do que três mm diâmetro (HOSTUTLER, 2005; COSTA, 2009). Os achados radiográficos de gatos com CIF são inespecíficos, observando-se tipicamente a bexiga pequena e sem anormalidades (DOWERS, 2009). A análise radiográfica das vias urinárias de gatos com quadro clínico de hematúria, disúria, polaquiúria ou obstrução uretral, pôde demonstrar espessamento marcante da parede vesical, o que poderia corroborar a teoria de que estes animais apresentam uma inflamação crônica da bexiga (RECHE & HAGIWARA, 1998; RECHE & HAGIWARA, 2004). Se apenas um exame complementar puder ser realizado, a radiografia abdominal é o teste com maior probabilidade de fornecer informações clinicamente relevantes (WESTROPP ET AL, 2005).

A **ultrassonografia** do trato urinário é realizada para identificação de anormalidades ou tumores urinários, avaliação da arquitetura renal, exclusão da presença dos pouco frequentes urólitos radioluscentes e obtenção de amostra urinária quando a bexiga está vazia e irritada. Tipicamente, a bexiga de gatos com CIF está pequena, o que pode ser um problema quando se deseja avaliar a espessura da parede vesical. A bexiga pode conter sedimentos – pequenas partículas hiperecóticas que representam leucócitos e cristais precipitados devido à alta concentração urinária. A uretra distal não pode ser visibilizada ultrassonograficamente (DOWERS, 2009; BARTGES, 2004).

A **urocistografia de duplo contraste** é o método de escolha para avaliação da espessura da parede, margens da mucosa, defeitos de preenchimento e visualização da uretra. Este exame é particularmente importante na exclusão

de urólitos, neoplasias, anomalias congênitas e doença uretral como causa da DTUIF (HOSTUTLER ET AL, 2005; DOWERS, 2009).

**Cistoscopia** é indicada quando se suspeita de doença uretral ou neoplasia uretral ou vesical, para fragmentação de cálculos através de terapia com *laser* e para definição do diagnóstico de cistite intersticial. A presença de pequenos pontos hemorrágicos chamados glomerulações é consistente com o diagnóstico (BUFFINGTON ET AL, 1999; DOWERS, 2009). A cistoscopia tem se tornado mais acessível na medicina veterinária, especialmente em cães. Entretanto, o tamanho dos endoscópios requeridos (artroscópio rígido com 1,9mm para fêmeas, cistouretroscópio flexível com 1,2mm para machos) pode tornar a cistoscopia do trato urinário felino menos possível do que outros procedimentos, como endoscopia de trato gastrointestinal ou rinoscopia (CHEW ET AL, 1996; DOWERS, 2009). Felizmente, cistoscopia não é requerida para diagnóstico presuntivo de CIF, se outras causas de DTUIF forem excluídas (DOWERS, 2009).

## 5. TRATAMENTO

### 5.1. Obstrução uretral

A desobstrução uretral deve ser realizada quando o animal não apresenta fluxo urinário. Entretanto, ela não deve ser considerada como tratamento definitivo, e sim apenas como uma restauração da patência fisiológica da uretra (COSTA, 2009).

O tratamento imediato consiste em realização de procedimentos de emergência para correção das anormalidades ácido-básicas e déficits de perfusão que ameaçam a vida do paciente, seguidos por esforços para alívio da obstrução uretral e restabelecimento do fluxo urinário (COOPER, 2008; GOY-THOLLOT, 2009). Obstrução por mais de 48 horas tem maior gravidade, e pode requerer tratamento da crise urêmica (HOSTUTLER ET AL, 2005).

Pode haver desidratação grave, hipercalemia, hiperfosfatemia, acidose, ou hipocalcemia que necessitem de correção. Hipercalemia e acidose geralmente se resolvem adequadamente com a expansão de volume utilizando solução hidroeletrólítica balanceada. Recente estudo

com 223 gatos obstruídos avaliou a concentração sérica de potássio em 199 animais. Em 20% destes 199, observou-se leve hipercalemia ( $\geq 6$  mEq/L e  $< 8$  mEq/L), 11,6% apresentavam concentração de potássio entre 8 mEq/L e 10 mEq/L e em 0,5% aos níveis eram  $> 10$  mEq/L (HOSTUTLER ET AL, 2005; LEE & DROBATZ, 2003). Um estudo relatou 75% de frequência de hipocalcemia em gatos com obstrução uretral (HOSTUTLER ET AL, 2005; DROBATZ & HUGHES, 1997).

Fluidoterapia é o principal pilar do tratamento de gatos com obstrução uretral. Entretanto, o tipo de solução cristalóide isotônica a ser utilizado persiste em debate. Alguns pesquisadores utilizam soluções tamponadas (com lactato, gluconato, acetato) que podem ser convertidas pelo organismo em bicarbonato, resolvendo a acidose metabólica mais rapidamente. Outros investigadores utilizam cloreto de sódio 0,9% ou 0,45% ou solução de dextrose a 2,5%, por acreditarem que soluções contendo potássio são contra-indicadas ao tratamento de pacientes hipercalemicos (DROBATZ & COLE, 2007; GOY-THOLLOT, 2009). Estudo avaliando fluidoterapia com solução cristalóide balanceada em eletrólitos (Normosol®) versus solução NaCl 0,9% em gatos obstruídos demonstrou que ambas as soluções são seguras e eficientes para o tratamento da enfermidade, apesar de a solução balanceada permitir correção mais rápida dos distúrbios eletrolíticos. A utilização de fluido contendo potássio não pareceu alterar a taxa de normalização de  $K^+$  no sangue. As recomendações atuais consideram tanto solução NaCl 0,9% quanto soluções eletrolíticas balanceadas contendo no máximo 4,0 mmol/L de potássio como escolhas adequadas à terapia (DROBATZ, 2008; GOY-THOLLOT, 2009).

Um eletrocardiograma (ECG) deve ser realizado, mesmo que o paciente não apresente bradicardia, para se determinar quais os efeitos da hipercalemia podem estar ocorrendo na condução elétrica do coração. As alterações no ECG associadas à hipercalemia são classicamente prolongamento do intervalo P-R, ondas P diminuídas a ausentes, complexo QRS prolongado e ondas T mais altas. Com a progressão da hipercalemia, ECG pode progredir para parada atrial, fibrilação ventricular e assístole (GOY-THOLLOT, 2009).

Se o paciente apresentar bradicardia (FC < 140 bpm), deve-se intervir imediatamente para proteção cardíaca (GOY-THOLLOT, 2009). O tratamento na hipercalemia pela obstrução urinária inclui a manutenção do cateter uretral e o tratamento emergencial para diminuir o potássio sérico, principalmente se estiver acima de 8 mEq/L. O protocolo inclui fluidoterapia (NaCl 0,9%), bicarbonato de sódio (0,5 a 2 mEq/kg, via IV lenta somente se houver acompanhamento por hemogasometria), insulina regular (0,5 a 1 UI/kg, diluída em solução de glicose a 2g por unidade de insulina, via IV lenta, que inicialmente vão deslocar o potássio sérico para o interior da célula) (DHUPA & PROULX, 1998; RABELO ET AL). Felinos são extremamente sensíveis à insulina e por isso deve-se administrar doses pequenas com suplemento de glicose na fluidoterapia, preferencialmente para prevenir hipoglicemia. O gluconato de cálcio antagoniza os efeitos cardiotoxicos do potássio por 20 a 30 minutos e pode ser utilizado (0,5 - 1 ml de solução a 10% para cada 10 kg, via IV lenta), sob monitorização eletrocardiográfica, se houver risco de morte iminente. Os eletrólitos devem ser dosados a cada 4 - 8 horas. Assim que o ritmo cardíaco se estabilizar, deve-se iniciar o tratamento para a causa primária da hipercalemia (SCHAER, 1975; RABELO ET AL).

A realização de cistocentese permanece controversa, mas em algumas situações pode ser parte da estabilização inicial ao permitir alívio imediato da pressão sobre o trato urinário e restabelecimento mais rápido da filtração glomerular, além de possibilitar a coleta de amostra de urina e facilitar a passagem do cateter urinário. O principal argumento contra a realização da cistocentese é o potencial risco de ruptura vesical ou vazamento de urina, com resultante uroabdomen (COOPER, 2008; GOY-THOLLOT, 2009). A cistocentese pode ser realizada através de uma única punção na bexiga, utilizando-se escalpe 22 ou 23 ou agulha 22 acoplada a extensor e seringa. Toda a urina obtida deve ser retirada, pressionando a parede vesical com os dedos, através da parede abdominal. Algum vazamento de urina para a cavidade pode ocorrer com o procedimento, mas isto é minimizado pelo completo esvaziamento da bexiga (HOSTUTLER ET AL, 2005).

O estabelecimento da patência uretral é realizado após o paciente ser estabilizado e

propriamente sedado ou anestesiado, baseando-se em sua condição clínica e estabilidade geral (HOSTUTLER ET AL, 2005). Animais moribundos devem ser ressuscitados com fluidoterapia venosa e correção dos distúrbios eletrolíticos e ácido-básicos antes de serem submetidos à anestesia e colocação de cateter uretral (WESTROPP ET AL, 2005).

A anestesia é necessária para permitir adequada manipulação do pênis do gato e passagem do cateter uretral. Isoflurano pode ser fornecido através de máscara facial para promoção de sedação e relaxamento uretral. Alternativamente, pode-se utilizar infusão de propofol para a anestesia (WESTROPP ET AL, 2005). A anestesia pode ser realizada utilizando uma combinação de quetamina e diazepam (midazolam também poderia ser utilizado) ou buprenorfina, acepromazina (baixa dose, 0,01 mg/kg) e propofol podem ser administrados a pacientes estáveis para se alcançar a sedação adequada. Em pacientes instáveis, uma combinação de morfina ou butorfanol (ou buprenorfina, hidromorfina) com diazepam (ou midazolam) devem ser suficientes (GOY-THOLLOT, 2009).

Durante a desobstrução, o pênis deve ser manuseado gentilmente, evitando-se agravamento da inflamação (HOSTUTLER ET AL, 2005). Ao cateterizar a uretra, é essencial que se escolha um cateter de diâmetro adequado, para se evitar causar danos à uretra. Com o gato em decúbito lateral ou dorsal, o pênis é exposto para fora do prepúcio e avaliado quanto a sinais de trauma. Em alguns casos, massagem da uretra peniana distal promove expulsão de tampões uretrais. O cateter, lubrificado com gel aquoso estéril, é gentilmente introduzido pelo orifício uretral. É essencial que se endireite a flexura peniana, ao manipular o pênis caudal e dorsalmente, para que o cateter avance em direção à bexiga. Se o cateter não evoluir através da uretra, devido à presença de tampão uretral, deve-se infundir solução salina estéril através do cateter (WILLIAMS, 2009). O que desobstrui a uretra não é a sonda, e sim o fluxo contínuo e vigoroso de solução salina (RIESER, 2005; COSTA, 2009). Inicialmente, a uretra deve ser comprimida à medida que se introduz a solução. Quando o cateter estiver distendido, a compressão é desfeita, permitindo que a uretra se distenda e que o material obstrutivo seja lavado em direção à bexiga. Uma vez

restabelecida a patência uretral, deve-se drenar a urina na bexiga (se houver) e realizar lavagem vesical com solução salina 0,9% ou solução Ringer Lactato (WILLIANS, 2009).

O uso de cateter de espera é controverso (HOSTUTLER ET AL, 2005; RIESER, 2005; COSTA, 2009). Ele previne novas obstruções imediatas e possibilita a monitorização do fluxo urinário, mas induz à infecção bacteriana do trato urinário e à inflamação e posterior estenose da uretra (COSTA, 2009). Estudo realizado por GOY-THOLLOT (2009) avaliou treze gatos com obstrução urinária, nos quais foram mantidos cateteres uretrais durante 48 horas. Obtiveram-se culturas urinárias positivas em nove (69%) gatos. O crescimento bacteriano ocorreu em 24 horas após colocação do cateter em dois pacientes, 48 horas após cateterização em quatro pacientes e 24 horas depois da retirada do cateter em três pacientes. Resultado bacteriológico foi positivo em 62% das pontas de cateteres. As espécies bacterianas mais comumente isoladas da urina foram *Streptococcus spp.* e *Staphylococcus spp.* Mais de dois terços dos gatos desenvolveram bacteriúria durante o estudo, indicando que a cultura bacteriana deve ser indicada sempre que for colocado um cateter de espera. Considerando-se que antibióticos não irão prevenir a infecção secundária à cateterização, recomenda-se a realização de cultura e antibiograma urinários após a remoção do cateter urinário para diagnóstico de infecção secundária do trato urinário (WILLIANS, 2009).

A utilização de cateter de espera é indicada apenas em casos graves de hematória, uremia, nos procedimentos de difícil cateterização e desobstrução, na presença de fluxo urinário fino e/ou curto, grande quantidade de debris após várias irrigações e quando há disfunção no músculo detrusor da bexiga, após sua distensão prolongada. Recomenda-se a permanência do cateter urinário do tipo flexível por um período máximo de 24 a 48 horas, para evitar estenoses futuras. Deve-se conectá-lo a um sistema de circuito fechado para minimizar possíveis infecções bacterianas ascendentes. O cateter deve ser retirado quando a urina estiver clara. Caso a urina permaneça com sangue, deve-se reavaliar o paciente em 24 horas. Sondas mantidas por muito tempo causam uretrite e os gatos passam a apresentar poliúria e polaquiúria, porém, com a bexiga vazia (COSTA, 2009).

Pode ocorrer significativa diurese pós-obstrutiva em gatos que estavam obstruídos há vários dias ou com grave azotemia. O grau da diurese é geralmente proporcional ao grau de azotemia pós-renal (HOSTUTLER ET AL, 2005). A produção urinária pode ser tão grande quanto 100-150 ml/hr. Se a taxa de fluidoterapia não acompanhar o débito urinário, o paciente pode tornar-se desidratado e hipovolêmico rapidamente (COOPER, 2008; GOY-THOLLOT, 2009). Uma solução hidroeletrólítica balanceada, como solução de Ringer Lactato, é adequada para rehidratação e estabilização (HOSTUTLER ET AL, 2005). Significante hipocalemia pode se desenvolver, especialmente em pacientes com diurese pós-obstrutiva, e potássio deve ser suplementado de acordo com a necessidade (COOPER, 2008; GOY-THOLLOT, 2009).

A analgesia e sedação são importantes aspectos do cuidado pós-obstrução. Cistite e obstrução, associados à cateterização uretral, são processos dolorosos e que podem estar associados à reobstrução (COOPER, 2008; GOY-THOLLOT, 2009). Após a estabilização do paciente, pode-se administrar Acepromazina (0,02 a 0,05 mg/kg a cada 4-6 hs) e Buprenorfina (5-20 µg/kg) ou Butorfanol (0,2-0,4 mg/kg a cada 6-8 horas). Estas medicações auxiliam no relaxamento do esfíncter uretral e promovem alívio da dor.  $\alpha_1$ -agonistas, como Fenoxibenzamina (2,5-7,5 mg a cada 12 a 24 horas) e Prazosina (0,5 mg a cada 8 horas) podem ser adicionados para redução do tônus uretral, como alternativa à Acepromazina. Em animais com atonia vesical secundária à grave e prolongada distensão da bexiga, pode-se adicionar medicamentos parasimpatomiméticos, como Betanecol (1,25 – 5 mg a cada 12 horas), quando a patência uretral estiver estabelecida (HOSTUTLER ET AL, 2005).

O tratamento do espasmo uretral reduz a dor, a gravidade dos sinais clínicos em alguns gatos, e pode diminuir o risco de recorrência da obstrução uretral (GUNN-MOORE, 2003; HOSTUTLER ET AL, 2005; RIESER, 2005; STRATER-KNOWLEN & MARKS, 1997; COSTA, 2009). A uretra do gato é formada por quatro regiões: pré-prostática, prostática, pré-peniiana e peniiana. A bexiga e a uretra pré-prostática contêm primariamente musculatura lisa, os segmentos prostáticos e pós-prostáticos contêm tanto musculatura lisa, quanto estriada,

e a musculatura da região peniana é predominantemente circular e estriada (STRATER-KNOWLEN & MARKS, 1997; COSTA, 2009). Já que o tônus uretral é gerado tanto por musculatura lisa quanto estriada, relaxantes devem ser usados para produzir ambos os efeitos (GUNN-MOORE, 2003; COSTA, 2009). Os anti-espasmódicos de musculatura lisa indicados para gatos desobstruídos incluem a acepromazina, na dose de 0,02-0,05 mg/kg, por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea, ou de 1,0-3,0 mg/kg por via oral, a cada 4 a 6 horas; prazosina, na dose de 0,25 a 1,0 mg/gato, por via oral, a cada 8 a 12 horas; e fenoxibenzamina, na dose de 0,5 a 1,0 mg/kg, por via oral, a cada 12 ou 24 horas, com eficácia total em cinco dias (GUNN-MOORE, 2003; HOSTUTLER ET AL, 2005; COSTA, 2009). A Prazosina e a Alfusozina (0,5 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas), bloqueadores seletivos dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos situados no trato urinário inferior, têm eficácia comprovada no tratamento da CIF (GUNN-MOORE, 2003; PINHEIRO, 2009).

Os relaxantes de musculatura esquelética produzem redução da resistência do esfíncter externo, onde frequentemente os urólitos e tampões uretrais estão alojados (STRATER-KNOWLEN & MARKS, 1997; COSTA, 2009). Devido à grande proporção de musculatura esquelética na uretra dos felinos, geralmente este tipo de relaxante muscular é mais efetivo para a espécie. O diazepam é o fármaco mais utilizado para este propósito (COSTA, 2009), apesar de haver dúvidas quanto à sua eficácia (STRATER-KNOWLEN & MARKS, 1997; COSTA, 2009). A dose inicial é de 1,0 a 2,5 mg/gato, por via oral, a cada 8 horas (COSTA, 2009). Entretanto, de acordo com HOSTUTLER ET AL (2005) e CENTER ET AL (1996), a administração de diazepam por via oral é contra-indicada, devido ao seu potencial de causar necrose hepática em gatos, quando fornecido por esta via. O relaxante esquelético mais eficaz, segundo alguns autores, é o dantroleno, na dose de 0,5 a 2,0 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas, ou de 0,5 a 1,0 mg/kg por via intravenosa (GUNN-MOORE, 2003; STRATER-KNOWLEN & MARKS, 1997; COSTA, 2009). Logo após a desobstrução uretral, alguns pacientes se beneficiam com a acepromazina (GUNN-MOORE, 2003). Para uso continuado, é indicado prescrever prazosina e dantroleno durante sete a quatorze dias, para promover o relaxamento de toda a uretra

(HOSTUTLER ET AL, 2005; COSTA, 2009). Ao final do tratamento, é preferível reduzir a dose aos poucos, até a completa retirada dos medicamentos. Todos os relaxantes de musculatura lisa podem causar hipotensão, e o dantroleno pode levar à hepatotoxicidade em humanos (GUNN-MOORE, 2003; COSTA, 2009).

Função renal e eletrólitos devem ser monitorados a cada 12-24 horas, e espera-se que retornem aos níveis normais rapidamente. Se não houver redução maior que 50% nos valores de uréia e creatinina em 24 horas, deve-se avaliar a ocorrência de complicações, como falência renal e uroabdômen (COOPER, 2008; GOY-THOLLOT, 2009).

A uretostomia perineal está indicada para prevenir a recorrência de obstrução em gatos machos, ou para tratar obstruções não resolvidas clinicamente. É uma técnica também útil para tratar estreitamentos uretrais que possam ocorrer após obstrução e cateterização (FOSSUM, 1997; WESTROPP ET AL, 2005; PINHEIRO, 2009). É importante referir ao proprietário que esta cirurgia não elimina a causa e não corrige o problema, uma vez que novas recorrências podem ocorrer. Além disso, esta cirurgia acarreta alguns riscos, como o desenvolvimento de estenoses pós-cirúrgicas ou de infecções do trato urinário, devido à perda nos mecanismos de defesa associados à mucosa uretral do pênis, aumento no diâmetro do orifício uretral externo, diminuição do comprimento da uretra e diminuição da pressão intraluminal (PINHEIRO, 2009).

Em estudo com 45 gatos, GERBER, 2003 observou que não houve diferença significativa no tempo de hospitalização dos pacientes com diferentes causas de obstrução uretral. Dos 45 animais, sete (16%) faleceram ou foram eutanasiados devido à doença. Uretostomia perineal foi realizada em nove (20%) dos gatos, com curso favorável para quatro animais. Dos 23 gatos em que foi possível acompanhamento posterior, doze (52%) não demonstraram mais sinais clínicos, três (13%) desenvolveram infecção do trato urinário e dois (9%) apresentaram estrangúria após o tratamento. Baseado neste estudo, o autor conclui que o prognóstico em curto prazo para gatos com DTUIF obstrutiva é reservado.

Com o objetivo de ilustrar a importância dos protocolos em atendimento emergencial, RABELO ET AL realizaram pesquisa de opinião na grande Belo Horizonte, Minas Gerais, entre 25 médicos veterinários, clínicos de pequenos animais, com o objetivo de analisar os três primeiros procedimentos executados pelos clínicos quando frente a um felino com obstrução uretral, gerando a possibilidade de 75 respostas. As três primeiras providências citadas pelos clínicos em ordem de possível execução foram: desobstrução sob sedação (29,2%), cirurgia (9,2%) e fluidoterapia (9,2%). Como primeira providência, a resposta mais citada foi: desobstrução (32%), 16% não responderam e 12% sugeriram uma avaliação clínica de rotina. Como segundo procedimento mais realizado, as respostas foram: desobstrução (32%), fluidoterapia (16%) e 16% não responderam. A terceira providência mais lembrada teve a seguinte distribuição: cirurgia (24%), 16% não responderam e desobstrução em 8%.

Após sucesso no manejo clínico da obstrução, deve-se iniciar aconselhamento ao proprietário quando ao manejo da CIF em longo prazo (HOSTUTLER ET AL, 2005).

## 5.2. Manejo em longo prazo

A chave para o adequado tratamento da DTUIF é o correto diagnóstico. Quando se identificar a causa específica (urolitíase, neoplasia, etc.), tratar conforme descrito na literatura. Quando não for identificada a causa específica, deve-se realizar manejo para CIF (GUNN-MOORE, 2003).

Apesar de serem feitas várias recomendações para o manejo da DTUIF, apenas algumas delas foram cuidadosamente estudadas em felinos com doença de ocorrência natural (BUFFINGTON ET AL, 2006). Nos últimos 40 anos, mais de 70 agentes terapêuticos e procedimentos foram recomendados para o tratamento da CIF, no entanto, menos de 10% destes tratamentos tiveram eficiência comprovada em estudos clínicos (PINHEIRO, 2009).

Objetivos razoáveis no manejo de gatos com CIF são a redução da gravidade dos sinais clínicos e o aumento do intervalo entre os episódios de DTUIF. Isto pode ser facilitado

através da educação dos proprietários quanto à patogênese da CIF e de um trabalho conjunto entre veterinário e proprietário, no sentido de estabelecer o melhor regime terapêutico para cada indivíduo (FORRESTER & ROUDEBUSH, 2007). O sucesso no manejo dos gatos afetados requer um proprietário atencioso e compreensivo, e uma equipe veterinária igualmente dedicada (HOSTUTLER ET AL, 2005).

WESTROPP ET AL (2005) demonstram a importância da conscientização dos proprietários no manejo da doença, ao relatar que os clientes referem resultados positivos (independentemente da resposta de seus gatos à terapia recomendada), se: 1) sentirem-se ouvidos pelo veterinário; 2) receberem uma explicação para o problema de seu animal que os satisfaça; 3) perceberem cuidado e preocupação por parte dos veterinários e outros funcionários da clínica; 4) adquirirem aprimorado senso de domínio e controle sobre a doença ou os sintomas de seu gato.

O tratamento padrão atualmente recomendado para CIF inclui enriquecimento ambiental, redução do estresse, nutrição com alimentos úmidos (> 60% umidade), e uso de outras estratégias para aumentar a ingestão de água (WESTROPP & BUFFINGTON, 2004; WESTROPP ET AL, 2005; FORRESTER & ROUDEBUSH, 2007). Tratamentos adicionais, como analgésicos, podem auxiliar na redução dos sinais clínicos e dor durante os episódios agudos. Para gatos com episódios severos de DTUIF recorrentes, a administração de glicosaminoglicanos (GAGs) e amitriptilina pode ser considerada, junto ao tratamento convencional (FORRESTER & ROUDEBUSH, 2007).

### 5.2.1. Enriquecimento ambiental

Enriquecimento ambiental é o processo de aprimoramento ou melhoramento do ambiente do animal e dos cuidados prestados a ele, dentro de seu contexto de comportamento biológico e história natural; o objetivo é aumentar as escolhas comportamentais e estimular comportamentos apropriados à espécie (LAULE, 2003; FORRESTER & ROUDEBUSH, 2007). Para gatos domésticos com CIF, isto se define como o fornecimento de todos os recursos necessários, incremento das interações com os proprietários, minimização de

conflitos, e realização de quaisquer mudanças gradualmente (WESTROPP & BUFFINGTON, 2004; FORRESTER & ROUDEBUSH, 2007).

O ambiente doméstico de alguns gatos confinados em casa pode ser monótono, previsível e estressante para estes animais (VAN ROOIJEN, 1991; BUFFINGTON ET AL, 2006). O sucesso da adaptação dos gatos ao ambiente doméstico parece depender da qualidade do ambiente e da capacidade adaptativa do animal (KOOLHAAS ET AL, 1999; BUFFINGTON ET AL, 2006). Enriquecimento ambiental e redução do estresse são recomendações no manejo inicial da CIF (BUFFINGTON ET AL, 2006).

Modificação Ambiental Multimodal (MEMO – *Multimodal Environmental Modification*) é definida como instituição de modificações no ambiente do gato, na tentativa de reduzir os sinais de DTUIF ao diminuir as possibilidades de estimulação do sistema de ativação do estresse. Estas modificações incluem educação do cliente, e variadas combinações de mudanças no ambiente físico e dieta do animal, assim como em suas interações com outros gatos, animais e seres humanos (WESTROPP & BUFFINGTON, 2004; BUFFINGTON ET AL, 2006).

Apesar de o enriquecimento ambiental ser recomendado no tratamento de gatos com CIF, e de acreditar-se nos seus reais benefícios, este método nunca foi avaliado em estudos clínicos controlados e randomizados. Recentemente, um estudo prospectivo de observação avaliando os aspectos da modificação ambiental multimodal foi relatado, envolvendo 46 gatos com CIF. A abordagem incluía uma entrevista inicial com os proprietários, para definição de um plano individual de MEMO, adequado à realidade de cada animal. Os objetivos do plano eram: 1) Explicar aos clientes como seus esforços podem contribuir para a recuperação e remissão dos sinais de DTUIF, 2) auxiliar o cliente no manejo do ambiente do gato, 3) auxiliar na redução da percepção de ameaças no ambiente, pelos gatos, independentemente de sua fonte. Os clientes eram encorajados a identificar as modificações que consideravam mais relevantes a suas circunstâncias particulares, e instruídos a realizar as modificações lenta e gradualmente, ao longo de vários dias, para permitir ao felino que se adaptasse às novidades. Junto à educação do cliente, as modificações MEMO mais

comumente indicadas eram leitura das informações fornecidas (educação adicional), aumento no tempo dispensado à interação com o gato, introdução de dieta úmida e de uma liteira adicional no ambiente. Houve significativa redução nos sinais de DTUIF (recorrência de 25 a 30% dos sinais clínicos), no medo e nervosismo dos animais, após dez meses de tratamento (BUFFINGTON ET AL, 2006). De acordo com a literatura, as taxas de recorrência na ausência de intervenções estão em torno de 50% (WESTROPP & BUFFINGTON, 2004).

**Alimentação** - Pesquisas comportamentais e etológicas sugerem que os gatos preferem alimentar-se individualmente, em ambiente tranquilo, onde não sejam surpreendidos por outros animais, movimentos súbitos ou atividade de correntes de ar ou aparelhos que possam iniciar a operar de forma inesperada. Apesar de alimento úmido ser preferível para gatos com CIF devido ao maior conteúdo de água, alguns gatos podem preferir alimento seco. Se a mudança de dieta for recomendada, deve-se oferecer o novo alimento em um recipiente separado, adjacente àquele com o alimento habitual, para que se permita ao gato exprimir sua preferência. Recomenda-se a extensão da regra “1+1” tradicionalmente utilizada para liteiras (uma para cada gato da casa, mais uma) para todas as fontes pertinentes (particularmente comida e água) na casa. Os hábitos alimentares naturais dos gatos também incluem atividades predatórias, como perseguições e ataques à presa. Isto pode ser estimulado escondendo-se pequenas porções de alimento pela casa, ou colocando a comida em recipientes nos quais o animal consegue extrair pequenas porções. Além disso, alguns gatos parecem ter preferências por certos tipos de presa. Por exemplo, alguns felinos preferem caçar pássaros, enquanto outros gostam de perseguir ratos ou insetos. Identificar as presas preferidas do gato permite ao proprietário fornecer ao animal brinquedos mais prazerosos a ele. Para identificar estas preferências, os proprietários devem prestar muita atenção às reações do gato a brinquedos de diversas qualidades, como aqueles que lembram pássaros (brinquedos com penas), pequenos mamíferos (ratinhos de pelúcia), ou insetos (apontadores de laser, porções de ração seca) (WESTROPP & BUFFINGTON, 2004).

**Ingestão de Água** - Gatos parecem ter preferências quanto à água, que podem ser

investigadas. Os fatores relacionados à água incluem frescor, sabor, movimento (fontes de água, torneiras pingando, ou bolhas de água produzidas em uma vasilha, com auxílio de bomba de aquário), e forma da vasilha (alguns gatos se ressentem com o toque de suas vibrissas nas bordas do recipiente). Assim como o alimento, as modificações relacionadas à água devem ser realizadas de forma a permitir que o gato expresse suas preferências. Adicionalmente, vasilhas de água e comida devem ser limpas regularmente, a não ser que a preferência individual do gato indique o contrário (WESTROPP & BUFFINGTON, 2004).

**Liteiras** - Deve-se manter liteiras em vários locais diferentes da casa, principalmente em casas com vários gatos. Alguns problemas de micção podem ser resolvidos ou suavizados ao colocar-se liteiras em locais tranquilos, que permitam uma rota de fuga para o gato, caso seja necessário. Se forem disponibilizados diferentes tipos de areia, o ideal é que sejam colocados em liteiras separadas, para se testar a preferência individual do gato. Para gatos com histórico de problemas urinários, deve considerar a utilização de areia que se aglutine e sem cheiro. As liteiras devem ser limpas regularmente, e a areia trocada. Alguns gatos são extremamente sensíveis à areia suja. O tamanho da liteira e a existência de cobertura, ou não, podem ser importantes para alguns gatos (WESTROPP & BUFFINGTON, 2004).

**Ambiente físico** - O ambiente físico deve proporcionar oportunidades de arranhar (podem ser necessárias opções na horizontal e vertical), escalar, esconder e descansar. Gatos parecem preferir monitorar o ambiente a partir de pontos elevados, portanto pontos de escalada, redes, plataformas, passarelas elevadas, prateleiras ou pára-peitos de janelas podem ser atrativos para eles. Pode ser interessante a manutenção de um rádio ligado, para que o animal se habitue a mudanças repentinas de sons. Vídeos, que fornecem estímulos visuais, também estão disponíveis (WESTROPP & BUFFINGTON, 2004).

**Interação com proprietário** - Alguns gatos preferem ser acariciados e mimados, enquanto outros preferem brincar com os proprietários. Podem-se ensinar truques aos gatos, oferecendo-os prêmios, ou brincar utilizando brinquedos pequenos, com movimento, e que

simulem presas. Muitos gatos gostam de novidades, portanto uma grande variedade de brinquedos deve ser fornecida e rotacionada, ou reposta, para que se mantenha o interesse (WESTROPP & BUFFINGTON, 2004).

**Conflitos com outros gatos** - Quando a percepção de segurança do ambiente pelo gato se torna ameaçada, ele parece responder numa tentativa de restaurar sua “percepção de controle”. Durante estas respostas, alguns gatos tornam-se agressivos, outros arredios, e alguns ficam doentes. Com alguma prática, uma pessoa pode reconhecer os sinais de conflito e estimar seu potencial papel na exacerbação dos sinais de DTUIF. O objetivo, a partir daí, será reduzir os conflitos prejudiciais à saúde dos gatos envolvidos. Sinais de conflitos entre gatos podem ser claros ou silenciosos (WESTROPP & BUFFINGTON, 2004).

Os sinais claros são fáceis de reconhecer; gatos podem perseguir uns aos outros, sibilar, e virar de lado com os membros esticados e pêlos eriçados, para parecerem maiores. Se nenhum dos gatos se retirarem da cena, o comportamento pode evoluir para lutas e mordidas. Os sinais de conflito silencioso podem ser tão súbitos que facilmente passam despercebidos. O gato que causa o conflito (gato assertivo) pode ser identificado como aquele que nunca recua do outro (gato ameaçado), dificulta o acesso do outro gato aos recursos, encara outros gatos, e que abaixa cabeça e pescoço, elevando região lombar, quando se aproxima de gatos menos confiantes. O gato assertivo pode ter que apenas se aproximar do gato ameaçado para que este renuncie ao uso da fonte de água, alimento ou à liteira. O gato ameaçado, então, pode tentar evitar estes encontros ao esconder-se de outros gatos e reduzir sua atividade, ou ambos (WESTROPP & BUFFINGTON, 2004).

A causa mais comum de conflito entre gatos domesticados é a competição por recursos. Gatos podem iniciar conflitos claros ou silenciosos devido a espaço, comida, água, liteira, poleiros, áreas ensolaradas, locais seguros para vigiar o ambiente ou atenção das pessoas. Pode não haver limitação óbvia ao acesso a esses recursos, para que se inicie o conflito. A mudança pode ser apenas na percepção do gato, de quanto controle ele deseja sobre o ambiente e sobre o comportamento dos outros gatos. Gatos atingem a maturidade social

dos dois aos cinco anos de idade, e então estas percepções podem mudar e os conflitos se iniciam. Infelizmente conflitos silenciosos também podem envolver a micção, incluindo comportamento de marcação pelo gato assertivo e desenvolvimento de cistite no gato ameaçado (WESTROPP & BUFFINGTON, 2004).

Tratamento do conflito envolve manutenção de recursos separados para cada gato, preferencialmente em locais onde o animal possa utilizá-los sem ser observado pelos outros. O conflito também pode ser reduzido com a esterilização de todos os animais, e manutenção das unhas o mais curtas possível. Se os gatos envolvidos no conflito não puderem ser supervisionados, devem ser mantidos separados (WESTROPP & BUFFINGTON, 2004).

Gatos geralmente requerem e usam mais espaço do que um apartamento ou casa proporcionam. Introdução de espaços elevados como prateleiras, brinquedos grandes para gatos, caixas de papelão, camas podem aumentar o espaço disponível e reduzir os conflitos. Em casos mais graves, deve-se consultar um especialista em comportamento, para que se consiga que os gatos convivam de forma mais confortável (WESTROPP & BUFFINGTON, 2004).

**Conflitos inter-espécie** - Conflitos com outros animais, cães, crianças ou adultos são explicados pelo fato de que além de os gatos serem caçadores solitários de pequenas presas, são também presas para os carnívoros, incluindo cães. Independentemente do quanto o proprietário esteja certo de que o cão não irá ferir o gato, o cão representa um predador para o gato. Se o gato não estabelecer dominância sobre o cão, como frequentemente ocorre, deve-se disponibilizar ao gato formas de fuga a qualquer momento (WESTROPP & BUFFINGTON, 2004).

**Uso de Feromônios** - Feromônios, substâncias químicas que são encontradas, por exemplo, em secreções sebáceas nas bochechas, parecem afetar as regiões límbicas e hipotalâmicas. A fração F3 das cinco frações de feromônios faciais isolados de gatos é depositada nos objetos através da fricção da face nos mesmos, e serve para demarcação de território e redução do comportamento agressivo. *Feliway*® (Ceva Santé Animale, Libourne, França), um análogo sintético da fração F3 do feromônio facial

felino, tem sido usado para modificação comportamental, inclusive marcação de território com urina. Em um estudo clínico, *Feliway*® demonstrou uma inclinação (não foi notada diferença estatística) para redução no tempo de duração dos sinais clínicos de cistite e uma redução nos episódios de DTUIF (DOWER, 2009). Um relato sugere diferenças no comportamento de gatos hospitalizados expostos ao *Feliway*®, em relação àqueles tratados com placebos (GRIFFITH ET AL, 2000; HOSTUTLER ET AL, 2005). Outros estudos sugerem redução na demarcação de território com urina durante tratamento com *Feliway*®, o que pode ser consequência da redução na vigilância dos gatos, devido à percepção mais favorável do ambiente (MILLS & WHITE, 2000; HUNTHAUSEN, 2000; HOSTUTLER ET AL, 2005). O uso do *Feliway*® em gatos com CIF pode ser justificado pela redução do impacto da ativação do sistema nervoso simpático no processo da doença. *Feliway*® está disponível na forma de spray e difusor ambiente. O difusor cobre área de 50 a 70 m<sup>2</sup> e dura por aproximadamente 30 dias. A forma de spray contém veículo a base de etanol e pode ser aplicada em caixas de transporte, gaiolas de internação hospitalar ou nos locais inadequados em que animal venha urinando (HOSTUTLER ET AL, 2005).

### 5.2.2. Manejo nutricional

O manejo nutricional de gatos com CIF (isto é, métodos para aumento na ingestão de água) tem sido recomendado para provocar diluição da urina, o que pode reduzir a concentração urinária de substâncias que podem ser irritantes à mucosa vesical. O fornecimento de alimento úmido é associado a um aumento da ingestão de água e do volume urinário diários dos gatos, quando comparados àqueles consumindo alimento seco (FORRESTER & ROUDEBUSH, 2007). A frequência de alimentação também parece afetar a ingestão de água dos gatos. Em um estudo com gatos adultos saudáveis, a ingestão de água (em adição àquela consumida com o alimento) aumentou significativamente quando os gatos consumiam duas ou três refeições diárias, em comparação com uma única refeição por dia (KIRSCHVINK ET AL, 2005 apud FORRESTER & ROUDEBUSH, 2007).

O papel de dietas úmidas industrializadas no manejo de gatos com CIF foi avaliado em dois

estudos. Estudo prospectivo não-randomizado envolvendo 46 gatos com CIF, alimentados com ração terapêutica (Royal Canin Urinary SO para felinos) demonstrou recorrência de 11% (n=18) ao final de um ano, para os gatos alimentados com a versão úmida do alimento, contra 39% (n=28) de recorrência para os que consumiram a versão seca. Além disso, a densidade urinária dos gatos que consumiram alimento úmido (média 1.032 a 1.041) foi menor do que a dos alimentados com a versão seca (média 1.051 a 1.052), ao longo do ano (FORRESTER & ROUDEBUSH, 2007; MARKWELL ET AL, 1999). Em outro estudo, a melhora clínica e redução na recorrência de sinais de DTUIF foram associadas ao fornecimento de dietas úmidas (BARTGES & KIRK, 2006; GUNN-MOORE & SHENOY, 2004). O resultado desses estudos resultou na recomendação de se instituir nutrição com alimentos úmidos para gatos com CIF, entretanto estes estudos não foram estudos clínicos controlados e randomizados. Além disso, ingredientes específicos não foram avaliados em gatos com CIF (BARTGES & KIRK, 2006).

Não se recomenda nenhum alimento úmido específico. A escolha deve ser em função das preferências do gato (DOWERS, 2009).

Esforços para acidificar a urina usando alimentos secos não se demonstraram eficazes no tratamento da CIF (WESTROPP ET AL, 2005).

### 5.2.3. Tratamento medicamentoso

A administração de medicamentos por via oral pode ser estressante para alguns gatos e proprietários, portanto recomenda-se que a farmacoterapia seja reservada apenas para casos graves e recorrentes, nos quais apenas MEMO foi insuficiente no controle da doença (BUFFINGTON ET AL, 2006).

**Amitriptilina** - Amitriptilina é uma droga antidepressiva tricíclica, pertencendo a um grupo de drogas que, por suas propriedades farmacológicas, é denominado “inibidores da recaptção de serotonina”. Na medicina veterinária, os antidepressivos tricíclicos têm sido utilizados no tratamento de uma variedade de distúrbios comportamentais, incluindo ansiedade por separação em cães e ansiedade em geral, que pode estar associada a desordens

de micção, como excessiva marcação de território (KRAIJER ET AL, 2003).

Os mecanismos pelos quais os antidepressivos tricíclicos exercem seus efeitos são apenas parcialmente entendidos. Existem ao menos três ações farmacológicas: (1) potencialização da ação de aminas biogênicas (norepinefrina, dopamina e serotonina) no sistema nervoso central ao inibir sua re-captção nos terminais pré-sinápticos; (2) efeitos anticolinérgicos centrais e periféricos em alguns, mas não todos os locais; (3) bloqueio de receptores H<sub>1</sub>-histaminérgicos, resultando em discreta sedação (KRAIJER ET AL, 2003). O bloqueio da recaptção de aminas é prontamente estabelecido, mas o efeito antidepressivo em humanos tipicamente requer a administração da droga por várias semanas. Quando usado em animais para terapia comportamental, relata-se início dos efeitos após pelo menos quatro semanas, mas podem ser necessários vários meses de terapia para que ocorra reversão clínica dos sintomas (KRAIJER ET AL, 2003).

Há varias teorias quanto aos potenciais efeitos benéficos da amitriptilina no tratamento da CIF. Hipoteticamente, a ação anti-histamínica do medicamento pode ter algum efeito sobre as alterações inflamatórias e vasculares que ocorrem na parede vesical, e que podem ser observadas durante cistoscopia de gatos com CIF (BUFFINGTON ET AL, 1996a; KRAIJER ET AL, 2003). Entretanto, este efeito não foi observado em estudo no qual 15 gatos receberam tratamento de longo prazo com amitriptilina. Apesar da obtenção de remissão completa dos sinais clínicos em nove gatos, não foi observada melhora nas alterações à cistoscopia mesmo após doze meses de terapia (CHEW ET AL, 1998; KRAIJER ET AL, 2003). O forte efeito anticolinérgico pode levar a redução da força de contração do músculo detrusor da bexiga, modificando a resposta  $\alpha_1$ -adrenérgica para aumento no relaxamento muscular do esfíncter interno da bexiga, ao mesmo tempo. O resultado global é uma melhora na função da bexiga e possível redução nos sinais de polaquiúria. (U'PRICHARD ET AL, 1978; KRAIJER ET AL, 2003). Finalmente, a amitriptilina pode inibir a transmissão segmentar de impulsos em neurônios no núcleo trigeminal, o que poderia levar a efeitos inibitórios nos neurônios sensoriais (CHEW ET AL, 1998; KRAIJER ET AL, 2003).

Amitriptilina pode exercer ainda efeito analgésico, que é independente de seus efeitos antidepressivos, sendo necessárias, portanto, doses mais baixas para o controle da dor (WESTROPP ET AL, 2005).

Estudo em que gatos com CIF receberam amitriptilina ou placebo durante sete dias, não se observou diferença nos sinais clínicos apresentados pelos dois grupos. Entretanto, o resultado desapontador neste estudo pode se dever ao curto período de administração do medicamento (KRAIJER ET AL, 2003; DOWERS, 2009). A amitriptilina pode causar sonolência, redução no comportamento de “auto-limpeza”, e ganho de peso (CHEW ET AL, 1998; DOWERS, 2009). Devido ao potencial hepatotóxico em humanos, o perfil bioquímico dos gatos deve ser avaliado antes do início da administração de amitriptilina e após um, dois, e seis meses do início do tratamento. Outros efeitos adversos incluem retenção urinária, resultando dos efeitos anticolinérgicos (DOWERS, 2009).

A dosagem utilizada varia de 2,5 a 12,5 mg por gato, administrada uma vez ao dia. A típica dose inicial é de 5 mg, mostrando-se eficiente para muitos gatos (CENTER ET AL, 1996; HOSTUTLER ET AL, 2005). Deve-se administrar o medicamento à noite, devido aos seus efeitos sedativos (PINHEIRO, 2009). A dose pode ser lentamente aumentada, até que se observe discreto efeito calmante em adição à resolução dos sinais clínicos. Se não forem observados resultados favoráveis em aproximadamente quatro meses, a dosagem deve ser lentamente reduzida, durante 2 a 3 semanas, até completa retirada da droga (HOSTUTLER ET AL, 2005; WESTROPP ET AL, 2005; CENTER ET AL, 1996).

**Anti-inflamatórios** - Não se tem estudos prospectivos controlados do uso de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) no tratamento da CIF. Piroxicam e meloxicam têm sido utilizados em gatos com DTUIF com algum sucesso (HOSTUTLER ET AL, 2005; DOWERS, 2009). Antes de se administrar qualquer AINE, deve-se certificar de que a função renal e estado de hidratação do paciente estão adequados (DOWERS, 2009).

Estudo clínico duplo-cego com gatos com CIF não demonstrou diferenças nos sinais clínicos ou frequência de recorrência entre grupo

controle e grupo ao qual se administrou glicocorticóides. Portanto, a administração de glicocorticóides para gatos com CIF não é recomendada, especialmente se AINEs estiverem sendo administrados concomitantemente (DOWERS, 2009).

**Glicosaminoglicanos** - A terapia com reposição de Glicosaminoglicanos tem sido utilizada com algum sucesso em humanos com cistite intersticial. A teoria é de que os GAGs exógenos serão excretados na urina e se ligarão ao urotélio deficiente, reduzindo assim a permeabilidade da bexiga. Não existem evidências na medicina veterinária de que esta reposição de GAGs reduza a gravidade ou taxa de recorrência dos sinais de DTUIF. Entretanto, sua administração pode ser considerada para o tratamento de gatos com CIF grave, juntamente aos outros métodos de tratamento. Os GAGs atualmente indicados para felinos são glicosamina (precursor de GAG), na dose de 125 mg/gato, por via oral, a cada 24 horas (GUNN-MOORE, 2003; COSTA, 2009), ou polissulfato de pentosana, na dose de 50mg/gato, a cada 12 horas (HOSTUTLER ET AL, 2005; COSTA, 2009). Os possíveis efeitos colaterais incluem aumento do tempo de coagulação, inapetência e resistência à ação da insulina (GUNN-MOORE, 2003; COSTA, 2009).

**Antibióticos** - Não se deve administrar antibióticos, a não ser que o resultado da cultura urinária seja positivo (DOWERS, 2009).

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

CIF é uma doença de grande incidência sobre felinos domésticos, com recorrência freqüente, de origem multifatorial e ainda não completamente elucidada, sendo necessários, portanto, mais estudos quanto à causa do problema. O diagnóstico baseia-se na exclusão das demais possíveis causas de DTUIF. O tratamento objetiva redução da gravidade e recorrência dos sinais clínicos, e baseia-se em enriquecimento ambiental e instituição de dieta úmida. A obstrução uretral é a complicação mais grave da doença, necessitando tratamento emergencial. A compreensão e dedicação dos proprietários são extremamente importantes para o sucesso no manejo da doença. Os dados sobre a CIF no Brasil são escassos na literatura,

portanto, sugere-se a realização de mais estudos quanto à prevalência da doença nas condições de nosso país.

## 7. REFERÊNCIAS

### BIBLIOGRÁFICAS

APODACA, G. The Uroepithelium: Not Just a Passive Barrier. *Traffic*, v.5, n.2, p.117-128, 2004.

BARTGES, W.J. Diagnosis of urinary tract infections. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, v.34, n.4, p.923-933, jul.2004.

BARTGES, W.J., KIRK, C.A. Nutrition and Lower Urinary Tract Disease in Cats. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, v.36, p.1361-1376, 2006.

BIRDER, L.A. More than just a barrier: urothelium as a drug target for urinary bladder pain. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, v.289, p.489-495, set. 2005.

BRENMER, J.D., KRYSTAL, J.H., SOUTHWICK, S.M., CHARNEY, D.S. Noradrenergic mechanisms in stress and anxiety: I. Preclinical studies. *Synapse*, v.23, n.1, p.28-38, mai. 1996.

BUFFINGTON, C.A.T., CHWE, D.J., DIBARTOLA, S.P. Interstitial cystitis in cats. *The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, v.26, n.2, p.317-326, mar. 1996a.

BUFFINGTON, C.A.T., BLAISDELL, J.L., BINNS, S.P. Jr, WOODWORTH, B.E. Decreased urine glycosaminoglycan excretion in cats with interstitial cystitis. *The Journal of Urology*, v.155, n.5, p.1801-1804, mai. 1996b.

BUFFINGTON, C.A.T., CHEW, D.J., KENDALL, M.S., SCRIVANI, P.V., THOMPSON, S.B., BLAISDELL, J.L., WOODWORTH, B.E. Clinical evaluation of cats with nonobstructive urinary tract diseases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.210, n.1, p.46-50, jan. 1997.

BUFFINGTON, C.A.T., CHEW, D.J., WOODWORTH, B.E. Feline interstitial cystitis

*Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.215, n.5, p. 682-68, set.1999.

BUFFINGTON, C.A.T., PACAK, K. Increased plasma norepinephrine concentration in cats with interstitial cystitis. *The Journal of Urology*, v.165, n.6, p.2051-2054, jun.2001.

BUFFINGTON, C.A.T. External and internal influences on disease risk in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.220, n.7, p.994-1002, abr. 2002.

BUFFINGTON, C.A.T. Comorbidity of interstitial cystitis with other unexplained clinical conditions. *The Journal of Urology*, v.172, n.4, p.1242-1248, out. 2004.

BUFFINGTON, C.A.T., WESTROPP, J.L., CHEW, D.J., BOLUS, R.R. Clinical evaluation of multimodal environmental modification (MEMO) in the management of cats with idiopathic cystitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery* v.8, p.261-268, 2006.

CAMERON, M.E., CASEY, R.A., BRADSHAW, J.W., WARAN, N.K., GUNN-MOORE, D.A. A study of environmental and behavioural factors that may be associated with feline idiopathic cystitis. *The Journal of Small Animal Practice*, v. 45, n.3, p.144-147, mar. 2004.

CENTER, S.A., ELSTON, T.H., ROWLAND, P.H., ROSEN, D.K., REITZ, B.L., BRUNT, J.E., RODAN, I., HOUSE, J., BANK, S., LYNCH, L.R., DRING, L.A., LEVY, J.K. Fulminant hepatic failure associated with oral administration of diazepam in 11 cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.209, n.3, p.618-625, ago. 1996.

CHEW, D.J., BUFFINGTON, C.A., KENDALL, M.S., OSBORN, S.D., WOODWORTH, B.E. Urethroscopy, cystoscopy, and biopsy of the feline lower urinary tract. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal practice*, v.26, n.3, p.441-462, mai. 1996.

CHEW, D.J., BUFFINGTON, C.A., KENDALL, M.S., DIBARTOLA, S.P., WOODWORTH, B.E. Amitriptyline treatment for severe recurrent idiopathic cystitis in cats.

*Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.213, n.9, p.1282-1286, nov. 1998.

CHURCH, M.K., LOWMAN, M.A., REES, P.H., BENVON, R.C. Mast cells, neuropeptides and inflammation. *Inflammation Research*, v.27, n.1-2, p.8-16, 1989.

CHRISTMAS, T.J., RODE, J. Characteristics of mast cells in normal bladder, bacterial cystitis and interstitial cystitis. *British Journal of Urology*, v.68, n.5, p.473-478, nov. 1991.

CLASPER, M. A case of interstitial cystitis and Hunner's ulcer in a domestic shorthaired cat. *New Zealand Veterinary Journal*, v.38, n.4, p.158-160, dez. 1990.

COOPER, E. Feline urethral obstruction: A new approach to an old problem. *Anais IVECCS*, Phoenix, Arizona 2008; 171-174.

COSTA, F.V.A. Contribuição ao estudo da doença do trato urinário inferior felino (DTUIF) – Revisão de Literatura. *MedVep*, v.7, n.23, p.448-463, 2009.

DHUPA, N. e PROULX, J. Hypocalcemia and Hypomagnesemia. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v.28, n.3, p.587-605, mai.1998.

DROBATZ, K.J., HUGHES, D. Concentration of ionized calcium in plasma from cats with urethral obstruction. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.211, n.11, p.1392-1395, dez. 1997.

DROBATZ, K.J.; COLE, S.G. The influence of crystalloid type on acid-base and electrolyte status of cats with urethral obstruction. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, v.17, n.1, p. 15-21, jan.2007.

DOWERS, K. Nonobstructive idiopathic feline lower urinary tract disease: How to approach a puzzling disorder. *Veterinary medicine*, p. 84-93, fev. 2009.

ELBADAWI, A. Interstitial Cystitis: a critique of current concepts with a new proposal for pathologic diagnosis and pathogenesis. *Urology*, v.49, sup.5A, p.14-40, maio 1997.

FABRICANT, C.G., GILLESPIE, J.H., KROOK, L. Intracellular and Extracellular Mineral Crystal Formation Induced by Viral Infection of Cell Cultures. *Infection and Immunity*, v.3, n.3, p. 416-419, 1971.

FOREMAN, J.C. Peptides and neurogenic inflammation. *British Medical Bulletin*, v.43, n.2, p.386-400, 1987.

FORRESTER, S.D., ROUDEBUSH, P. Evidence-Based Management of Feline Lower Urinary Tract Disease. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, v. 37, p.553-558, 2007.

FOSSUM, T. Surgery of the Urinary Bladder and Urethra. Em: FOSSUM, T. *Small Animal Surgery*, p.481-515, 1997

FUKUHARA, K., KVETNANSKY, R., CIZZA, G., PACAK, K., OHARA, H., GOLDSTEIN, D.S., KOPIN, I.J. Interrelations between sympathoadrenal system and hypothalamo-pituitary-adrenocortical/thyroid systems in rats exposed to cold stress. *Journal of neuroendocrinology*, v.8, n.7, p.533-541, jul. 1996.

GAO, X., BUFFINGTON, C.A., AU, J.L. Effect of interstitial cystitis on drug absorption from urinary bladder. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v.271, n.2, p.818-823, nov. 1994.

GERBER, B. Short Term Follow Up of Cats with Obstructive Lower Urinary Tract Disease. *Anais 13o ECVIM-CA Congress*, 2003.

GERBER, B., BORETTI, S., KLEY, S., LALUHA, P., MÜLLER, C., SIEBER, N., UNTERER, S., WENGER, M., FLÜCKIGER, M., GLAUS, T., REUSCH, C.E. Evaluation of clinical signs and causes of lower urinary tract disease in European cats. *Journal of Small Animal Practice*, v.46, p.571-577, 2005.

GERBER, B., EICHENBERGER, S., REUSCH, C.E. Guarded long-term prognosis in male cats with urethral obstruction. *Journal of Feline Medicine and Surgery* v.10, p.16-23, 2008.

GIOVANINNI, L.H., PIAI, V.S. O uso da acupuntura no auxílio à terapia da doença

- idiopática do trato urinário inferior dos felinos. *Ciência Rural*, v.40, n.3, p.712-717, mar. 2010.
- GOY-THOLLOT, I. Management of the blocked cat. Anais SEVC Southern European Veterinary Conference. Barcelona, 2009
- GRAUER, G.F. Urinary Tract Disorders. Em: NELSON, R.W., COUTO, G. Small Animal Internal Medicine, 3ed., p. 816-827, 2003.
- GRIFFITH, C.A., STEIGERWALD, E.S., BUFFINGTON, C.A. Effects of a synthetic facial pheromone on behavior of cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.215, n.8, p.1154-1156, out. 2000.
- GUNN-MOORE, D.A. Feline Lower Urinary Tract Disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 5, n.2, p. 133-138, 2003.
- GUNN-MOORE, D.A., SHENOY, C.M. Oral glucosamine and the management of feline idiopathic cystitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v.6, n.4, p.219-22, ago. 2004.
- HOFMEISTER, M.A., H e F, RATLIFF, T.L., MAHONEY, T., BECICH, M.J. Mast cells and nerve fibers in interstitial cystitis (IC): an algorithm for histologic diagnosis via quantitative image analysis and morphometry (QIAM). *Urology*, v.49, sup.5A, p.41-47, mai. 1997.
- HOSTUTLER, R.A., CHEW, D.J., DiBartola, S.P. Recent Concepts in Feline Lower Urinary Tract Disease. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, v.35, p.147-170, 2005.
- HUNTHAUSEN, W. Evaluating a feline facial pheromone analogue to control urine spraying. *Veterinary Medicine*, v.95, n.2, p.151-154, 2000.
- HURST, R.E., MOLDWIN, R.M., MULHOLLAND, G.S. Bladder defense molecules, urothelial differentiation, urinary biomarkers and interstitial cystitis. *Urology*, v.69, n.4, sup.1, p.17-23, 2007.
- JASMIN, L., JANNI, G. Experimental neurogenic cystitis. *Advances in experimental medicine and biology*, v.539, p.319-335, 2003.
- JONES, B.R., SANSON, R.L., MORRIS, R.S. Elucidating the risk factors of feline lower urinary tract disease. *New Zealand Veterinary Journal*, v.45, n.3, p.100-108, jun. 1997.
- KIRSCHVINK, N., LHOEST, E., LEEMANS, J., ET AL. Effects of feeding frequency on water intake in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.19, p.476, 2005 apud FORRESTER, S.D., ROUDEBUSH, P. Evidence-Based Management of Feline Lower Urinary Tract Disease. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, v. 37, p.553-558, 2007.
- KOOLHAAS, J.M., KORTE, S.M., DE BOER, S.F., VAN DER VEGT, B.J., VAN REENEN, C.G., HOPSTER, H., DE JONG, I.C., RUIS, M.A., BLOKHUIS, H.J. Coping styles in animals: current status in behavior and stress-physiology. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, v.23, n.7, nov. 1999.
- KRAIJER, M., FINK-GREMMELS, J., NICKEL, R.F. The short-term clinical efficacy of amitriptyline in the management of idiopathic feline lower urinary tract disease: a controlled clinical study. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v.5, p.191-196, 2003.
- KRUGER, J.M., OSBORNE, C.A. The role of viruses in feline lower urinary tract disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.4, n.2, p.71-78, mar.- abr. 1990.
- KRUGER, J.M., OSBORNE, C.A., GOYAL, S.M., WICKSTROM, S.L., JOHNSTON, G.R., FLETCHER, T.F., BROWN, P.A. Clinical evaluation of cats with lower urinary tract disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.199, n.2, p.211-216, jul. 1991.
- KRUGER, J.M., OSBORNE, C.A. Recurrent, nonobstructive, idiopathic feline lower urinary tract disease: an illustrative case report. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v.31, n.4, p.312-316, jul.-ago. 1995.
- KRUGER, J.M., CONWAYS, T.S., KANEENE, J.B., PERRY, R.L., HAGENLOCKER, E., GOLOMBEK, A., STUHLER, J. Randomized controlled trial of the efficacy of short-term amitriptyline administration for treatment of acute, nonobstructive, idiopathic lower urinary tract

- disease in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.222,n.6, p.749-758, mar. 2003.
- KRUGER, J.M., OSBORNE, C.A., LULICH, J.P. Changing paradigms of Feline Idiopathic Cystitis. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, v.39, p.15-40, 2008.
- KVETNANSKÝ, R., PACÁK, K., FUKUHARA, K., VISKUPIC, E., HIREMAGALUR, B., NANKOVA, B., GOLDSTEIN, D.S., SABBAN, E.L., KOPIN, I.J. Sympathoadrenal system in stress. Interaction with the hypothalamic-pituitary-Adrenocortical system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v.771, p. 131-158, dez. 1995.
- KVETNANSKÝ, R., FUKUHARA, K., PACÁK, K., CIZZA, G., GOLDSTEIN, D.S., KOPIN, I.J. Endogenous glucocorticoids restrain catecholamine synthesis and release at rest and during immobilization stress in rats. *Endocrinology*, v.133, n.3, p.1411-1419, set. 1993.
- LAULE, G. E., Positive reinforcement training and environmental enrichment: enhancing animal well-being. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.223, n.7,p.969-973, out.2003.
- LAVELLE, J.P., MEYERS, S.A., RUIZ, W.G., BUFFINGTON, C.A., ZEIDEL, M.L., APODACA, G. Urothelial pathophysiological changes in feline interstitial cystitis: a human model. *American Journal of Physiology. Renal physiology*, v.278, n.4, p.540-553, abr. 2000.
- LAVELLE, J., MEYERS, S., RAMAGE, R., BASTACKY, S., DOTY, D., APODACA, G., ZEIDEL, M. Bladder permeability barrier: recovery from selective injury of surface epithelial cells. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, v.283, p.242-253, ago. 2002.
- LEE, J.A., DROBATZ, K.J. Characterization of the clinical characteristics, electrolytes, acid-base, and renal parameters in male cats with urethral obstruction. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, v.13, n.4, p.227-233, 2003.
- LEKCHAROENSUK, C., OSBORNE, C.A., LULICH, J.P. Epidemiologic study of risk factors for lower urinary tract disease in cats. *Journal of American Veterinary Medical Association*, v.218, n.9, p.1429-1435, mai. 2001.
- LEKCHAROENSUK, C., OSBORNE, C.A., LULICH, J.P. Evaluation of trends in frequency of urethrostomy for treatment of urethral obstruction in cats. *Journal of American Veterinary Medical Association*, v.221, n.4, p.502-505, ago.2002.
- LEWIS, S.A. Everything you wanted to know about the bladder epithelium but were afraid to ask. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, v.278, p.867-874, jun. 2000.
- LIMA, E.R., REIS, J.C., MENEZES, M.M., SANTOS, F.L., PEREIRA, M.F., ALMEIDA, E.L., TEIXEIRA, M.N., SILVA, M.G.V. Aspectos anatomopatológicos em gatos domésticos com doença do trato urinário inferior. *Medicina Veterinária*, v.2, n.4, p.17-26, 2008. Disponível em: <[http://www.dmv.ufrpe.br/revista/Aspectos\\_ana\\_tomo\\_v2n4.pdf](http://www.dmv.ufrpe.br/revista/Aspectos_ana_tomo_v2n4.pdf)>. Acesso em: 10 dez. 2010.
- MARKWELL, P.J., BUFFINGTON, C.A., CHEW, D.J., KENDALL, M.S., HARTE, J.G., DIBARTOLA, S.P. Clinical evaluation of commercially available urinary acidification diets in the management of idiopathic cystitis in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.214, n.3, p.361-365, fev. 1999.
- MAYER, R. Interstitial cystitis pathogenesis and treatment. *Current Opinion in Infectious Diseases*, v.20, n.1, p.77-82, fev.2007.
- MCMAHON, L.A., ELLIOTT, J.E., SYME, H.M. Prevalence and Risk Factors for Urinary Tract Infections in Cats With Chronic Renal Failure. Anais British Small Animal Veterinary Congress 2006
- MILLS, D.S., WHITE, J.C. Long-term follow up of the effect of a pheromone therapy on feline spraying behavior. *Veterinary Records*, v.147, p.746-747, 2000.

- OSBORNE, C.A., JOHNSTON, G.R., KRUGER, J.M., O'BRIEN, T.D., LULICH, J.P. Etiopathogenesis and biological behavior of feline vesicourachal diverticula. Don't just do something--stand there. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, v.17, n.3, p.697-733, mai. 1987.
- OSBORNE, C.A., KROLL, R.A., LULICH, J.P., JOHNSTON, G.R., KRUGER, J.M. Medical management of vesicourachal diverticula in 15 cats with lower urinary tract disease. *Journal of Small Animal Practice*, v.30, n.11, p.608-612, nov. 1989.
- OSBORNE, C.A., CAYWOOD, D.D., JOHNSTON, G.R., POLZIN, D.J., LULICH, J.P., KRUGER, J.M. Perineal urethrostomy versus dietary management in prevention of recurrent lower urinary tract disease. *Journal of Small Animal Practice*, v.32, n.6, p.296-305, jun. 1991.
- OSBORNE, C.A., CAYWOOD, D.D., JOHNSTON, G.R., POLZIN, D.J., LULICH, J.P., KRUGER, J.M., ULRICH, L.K. Feline perineal urethrostomy: a potential cause of feline lower urinary tract disease. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, v.26, n.3, p.535-549, mai. 1996a.
- OSBORNE, C.A., KRUGER, J.M., LULICH, J.P., JOHNSTON, G.R., POLZIN, D.J., ULRICH, L.K., SANNA, J. Prednisolone therapy of idiopathic feline lower urinary tract disease: a double-blind clinical study. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, v.26, n.3, p. 563-569, mai. 1996b.
- OSBORNE, C.A., KRUGER, J.M., LULICH, J.P., POLZIN, D.J. Feline urologic syndrome, feline lower urinary tract disease, feline interstitial cystitis: what's in a name? *Journal of American Veterinary Medical Association*, v.214, n.10, p.1470-1480, mai. 1999.
- PARSONS, C.L. The Role of the Urinary Epithelium in the Pathogenesis of Interstitial Cystitis/Prostatitis/Urethritis. *Urology*, v.69, n.4, sup.1, p.9-16, 2007.
- PATRONEK, G.J., GLICKMAN, L.T., BECK, A.M., MCCABE, G.P., ECKER, C. Risk factors for relinquishment of cats to an animal shelter. *Journal of American Veterinary Medical Association*, v.209, n.3, p.585-588, ago. 1996.
- PINHEIRO, A.P., *Doença do trato urinário inferior felino: um estudo retrospectivo*. Vila Real: Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, 2009. 47p. (Dissertação, Mestrado em Medicina Veterinária).
- RABELO, R.C., SOARES, J.A., LEITE, R.M.C. Aspectos emergenciais na síndrome urológica obstrutiva dos felinos. Disponível em: <<http://www.intensivet.com/publicacoes/artigoSartigoS%20copia.pdf>>. Acesso em 13 setembro 2010.
- RATNER, V. Interstitial cystitis: a chronic inflammatory bladder condition. *World Journal of Urology*, v.19, n.3, p.157-159, jun. 2001.
- RECHE J., A., HAGIWARA, M.K., MAMIZUKA, E. Estudo clínico da doença do trato urinário inferior em gatos domésticos de São Paulo. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v.35, n.2, p. 69-74, 1998a.
- RECHE J, A., BUFFINGTON, C.A. Increased tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the locus coeruleus of cats with interstitial cystitis. *The Journal of Urology*, v.159, n.3, p.1045-1048, mar. 1998b.
- RECHE J., A., HAGIWARA, M.K. Semelhanças entre a doença idiopática do trato urinário inferior dos felinos e a cistite intersticial humana. *Ciência Rural*, v.34, n.1, p.315-321, jan.-fev. 2004.
- RICE, C.C., KRUGER, J.M., VENTA, P.J., VILNIS, A., MAAS, K.A., DULIN, J.A., MAES, R.K. Genetic characterization of 2 novel feline caliciviruses isolated from cats with idiopathic lower urinary tract disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 16, n. 3, p. 293-302, mai.-jun. 2002.
- RICH, J.L., FABRICANT, C.G. Urethral Obstruction in Male Cats: Transmission Studies. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, v.33, n.2, p. 164-165, abr. 1969.
- RIESER, T.M. Urinary tract emergencies. *The Veterinary Clinics of North America. Small*

- Animal Practice*, v.35, n.2, p.359-373, mar. 2005.
- SANT, G.R., THEOHARIDES, T.C. The role of the mast cell in interstitial cystitis. *The Urologic Clinics of North America*, v.21, n.1, p.41-53, fev.1994.
- SANT, G.R., KEMPURAJ, D., MARCHAND, J.E., THEOHARIDES, T.C. The mast cell in interstitial cystitis: role in pathophysiology and pathogenesis. *Urology*, v.69, sup.4, p.34-40, 2007.
- SCANSEN, B.A., WISE, A.G., KRUGER, J.M., VENTA, P.J., MAES, R.K. Evaluation of a p30 Gene-Based Real Time Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction Assay for Detection of Feline Caliciviruses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.18, p. 135-138, 2004.
- SCANSEN, B.A., KRUGER, J.M., WISE, A.G., VENTA, P.J., BARTLETT, P.C., MAES, R.K. In vitro comparison of RNA preparation methods for detection of feline calicivirus in urine of cats by use of a reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay. *American Journal of Veterinary Research*, v.66, n.5, p.915-920, mai. 2005.
- SCHAER, M. The Use of Regular Insulin in the Treatment of Hyperkalémia in Cat with Urethral Obstruction. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v.11, p.106-109. jan./fev. 1975.
- SHROYER, E.L., SHALABY, M.R. Isolation of feline syncytia-forming virus from oropharyngeal swab samples and buffy coat cells. *American Journal of Veterinary Research*, v.39, n.4, p.555-560, abr. 1978.
- STERNBERG, E.M., CHROUSOS, G.P., WILDER, R.L., GOLD, P.W. The stress response and the regulation of inflammatory disease. *Annals of intern medicine*, v.117, n.10, p.854-866, nov. 1992.
- STRATER-KNOWLEN, I.M., MARKS, S.L. Use of muscle relaxants in feline obstructive lower urinary tract diseases. *Feline Practice*, v.25, n.5-6, p.26-33, 1997
- STURGESS, C.P., HESFORD, A., OWEN, H., PRIVETT, R. An investigation into the effects of storage on the diagnosis of cristallurya in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v.3, n.2, p.81-85, jun. 2001.
- SWENSON, C.L., BOISVERT, A.M., KRUGER, J.M., GIBBONS-BURGENER, S.N. Evaluation of modified Wright-staining of urine sediment as a method for accurate detection of bacteriuria in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.224, n.8, p.1282-1289, abr. 2004.
- THEOHARIDES, T.C., SANT, G.R., ELMANSOURY, M., LETOURNEAU, R., UCCI, A.J., MEARES, E.M.J. Activation of bladder mast cells in interstitial cystitis: a light and electron microscopic study. *The Journal of Urology*, v.153, n.3, p.629-636, mar. 1995.
- THEOHARIDES, T.C., KEMPURAJ, D., SANT, G.R. Mast cell involvement in interstitial cystitis: a review of human and experimental evidence. *Urology*, v.57, n.6, sup.1, p.47-55, jun. 2001.
- UPRICHARD, D.C., GREENBERG, D.A., SHEEHAN, P.P., SNYDER, S.H. Tricyclic antidepressants: therapeutic properties and affinity for alpha-noradrenergic receptor binding sites in the brain. *Science*, v.199, p.197-198, jan.1978.
- VAN ROOIJEN, J. Predictability and boredom. *Applied Animal Behaviour Science*, v.31, n.3-4 p.283-287, ago. 1991.
- VERANIC, P., JEZERNIK, K. Succession of events in desquamation of superficial urothelial cells as a response to stress induced by prolonged constant illumination. *Tissue & Cell*, v.33, n.3, p.280-285, jun. 2001.
- WALKER, A.D., WEAVER, A.D., ANDERSON, R.S., CRIGHTON, G.W., FENNELL, C., GASKELL, C.J., WILKINSON, G.T. An epidemiological survey of the feline urological syndrome. *Journal of Small Animal Practice*, v.18, n.4, p.283-301, abr. 1977.
- WALLIUS, B.M., TIDHOLM, A.E. Use of Pentosan Polysulphate in cats with idiopathic, non-obstructive lower urinary tract disease: a double blinded, randomized, placebo-controlled

trial. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v.11, p. 409-412, 2009.

WESTROPP, J.L., WELK, K.A., BUFFINGTON, A.T. Small Adrenal Glands in Cats with Feline Interstitial Cystitis. *The Journal of Urology*, v.170, p.2494-2497, dez. 2003.

WESTROPP, J.L., BUFFINGTON, T.C.A. Feline idiopathic cystitis: current understanding of pathophysiology and management. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, v.34, p.1034-1055, 2004.

WESTROPP, J.L., BUFFINGTON, C.A., CHEW, D. Feline Lower Urinary Tract Diseases. Em: ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 6 ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, p. 1828-1850, 2005.

WESTROPP, J.L., KASS, P.H., BUFFINGTON, C.A. Evaluation of the effects of stress in cats with idiopathic cystitis. *American Journal of Veterinary Research*, v.67, n.4, p.731-736, abr. 2006.

WILLEBERG, P., PRIESTER, W.A. Feline urological syndrome: associations with some time, space, and individual patient factors. *American Journal of Veterinary Research*, v.37, n.8, p.975-978, ago. 1976.

WILLIAMS, J. Surgical management of blocked cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v.11, p.14-22, 2009.