

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
Colegiado de Pós-Graduação em Ciência Animal**

**VARIÁVEIS PREDITORAS DA DOENÇA RENAL CRÔNICA E SUAS
COMORBIDADES EM GATOS (*FELIS CATUS*)**

Tathiana Mourão dos Anjos

**Belo Horizonte
UFMG - Escola de Veterinária
2018**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
Colegiado de Pós-Graduação em Ciência Animal**

**VARIÁVEIS PREDITORAS DA DOENÇA RENAL CRÔNICA E SUAS
COMORBIDADES EM GATOS (*FELIS CATUS*)**

Tathiana Mourão dos Anjos

Tese apresentada na Universidade Federal de Minas
Gerais como requisito parcial para a obtenção do grau
de Doutor em Ciência Animal
Área: Medicina e Cirurgia Veterinárias
Orientadora: Prof^a. Dr^a. Fabiola Oliveira Paes Leme
Co-orientador: Prof. Dr. Júlio César Cambraia Veadó
Co-orientador: Prof. Dr. Roberto Baracat de Araújo

**Belo Horizonte
UFMG - Escola de Veterinária
2018**

Anjos, Tathiana Mourão dos, 1977 -

A611v Variáveis preditoras da doença renal crônica e suas comorbidades em gatos (*Felis catus*) / Tathiana Mourão dos Anjos. – 2018.

150 p. : il.

Orientadora: Fabíola Oliveira Paes Leme

Co-orientadores: Júlio César Cambraia Veado, Roberto Baracat de Araújo

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária

Inclui bibliografia

1. Gato – Doenças – Teses. 2 – Insuficiência renal crônica – Teses. 3. Rins – Doenças – Teses.

I. Leme, Fabíola Oliveira Paes. II. Veado, Júlio César Cambraia. III. Araújo, Roberto Baracat de. IV. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Veterinária. V. Título.

CDD

–

636.808

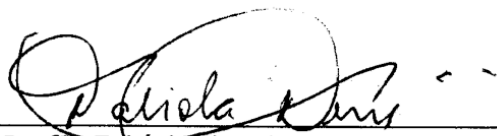
96

FOLHA DE APROVAÇÃO

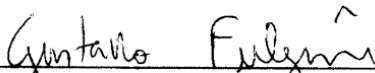
TATHIANA MOURÃO DOS ANJOS

Tese submetida à banca examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA ANIMAL, como requisito para obtenção do grau de DOUTOR em CIÊNCIA ANIMAL, área de concentração em MEDICINA E CIRURGIA VETERINÁRIAS.

Aprovada em 30 de Julho de 2018, pela banca constituída pelos membros:



Profª. Fabíola de Oliveira Paes Leme
Presidente – Orientador



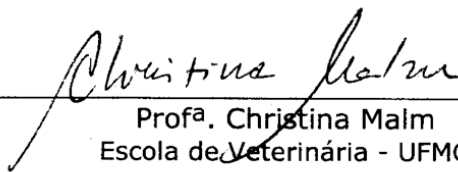
Prof. Gustavo de Oliveira Fulgêncio
Instituto Qualittas de Pós-Graduação



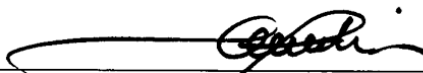
Prof. Bruno Divino Rocha
Centro Universitário de Belo Horizonte - UNI-BH



Prof. Rubens Antônio Carneiro
Escola de Veterinária - UFMG



Profª. Christina Malm
Escola de Veterinária - UFMG



Prof. Júlio César Cambraia Veado
Escola de Veterinária - UFMG

AGRADECIMENTOS

À Deus, pelo amparo e oportunidades sempre constantes em todos os momentos.

À minha família amada, especialmente minha mãe (pelo apoio incondicional), meu pai (mesmo distante, sempre torcendo por mim), meu irmão Leo (o melhor irmão que alguém pode ter), minha querida irmã Luciana, Odilon (meu segundo pai), minha madrinha tia Sônia, minha vovó Conceição tão amada (*in memoriam*), querido tio Reinaldo, meus amados sogros Fabiano e Valéria, por todo apoio, amor, carinho e especialmente, por toda compreensão pelos inúmeros momentos de ausência. Amo muito vocês!

À minha querida Bia, por cuidar diariamente e incansavelmente de mim e dos meus “filhinhos” como se fossem dela.

Ao querido e amado marido e colega Cristiano Augusto de Paula Tavares por toda dedicação, compreensão (às vezes nem tanta...), carinho e apoio incondicional em todos os momentos.

À Universidade Federal de Minas Gerais, em especial à Escola de Veterinária, pela oportunidade a mim proporcionada para realização desse projeto, pela infraestrutura e corpo docente que contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional.

Ao colegiado de Pós-Graduação pela paciência e esclarecimento constante. Ao CNPq pelo apoio financeiro que viabilizou a execução deste projeto. Ao CEUA-MG pela orientação e aprovação do projeto.

Aos melhores orientadores que alguém poderia ter, Fabíola, Júlio e Baracat, pela grande orientação na condução das minhas atividades e atribuições, por terem me dado a honra de ser orientada por vocês.

Querida orientadora Profa. Dra. Fabíola de Oliveira Paes Leme, um exemplo de profissional e de ser humano! Aprendi muito com você (a patologia clínica e a estatística nunca mais serão as mesmas para mim...!). Te agradeço por toda a paciência, carinho e acolhimento. Foi uma honra ser sua “desorientada”.

Sempre mestre e exemplo (e agora meu padrinho) querido Prof. Dr. Júlio César Cambraia Veado pela compreensão e carinho de sempre, pelos “puxões de orelha” e eternos ensinamentos.

Querido Prof. Dr. Roberto Baracat de Araújo, por ter acreditado e confiado em mim, pelos ensinamentos, objetividade e sensatez em suas correções.

Aos Professores Doutores convidados que compuseram a banca examinadora, Rubens Antônio Carneiro, Christina Malm, Gustavo de Oliveira Fulgêncio e Bruno Divino Rocha, exemplos de profissionais, por terem participado e engrandecido enormemente a minha tese.

À toda equipe Mia Vida Medicina Felina por ter continuado um trabalho de excelência aos nossos pacientes felinos, especialmente nos momentos (que foram muitos...) que estive ausente.

À Marcele Laux, pela paciência, ensinamentos e apoio fundamentais para realização da estatística

de todo o projeto.

Ao Dr. Marlon Sudário de Lima e Silva, meu médico cirurgião ortopedista, que me permitiu ficar de pé nos momentos em que minha coluna teimava em não ficar. Meu muito obrigada por ter me dado condições físicas e emocionais de continuar e finalizar o Doutorado.

À Camila Reis Eleutério, minha querida fisioterapeuta, que me fez (e ainda faz) acreditar ser possível ter mobilidade novamente.

À Rosângela, que cuidou de mim com enorme dedicação, carinho e paciência em um momento de muita fragilidade e desafios.

Aos amigos e colegas, pela amizade e troca de experiências. À querida amiga Pillar Gomide do Valle, gratidão.

Aos queridos tutores que gentilmente cederam seus animais tão amados para realização deste projeto e que estiveram sempre presentes.

Aos queridos e tão amados gatos que participaram do projeto. Sem eles não teria sido possível a realização deste estudo. Meu muito obrigada.

A todos, que de uma forma ou de outra, contribuíram para a concretização de mais uma etapa profissional, o Doutorado.

“Não creia que os animais sofram menos do que os seres humanos. A dor é a mesma, para eles e para nós. Talvez pior, pois eles não podem ajudar a si mesmos.” Louis J. Camuti

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
2. OBJETIVOS	19
2.1. Objetivo principal	19
2.2. Objetivos específicos	19
3. REVISÃO DE LITERATURA	20
3.1. CARACTERIZAÇÃO E DIAGNÓSTICO DO PACIENTE FELINO DOENTE RENAL CRÔNICO	20
3.1.1. Estadiamento da doença renal crônica	23
3.1.2. Complicações e sinais clínicos	25
3.1.3. Exames Complementares	28
3.1.3.1. Creatinina sérica	28
3.1.3.2. Ureia	28
3.1.3.3. SDMA	28
3.1.3.4. Hemograma	29
3.1.3.5. Eletrólitos	29
3.1.3.6. Taxa de filtração glomerular (TFG)	30
3.1.3.7. Densidade urinária (DU)	31
3.1.3.8. Sedimento urinário	31
3.1.3.9. Glicose	31
3.1.3.10. Relação proteína:creatinina urinária (RPC)	32
3.1.3.11. Enzimúria	32
3.1.3.12. Urocultura	32
3.1.3.13. Ultrassonografia abdominal	33
3.1.3.14. Ecodopplercardiografia	34
3.1.4. Considerações	35
3.2. DOENÇA RENAL CRÔNICA FELINA E COMORBIDADES	36
3.2.1. Desordem cardiovascular	36
3.2.2. Doença periodontal	39
3.2.3. Endocrinopatias	39
3.2.4. Doença virais	40
3.2.5. Doenças musculoesqueléticas	41
3.2.6. Tríade felina	41
3.2.7. Neoplasias	41
3.2.8. Nefrolitíase	42
4. MATERIAL E MÉTODOS	43
4.1. Aprovação do projeto	43
4.2. Animais selecionados	43
4.3. Grupos experimentais	43
4.4. Avaliações clínica, laboratorial e de imagem	44
4.5. Coleta e exames de sangue	46
4.6. Coleta e exames de Urina	47
4.7. Exames de imagem	48
4.8. Delineamento experimental e análise estatística	48
4.8.1. Determinação do n amostral	49
4.8.2. Seleção de variáveis preditoras	49
4.8.3. Modelo univariado de predição para cada comorbidade	49

4.8.4. Modelo multivariado linear	50
4.8.5. Particionamento recursivo	50
4.8.6. Análise de sobrevivência	50
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	51
5.1. Intervalos de referência dos gatos hígidos do grupo controle	51
5.2. Características dos animais estudados	52
5.3. Seleção de variáveis preditoras	54
5.4. Modelo univariado de avaliação das variáveis	55
5.4.1. Distribuição dos gatos doentes segundo estadiamento IRIS	57
5.4.2. Hemograma	58
5.4.2.1. Volume globular	58
5.4.2.2. Plaquetas	61
5.4.2.3. Leucócitos totais	62
5.4.2.4. Neutrófilos segmentados e bastonetes	64
5.4.2.5. Linfócitos	66
5.4.2.6. Monócitos	67
5.4.2.6. Eosinófilos	68
5.4.3. Proteinograma	69
5.4.4. Amilase	71
5.4.5. Lipase imunorreativa felina	73
5.4.6. Glicose e Frutosamina	74
5.4.7. T4 Total	77
5.4.8. Enzimas hepáticas	78
5.4.8.1. Bilirrubina total e GGT	78
5.4.8.2. Colesterol total	79
5.4.8.3. ALT	80
5.4.8.4. AST	82
5.4.8.5. ALP	83
5.4.9. Eletrólitos	84
5.4.9.1. Sódio e Cloro	84
5.4.9.2. Potássio	85
5.4.9.3. Cálcio e Fósforo	87
5.4.10. Ureia e Creatinina	91
5.4.11. Densidade urinária, RPC e Urocultura	94
5.4.11.1. Densidade urinária	94
5.4.11.2. Urocultura	96
5.4.11.3. Relação proteína:creatinina urinária (RPC)	97
5.4.12. Pressão arterial	99
5.4.13. Sinais clínicos	102
5.4.14. Achados ultrassonográficos e ecodopplercardiográficos	106
5.5. Análise multivariada	109
5.6. Particionamento recursivo	112
5.7. Análise de sobrevivência	114
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	123
7. CONCLUSÕES	125
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	126

9. ANEXO	141
-----------------------	------------

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Intervalos de referência de 168 gatos clinicamente hígidos, machos e fêmeas, com idade média de 5 anos, provenientes da mesorregião de Belo Horizonte/MG.....	51
Tabela 2. Média e desvio-padrão de idade, peso e escore de condição corporal e percentual de machos e fêmeas de gatos hígidos e portadores de DRC, sem (IRIS) e com comorbidades.....	52
Tabela 3. Análise de correlação de Pearson e Spearman ($r>0,6$).	54
Tabela 4. Variáveis significativamente relacionadas aos pacientes felinos doentes (com e sem comorbidades) em relação aos pacientes felinos hígidos.	55
Tabela 5. Variáveis significativamente relacionadas aos pacientes felinos doentes sem comorbidades em relação aos pacientes felinos hígidos.....	56
Tabela 6. Variáveis significativamente relacionadas aos pacientes felinos doentes sem comorbidades, estadiados segundo cada estágio IRIS da DRC.....	56
Tabela 7. Variáveis do Leucograma significativamente relacionadas aos pacientes felinos doentes (com e sem comorbidades) em relação aos pacientes felinos hígidos.....	62
Tabela 8. Relação específica entre creatinina e albumina e fósforos séricos.	94
Tabela 9. Relação específica entre RPC urinária e albumina sérica.....	99
Tabela 10. Relação específica entre pressão arterial sistólica (PAS) e Creatinina, Ureia, e RPC.	101
Tabela 11. Distribuição percentual de sinais clínicos de cada grupo doente renal.....	102
Tabela 12. Relações específicas entre sinais clínicos e variáveis preditoras.....	105
Tabela 13. Distribuição percentual de sinais ultrassonográficos de cada grupo doente renal.....	106
Tabela 14. Achados de ecodopplercardiograma em pacientes doentes renais com Cardiopatia com ocorrência significativa com variáveis preditoras.	108
Tabela 15. Proporção de achados de ecodopplercardiograma em pacientes doentes renais crônicos com Cardiopatia.....	108
Tabela 16. Parâmetros α e μ gerados pela análise de sobrevivência.....	115
Tabela 17. Percentual total de gatos hígidos e doentes renais, com e sem comorbidades, que sobreviveram e que evoluíram para o óbito.....	115
Tabela 18. Percentual total de doentes renais, com e sem comorbidades, distribuídos por grupos, que sobreviveram e que evoluíram para o óbito.....	115
Tabela 19. Média de algumas características zootécnicas, estadiamento, relação proteína:creatinina urinária (RPC) e <i>status</i> pressórico dos gatos que vieram a óbito.	117
Tabela 20. Variáveis contínuas significativamente correlacionadas à menor sobrevivência.....	118
Tabela 21. Variáveis significativas e preditoras de mortalidade.....	121

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estadiamento IRIS da DRC felina (Modificado de IRIS, 2016).	24
Figura 2. Sub-estadiamento IRIS da DRC felina (Modificado de IRIS, 2016).	24
Figura 3. Sub-estadiamento IRIS da DRC felina (Modificado de IRIS, 2016). Órgãos-alvo: olhos, rins, coração e cérebro.	24
Figura 4. Alterações renais observadas ao exame ultrassonográfico (a, c, e) e ao exame macroscópico (b, d, f), respectivamente. Doença policística renal (a, b), linfoma renal (c, d) e hidronefrose (e, f). Imagem ultrassonográfica (a) e macroscópica (b) de rim policístico de felino de 9 anos, da raça Persa. Imagem ultrassonográfica (c) e macroscópica (d) de rim com linfoma de felino de 3 anos, SRD, portador de leucemia viral felina (FeLV). Imagem ultrassonográfica (e) e macroscópica (f) de rim com hidronefrose grave em função de obstrução ureteral por ligadura accidental de ureter durante porcedimento de ovariossalpingohisterectomia (OSH).	34
Figura 5. Tipos de síndrome cardiorenal humana. Modificado de Ronco et al. (2010).	37
Figura 6. Tipos de desordem cardiovascular renal veterinária. Modificado de Pouchelon et al. (2015).	38
Figura 7. Distribuição dos grupos experimentais de acordo com a presença ou não de doença renal crônica e comorbidades. FFP, sigla utilizada para identificar: FIV, FeLV e PIF, respectivamente.	44
Figura 8. Mesa de atendimento para avaliação clínica (a), felino em período de aclimação em mesa de atendimento com difusor de feromônio no consultório (b), felino sendo submetido à mensuração de pressão arterial em local confortável e seguro (c), inspeção da cavidade oral (d), palpação da tireoide (e), felino sendo pesado em balança pediátrica com três dígitos após a vírgula (f).	45
Figura 9. Felino sendo submetido à venopunção de cefálica por meio de cateter intravenoso (a), felino sendo submetido à cistocentese guiada por exame ultrassonográfico (b), felino sendo submetido aos exames ultrassonográficos abdominal e ecodoplercardiográfico (c).	48
Figura 10. Média do estadiamento IRIS e distribuição percentual de todos os doentes renais crônicos, com e sem comorbidades em cada estágio IRIS.	57
Figura 11. Percentual de gatos doentes renais crônicos, distribuídos em seus respectivos grupos, em cada estágio IRIS.	58
Figura 12. Volume globular. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem. Car = Cardiopatia, Com = Múltiplas comorbidades, Dia = Diabetes, FFP = doenças virais, Hig = Hígidos, Mus = Doença musculoesquelética, Nefr = Nefrolitíase, Neo = Neoplasias, Per = Doença periodontal, Tri = Tríade.	59
Figura 13. Volume globular. Valores médios de cada classe (intervalos de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 33 a 43%).	60
Figura 14. Anemia. Distribuição percentual total e por classe de gatos anêmicos (VG<32%) (intervalos de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 33 a 43%). Colunas em tracejado se referem ao percentual de gatos anêmicos de cada classe enquanto que as colunas escuras se referem ao percentual total de gatos anêmicos de cada classe em relação ao percentual total de gatos anêmicos.	61
Figura 15. Plaquetas. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem. Valores médios entre doentes e hígidos (intervalos de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 316 a 496 mil/mm ³).	62
Figura 16. Leucograma. Valores médios de hígidos e doentes com e sem comorbidades (intervalos de referência segundo valores obtidos do grupo controle: Leucócitos totais - 6,8 a 18,0	

mil/mm ³ , Neutrófilos segmentados - 4,375 a 9,881 mil/mm ³ , Neutrófilos bastonetes - 0 a 0,125 mil/mm ³ , Linfócitos - 1,970 a 5,074 mil/mm ³ , Monócitos - 0,183 a 0,761 mil/mm ³ , Eosinófilos - 0,272 a 0,936 mil/mm ³).	63
Figura 17. Leucócitos totais. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem.....	64
Figura 18. Leucócitos totais. Valores médios de cada classe (intervalos de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 6,8 a 18,0 mil/mm ³).	64
Figura 19. Neutrófilos segmentados e bastonetes. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem.	65
Figura 20. Neutrófilos segmentados e bastonetes. Valores médios de cada classe (intervalos de referência segundo valores obtidos do grupo controle: Neutrófilos segmentados - 4,375 a 9,881 mil/mm ³ e Neutrófilos bastonetes - 0 a 0,125 mil/mm ³).	66
Figura 21. Linfócitos. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem (intervalos de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 1,970 a 5,074 mil/mm ³).	67
Figura 22. Linfócitos. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem (intervalos de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 1,970 a 5,074 mil/mm ³). Legenda: car - Cardiopatia; com - Múltiplas comorbidades; dia - Diabetes, FFP - Doenças virais; hig - hígidos; mus - Doença musculoesquelética; nefr - Nefrolitíase; NEO - Neoplasias; per -Doença periodontal; tri - Tríade.	67
Figura 23. Monócitos. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem (intervalos de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 0,183 a 0,761 mil/mm ³).	68
Figura 24. Eosinófilos. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem (intervalos de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 0,272 a 0,936 mil/mm ³).	69
Figura 25. Proteinograma. Valores médios entre doentes e hígidos (intervalos de referência segundo valores obtidos do grupo controle: Proteína Total - 5,9 a 6,7 g/dL, Albumina - 2,3 a 3,7 g/dl e Globulina - 3 a 3,6 g/dL).	69
Figura 26. Proteinograma. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem.....	70
Figura 27. Percentual de gatos doentes renais hipoalbuminêmicos, com e sem comorbidades.	71
Figura 28. Amilase. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem. Valores médios de hígidos e doentes com e sem comorbidades (intervalo de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 881 a 1937 UI/L).	72
Figura 29. Lipase imunorreativa. Variável binária. Modelo GLM, distribuição binomial com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem. Percentual de gatos, em cada classe, que apresentaram lipase imunorreativa escore anormal (referência: escore 0 - normal, escore 1 - anormal ou pancreatite).	74

Figura 30. Glicose. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem. Valores médios de hígidos e doentes com e sem comorbidades (intervalo de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 93 a 141 mg/dL).....	75
Figura 31. Frutossamina. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem. Valores médios de hígidos e doentes com e sem comorbidades (intervalo de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 235 a 277 $\mu\text{olm/L}$).....	75
Figura 32. T4 Total. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor P significativo são destacadas na imagem. Valores médios entre doentes e hígidos (intervalo de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 1,2 a 4 mcg/dL).....	77
Figura 33. Bilirrubina e GGT. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem.	78
Figura 34. Bilirrubina e GGT. Valores médios de hígidos e doentes com e sem comorbidades (intervalo de referência segundo valores obtidos do grupo controle: Bilirrubina total - 0,2 a 0,4 mg/dL e GGT - 0,9 a 2,6 UI/L).....	79
Figura 35. Colesterol total. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor P significativo são destacadas na imagem. Valores médios entre hígidos e doentes com e sem comorbidades (intervalo de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 54 a 230 mg/dL).	80
Figura 36. ALT. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor P significativo são destacadas na imagem. Valores médios entre hígidos e doentes com e sem comorbidades (intervalo de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 20 a 52 UI/L).....	81
Figura 37. AST. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor P significativo são destacadas na imagem. Valores médios de hígidos e doentes com e sem comorbidades (intervalo de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 9 a 26 UI/L).....	83
Figura 38. Fosfatase alcalina (ALP). Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor P significativo são destacadas na imagem. Valores médios de hígidos e doentes com e sem comorbidades (intervalo de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 2,2 a 37,5 UI/L).....	84
Figura 39. Sódio e Cloro. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor P significativo são destacadas na imagem. Valores médios de hígidos e doentes com e sem comorbidades (intervalo de referência segundo valores obtidos do grupo controle: Na - 146 a 153 mEq/L e Cl -113 a 124 mEq/L).	85
Figura 40. Potássio. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor P significativo são destacadas na imagem (intervalo de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 4,1 a 4,9 mEq/L).	86
Figura 41. Distribuição percentual de gatos doentes renais, com e sem comorbidades, hipocalêmicos em cada classe de comorbidade e em cada estágio IRIS da DRC (intervalo de referência de Potássio sérico segundo valores obtidos do grupo controle: 4,1 a 4,9 mEq/L).....	86
Figura 42. Cálcio. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor P significativo são destacadas na	

imagem. Gráfico demonstrando valores médios entre doentes e hígidos (intervalo de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 8,08 a 10,1 mg/dL).	88
Figura 43. Fósforo. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor P significativo são destacadas na imagem. Valores médios de hígidos e doentes com e sem comorbidades. Percentual de gatos, em cada grupo, que apresentaram hiperfosfatemia (intervalo de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 3,0 a 5,4 mg/dL).	89
Figura 44. Valores médios do Produto Ca x P de gatos hígidos e doentes, com e sem comorbidades (valor de referência: ideal < 55, segundo Mafra, 2003).	91
Figura 45. Ureia. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor P significativo são destacadas na imagem. A interseção da regressão e apenas as classes com valor P significativo são destacadas na imagem. Valores médios de hígidos e doentes com e sem comorbidades (intervalo de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 38 a 57 mg/dL).	92
Figura 46. Creatinina. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor P significativo são destacadas na imagem. A interseção da regressão e apenas as classes com valor P significativo são destacadas na imagem. Valores médios de hígidos e doentes com e sem comorbidades (intervalo de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 0,6 a 1,3 mg/dL).	93
Figura 47. Densidade urinária. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor P significativo são destacadas na imagem. Gráfico com percentual de gatos, distribuídos em seus respectivos grupos, que apresentaram valores de Densidade urinária abaixo de 1,035. Gráfico demonstrando valores médios entre doentes e hígidos (intervalo de referência - >1,035, segundo IRIS, 2015).	95
Figura 48. Percentual total e por classes de gatos doentes (com e sem comorbidades) que apresentaram Urocultura positiva.	97
Figura 49. Relação proteína:creatinina urinária (RPC). Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem.	97
Figura 50. Distribuição percentual total e por grupo de gatos doentes com e sem proteinúria. RPC < 0,2 (sem proteinúria), RPC 0,2-0,4 (proteinúria limítrofe) e RPC > 0,4 (proteinúria).	98
Figura 51. Pressão arterial. Hígidos, doentes (com e sem comorbidades) e doentes sem comorbidades. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem.	100
Figura 52. Pressão arterial. Grupos de doentes com comorbidades. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão são destacadas na imagem. Todos os grupos apresentaram significância. Legenda: Car - Cardiopatia; Dia - Diabetes; Hip - Hipertireoidismo; FFP - Doenças virais; Neo - Neoplasias; Nefro - Nefrolitíase; Perio - Doença periodontal; Tri - Tríade; Mus - Doença musculoesquelética; Com - Múltiplas comorbidades.	100
Figura 53. Pressão arterial. Gráficos com percentual de gatos, distribuídos em seus respectivos grupos, que apresentaram valores de Normotensão (PAS abaixo de 160 mmHg), Hipertensão moderada (PAS entre 160 a 180 mmHg) e Hipertensão severa (PAS acima de 180 mmHg).	101
Figura 54. Somatório de sinais clínicos em relação as classes. Números em asterisco indicam as classes com maior significância. Nefrolitíase foi a principal delas.	105
Figura 55. Sinais clínicos e laboratorial de hipocalcemia na DRC. Paciente com postura plantigrada (centro) e ventroflexão cervical de cabeça e pescoço (à direita).	105

Figura 56. Análise de Redundância entre ocorrência das comorbidades e as variáveis do modelo mínimo selecionado. Primeiro eixo (horizontal) 28,3% de explicação, segundo eixo (vertical) 24,5% de explicação, terceiro eixo (profundidade) 23%, totalizando 71% de explicação nos três primeiros eixos. Análise de variância (ANOVA) dos escores significativos ($p=0,001$). FFP = grupo doentes renais com doenças virais, Mus = grupo doentes renais com doença musculoesquelética, + com = grupo doentes renais com múltiplas comorbidades, PT = proteína total.....	109
Figura 57. Análise de redundância entre ocorrência das comorbidades e ocorrência dos sinais clínicos. O primeiro eixo (horizontal) apresentou 60% de explicação, o segundo eixo (vertical) 13% de explicação e a análise de variância dos escores (ANOVA) foi significativa ($p=0,001$). FFP = grupo doentes renais com doenças virais, Mus = grupo doentes renais com doença musculoesquelética, COM = grupo doentes renais com múltiplas comorbidades, Cardio = grupo doentes renais com cardiopatia, TRI= grupo doentes renais com tríade felina, DRC = grupos de doentes renais (IRIS 1 a 4) sem comorbidades.....	110
Figura 58. Análise de redundância entre ocorrência dos achados de ultrassom e as comorbidades associadas à doença renal. O primeiro eixo (horizontal) apresentou 74% de explicação, o segundo eixo (vertical) 15% de explicação e a análise de variância dos escores (ANOVA) foi significativa ($p=0,001$). FFP = grupo doentes renais com doenças virais, COM = grupo doentes renais com múltiplas comorbidades, Cardio = grupo doentes renais com cardiopatia, DRC = grupos de doentes renais (IRIS 1 a 4) sem comorbidades.....	111
Figura 59. Análise de redundância entre estadiamento IRIS e variáveis preditoras. O primeiro eixo (horizontal) apresentou 41,8% de explicação, o segundo eixo (vertical) 31,9% de explicação, totalizando 72% de explicação nos dois primeiros eixos e a análise de variância dos escores (ANOVA) foi significativa ($p=0,001$). Hig = grupo de gatos hígidos, RPC = relação proteína:creatinina urinária.....	112
Figura 60. Árvore de classificação gerada pelo modelo “ <i>random forest</i> ”. Acurácia 0,37 5 ($p<0.001$).	113
Figura 61. Diagrama da árvore condicional de inferência. Na base, é ressaltada apenas os grupos mais explicativos. A ordem dos grupos na base é: Cardiopatia - Múltiplas comorbidades - Diabetes - DRC (IRIS 1 a 4) - Doenças virais (FFP) - Hígidos - Hipertireoidismo - Doença musculoesquelética - Nefrolitíase - Neoplasia - Doença periodontal - Tríade.	114
Figura 62. Curvas de sobrevivência geradas por meio dos parâmetros alfa e tempo médio de morte gerados a partir da função de regressão survreg (período de tempo estudado de 48 meses).	116
Figura 63. Variáveis significativas e preditoras de mortalidade. Percentual de incremento dos doentes vivos e doentes que vieram a óbito comparado ao hígidos.....	121

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALB	Albumina
ALP	Fosfatase alcalina
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
BUN	Ureia
Ca	Cálcio
CHGM	Concentração de hemoglobina globular média
CL	Cloro (cloreto)
CMH	Cardiomiopatia hipertrófica
CREA	Creatinina
DCvR	Desordem cardiovascular renal
DRC	Doença renal crônica
DU	Densidade urinária
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
FeLV	Leucemia viral felina
FFP	FIV - FeLV – PIF
FIV	Imunodeficiência viral felina
GGT	Gama glutamil transferase
GLM	Modelo linear generalizado
GLOB	Globulina
HGM	Hemoglobina globular média
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IRA	Injúria renal aguda
IRIS	Sociedade internacional de interesse renal
K	Potássio
Mg/dL	Miligramas por decilitro
µg/mL	Microgramas por mililitro
Na	Sódio
P	Fósforo (fosfato)
PA	Pressão arterial (sistêmica)
PAS	Pressão arterial sistólica
PIF	Peritonite infecciosa felina
PT	Proteína total
R A/G	Relação albumina globulina
RPC	Relação proteína:creatinina urinária
RPM	Rotações por minuto
SCR	Síndrome cardiorrenal
SDMA	Dimetil arginina simétrica
TBIL	Bilirrubina total
TGF	Taxa de filtração glomerular
US	Ultrassom
VG	Volume globular
VGM	Volume globular médio

RESUMO

A doença renal crônica é a doença renal mais comum da espécie felina, especialmente em gatos de meia idade e idosos. Comorbidades como doenças metabólicas, doenças infecciosas e neoplasias também são bastante frequentes em gatos. Foram selecionados 168 gatos hígidos e 168 gatos doentes renais crônicos, com e sem comorbidades associadas. Os animais foram submetidos à avaliações clínica, laboratorial e de imagem. O principal objetivo do presente trabalho foi identificar e correlacionar as variáveis preditoras da doença renal crônica felina e de suas principais comorbidades. Os dados obtidos foram analisados por meio de análises estatísticas uni e multivariada. Foi possível identificar variáveis preditoras da doença renal crônica felina e de diferentes comorbidades, como também demonstrar a forte influência de sua ocorrência sobre o prognóstico de pacientes felinos doentes renais crônicos. Árvores de decisão clínico-laboratoriais foram criadas para auxiliar no diagnóstico e na conduta do paciente felino doente renal crônico portador de algum tipo de comorbidade, associada ou não à doença renal crônica. As variáveis que mais predizem desfecho de óbito em gatos portadores de doença renal crônica são: ureia, creatinina, fósforo, amilase, hemoglobina, volume globular, leucócitos totais, neutrófilos segmentados, globulina, pressão arterial, densidade urinária, proteína total e RPC. E os sinais clínicos são: prostração, perda de peso, encefalopatia urêmica, dor, estomatite urêmica, ventroflexão cervical/postura plantígrada, náusea, vômito, palidez de mucosas, poliúria/polidipsia e desidratação.

Palavras-Chave: Doença renal crônica felina, DRC, comorbidades, gato, felino, variáveis, preditoras.

ABSTRACT

A chronic kidney disease is a more common feline kidney disease, especially in middle-aged cats and the elderly. Comorbidities such as metabolic diseases, infectious diseases and neoplasms are quite frequent in cats. 168 healthy cats and 168 chronic kidney patients were selected, with and without associated comorbidities. The animals were reached in clinical, laboratory and imaging. The main objective of the present study was to identify and correlate as predictive variables of chronic kidney disease and its main comorbidities. Data were analyzed through univariate and multivariate statistical analyzes. It was possible to identify predictive variables of feline chronic kidney disease and of different comorbidities, as well as to demonstrate the strong influence of its occurrence on the prognosis of feline chronic kidney patients. Clinical-laboratory decision trees were created to aid in the diagnosis and conduct of the chronic renal patient feline patient with some type of comorbidity, associated or not with chronic kidney disease. The variables that most predict death outcome in cats with chronic kidney disease are: urea, creatinin, phosphorus, amylase, hemoglobin, globular volume, total leukocytes, segmented neutrophils, globulin, blood pressure, urinary density, total protein and UPC. And the clinical signs are: prostration, weight Loss, uremic encephalopathy, pain, uremic stomatitis, cervical ventroflexion/plantar posture, nausea, vomiting, mucosal Paleness, polyuria / polydipsia, and dehydration.

Keywords: Chronic renal disease, CKD, comorbidities, cat, feline, variables, predictors.

1. INTRODUÇÃO

Qualquer condição que cause uma agressão aos glomérulos, túbulos ou ao interstício é considerada uma injúria renal. As injúrias podem ser discretas e não causarem qualquer dano ao parênquima renal. Porém, muitas são as causas da instalação dos quadros de insuficiência renal funcional. A identificação de fatores preditores e comorbidades que possam gerar ou agravar injúrias renais, é fundamental para que a instalação de alterações irreversíveis, tais como a doença renal crônica (DRC), possam ser evitadas.

A injúria renal aguda (IRA) é caracterizada pela diminuição súbita da função renal acometendo principalmente, as funções excretoras, do equilíbrio ácido-básico e hidroeletrolítico. Caracteriza-se por ter caráter reversível e ser resultado de diferentes fenômenos, ou seja, tem sempre uma causa presente (Veado et al., 2014).

A detecção precoce de lesão renal, identificação de sua etiologia e instituição de terapêutica adequada, facilita a apropriada intervenção para atenuar, ou inibir, o dano e o desenvolvimento de insuficiência renal aguda, muitas vezes causa de doença renal crônica adquirida (Yu et al., 2002; Grauer, 2005).

A doença renal crônica trata-se de lesão renal grave, caracterizada pela perda definitiva e irreversível de massa funcional ou estrutural de um ou de ambos os rins, com redução variável da taxa de filtração glomerular (TFG) e, perda progressiva de funções renais (Polzin, 2011). Diferente do que ocorre na IRA, a causa da DRC é difícil de determinar.

Na medicina humana, existem comprovações que várias comorbidades aumentam o risco de desenvolvimento de doença renal crônica, como por exemplo, doenças cardiovasculares, *diabetes mellitus* e hipertensão sistêmica. Embora sejam considerados como fatores de risco, essas constatações são ainda bastante limitadas na medicina felina (Jepson, 2016), portanto, faltam evidências científicas (Reynolds e Lefebvre, 2013). Dessa maneira, uma combinação estatística de análises uni e multivariada, em que são empregados vários métodos e técnicas estatísticas, de forma separada e simultânea, respectivamente, talvez possa nos oferecer uma melhor interpretação e correlação dos dados a serem estudados, como variáveis preditoras e comorbidades na doença renal felina. Consequentemente, pode-se melhor entender sobre o paciente doente renal crônico e suas variáveis, bem como as interações entre as variáveis, que representam um melhor ou pior prognóstico de vida. Assim, devem-se empregar de maneira mais racional, preventiva, bem como curativa, os conceitos de renoproteção e oferecer ao paciente felino doente renal crônico maior e melhor sobrevida.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal

Identificar e correlacionar as variáveis preditoras da doença renal crônica felina e de suas principais comorbidades a partir da combinação entre análises estatísticas uni e multivariada.

2.2. Objetivos específicos

Estabelecer intervalos de referência de normalidade para analitos bioquímicos de gatos hígidos do município de Belo Horizonte e região metropolitana e a proporcionalidade entre os analitos correlatos.

Correlacionar os sinais clínicos mais prevalentes na DRC e suas comorbidades.

Determinar qual comorbidade altera o maior número de variáveis.

Determinar quais variáveis são mais significativas.

Determinar quais os achados ultrassonográficos e ecodopplercardiográficos mais prevalentes na DRC e suas comorbidades.

Estabelecer as variáveis preditoras de sobrevivência em gatos portadores de DRC.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. CARACTERIZAÇÃO E DIAGNÓSTICO DO PACIENTE FELINO DOENTE RENAL CRÔNICO

Os rins são órgãos que desempenham importantes funções no organismo como filtração do sangue e excreção de substâncias indesejadas, regulação do equilíbrio hidroeletrolítico e ácido básico, bem como regulação da osmolalidade, do volume de líquido circulante e da pressão arterial. Além disso, também são responsáveis pela secreção de substâncias importantes como a eritropoietina e a renina, além de participar do metabolismo de hormônios como a vitamina D (DiBartola, 2004). Quando ocorre qualquer injúria renal, algumas ou todas as funções desempenhadas pelos rins podem ficar prejudicadas, especialmente se a doença renal for crônica. Desse modo, por meio de alterações comportamentais, clínicas, laboratoriais e/ou de imagem, é possível evidenciar e caracterizar um gato portador de DRC.

Os gatos podem apresentar doenças renais em qualquer idade, entretanto, a taxa de mortalidade usualmente aumenta com o avançar da idade (Miyagawa et al., 2010). Pelo menos 30% a 50% dos felinos acima de 15 anos apresentam evidências de disfunção renal (Lulich et al., 1992).

Em um estudo retrospectivo, Worwag e Langston (2008), avaliaram 32 gatos com injúria renal aguda. Dos 32 gatos avaliados, 36% foram submetidos à eutanásia, 20% morreram, 24% sobreviveram e retornaram à função renal normal e 20% sobreviveram, entretanto, evoluíram para DRC.

As injúrias renais agudas podem ocorrer por causas pré-renais, renais e/ou pós-renais. Quando a causa é pré-renal, a lesão renal ocorre por interferência na hemodinâmica vascular, com diminuição do fluxo sanguíneo aos rins. Desidratação, anemia, hipovolemia (hipotensão), hemorragia, sedação ou anestesia são as causas mais importantes de IRA pré-renal. A IRA renal, é resultante de causas infecciosa, inflamatória, isquêmica ou tóxica, acometendo diretamente o parênquima renal, podendo as lesões serem glomerulares, tubulares e/ou intersticiais. A IRA pós-renal ocorre por qualquer fator causador de interrupção do fluxo urinário como obstruções ou rupturas do trato urinário, que impedem a passagem de urina pelas vias urinárias. Desta maneira, ocorre um aumento de pressão do líquido no interior dos túbulos e o mesmo interfere com a filtração glomerular e, conseqüentemente ocorre acúmulo de catabólitos no organismo (Veado et al., 2014).

A DRC, além de ser a doença renal mais comum da espécie felina (Reynolds e Lefebvre, 2013), é também a desordem metabólica mais comum da espécie (Brown et al., 2016), sendo prevalente em gatos idosos e uma das principais causas de morbidade e mortalidade (Finch et al., 2016). O risco de ocorrência na espécie felina é três vezes maior que na espécie canina, sendo a segunda causa de óbito por afecção crônica na espécie (Anjos et al., 2014a). A prevalência de ocorrência da DRC felina varia de 1 a 50% (Brown et al., 2016).

A DRC ocorre em felinos de qualquer idade, mas é mais comumente diagnosticada em animais idosos, especialmente acima de sete anos de idade, entretanto deve ser considerada em qualquer

paciente felino com ureterolítase, hipertireoidismo, infecção por retrovírus, hipertensão sistêmica, distúrbios cardiovasculares ou infecção urinária (Reynolds e Lefebvre, 2013).

É uma afecção progressiva, com lesões estruturais irreversíveis que mesmo diagnosticando e tratando a causa inicial, o que geralmente não acontece no momento do diagnóstico (Grauer, 2015; Sparkes et al., 2016), pode evoluir, sendo de caráter auto perpetuador (Reynolds e Lefebvre, 2013).

A maioria dos gatos com DRC apresenta lesões renais semelhantes e o diagnóstico histopatológico predominante nesses casos é a nefrite túbulointersticial crônica e a fibrose renal (DiBartola et al., 1987; Chakrabarti et al., 2013). Os néfrons, cronicamente doentes, apresentam alterações que variam de atrofia grave e substituição por tecido conjuntivo fibroso à hipertrofia acentuada. As alterações histopatológicas não são específicas para a doença e, portanto, a causa quase sempre é desconhecida (DiBartola, 2004).

A etiologia subjacente da DRC na maioria dos gatos, em que a fibrose túbulointersticial crônica está presente, não é compreendida. Independentemente da etiologia, a natureza progressiva da fibrose renal resulta na deterioração da função renal a despeito do insulto renal inicial. A fibrose túbulointersticial renal é reconhecida como a via comum final para todas as doenças renais em pacientes humanos, seja qual for a etiologia (Prunotto et al., 2011) e é a lesão patológica mais bem correlacionada com a função renal tanto em seres humanos (Risdon et al., 1968) como em gatos (Yabuki et al., 2010; Chakrabarti et al., 2013).

É improvável que as alterações túbulointersticiais observadas em gatos com DRC simplesmente representem a via final comum de destruição renal (Brown et al., 1997), mesmo quando observada no quarto estágio IRIS da doença renal, já que essas mesmas lesões são também observadas em estágios iniciais da DRC felina precoce (Chakrabarti et al., 2013; McLeland et al., 2015), embora, em menor grau. A presença de alterações túbulointersticiais semelhantes nos estágios iniciais e avançados da DRC felina é consistente com a proposta de que um ou mais insultos túbulointersticiais primários são fatores críticos de iniciação na DRC felina (Brown et al., 2016). Parece ser mesmo mais provável que uma combinação de fatores intrínsecos (relacionados ao gato), fatores ambientais e/ou repetidos e intermitentes insultos renais agudos atuem em conjunto como fatores desencadeantes ou causadores da doença renal crônica felina.

Não há, atualmente, nenhum tratamento eficaz que retarda significativamente a progressão da fibrose renal em seres humanos ou em gatos. Portanto, muita atenção é direcionada para identificar fatores que influenciam ou impulsionam a progressão da fibrose, a fim de identificar potenciais alvos terapêuticos (Brown et al., 2016).

A DRC pode ser congênita, familiar ou adquirida em sua origem. Em geral, pode-se suspeitar de causas congênitas e familiares com base na história familiar e racial, como em gatos da raça Persa e Abissínio, na data do início da doença renal ou nos achados radiográficos e ultrassonográficos (Grauer, 2015). A DRC adquirida pode resultar de qualquer processo patológico que cause lesão aos glomérulos, túbulos, ao interstício ou à vasculatura renal, e que provoque perda irreversível suficiente de néfrons funcionais que resulte em insuficiência renal primária (Polzin, 2011). Dentre as causas de DRC adquirida destacam-se as imunológicas, inflamatórias, infecciosas, neoplásicas, nefrotóxicas, isquêmicas, obstrutivas e idiopáticas.

Doenças, como por exemplo, amiloidose, doença policística renal, linfoma renal são reconhecidas como causas de doença renal, entretanto, além da idade, fatores evidentes de risco para o desenvolvimento de nefropatia ainda não foram identificados (Sparkes et al., 2016). Episódios únicos ou repetidos, de injúria renal aguda secundário a processos obstrutivos, nefrotoxinas, pielonefrite ou injúrias isquêmicas, também podem contribuir para progressão da DRC (Finch et al., 2016).

Ainda não está claro quantos gatos com DRC em estágio inicial têm dano renal intrínseco que provavelmente progredirá. Além disso, não há estudos examinando a patologia renal nesses estágios iniciais da doença natural e correlacionando às alterações fibróticas e inflamatórias tipicamente relatadas em gatos doentes renais crônicos (Finch et al., 2018). A realização de uma biopsia renal poderia fornecer informações valiosas sobre a fisiopatologia da doença, de acordo com Finch et al. (2018), e deveria ser considerada sempre que houvesse uma sugestão de declínio da função renal e um potencial dano renal intrínseco, a partir da observação de um aumento na concentração de creatinina sérica ou uma redução na taxa de filtração glomerular (TFG), por meio de monitoramento seriado.

Dados sugerem que a prevalência de DRC felina tem aumentado (Reynolds e Lefebvre, 2013), porém, não se sabe ao certo se o aumento é decorrente do maior atendimento aos felinos, devido à maior longevidade da espécie, sobretudo com os avanços da medicina veterinária, ou se ao maior número de diagnósticos (Anjos, 2014).

Evidências como o aumento da prevalência de DRC em gatos idosos (Reynolds e Lefebvre, 2013), maior prevalência de glomérulos escleróticos em rins de gatos geriátricos (McLeland et al., 2015), alteração nas defesas antioxidantes do felino doente renal crônico (Zel et al., 2014) e aumento da prevalência de comorbidades em gatos mais velhos, particularmente aquelas que acometem os rins, como hipertireoidismo, hipertensão arterial sistêmica, doença periodontal e doença inflamatória intestinal (Brown et al., 2016), sugerem que a senilidade possa atuar como um fator de susceptibilidade ao desenvolvimento da DRC.

Nos rins, a perfusão cortical é muito maior do que a perfusão medular. Como resultado, dentro dos rins normais, a pressão de oxigênio tecidual é de aproximadamente 45 mmHg no córtex, e diminui progressivamente para aproximadamente 10 mmHg na medula (Palm e Nordquist, 2011). A porção S3 do túbulo proximal e a porção ascendente espessa medular da alça de Henle, dentro da junção córtico-medular, são simultaneamente metabolicamente ativas e comparativamente hipóxicas, mesmo em rins normais, desse modo, esses segmentos são bastante suscetíveis à lesão hipóxica (Brown et al., 2016). A hipóxia tubular renal tem sido sugerida como um fator importante no desenvolvimento e progressão da DRC em gatos, assim como em humanos. Um único episódio de isquemia renal induz alterações estruturais crônicas no rim felino que refletem os achados na DRC felina, especificamente atrofia tubular, fibrose intersticial e inflamação mononuclear (Schmiedt et al., 2016). Esses achados são consistentes com a hipótese de que mecanismos de reparo mal adaptados após uma IRA podem levar à DRC (Brown et al., 2016).

Além do fósforo, outros fatores dietéticos podem desempenhar um papel no início da DRC felina, já que a modificação na dieta tem um efeito benéfico, aparentemente, diminuindo o dano renal em gatos doentes renais IRIS 2 e IRIS 3 (Ross et al., 2006). Embora importante como um fator de progressão, permanece desconhecida se a ingestão dietética de fósforo desempenha um papel no início da DRC felina. Da mesma forma, a alimentação *ad libidum* de dietas ricas em proteínas,

poderia desempenhar um papel na iniciação ou progressão da DRC felina, como tem sido hipotetizado em pessoas, mas ainda faltam evidências em felinos (Finco et al., 1998).

Já se acreditou que a vacinação de rotina poderia ser um fator inicial de doença túbulointersticial e DRC em gatos. Vírus vacinal comumente têm sido cultivados na linhagem celular de rim felino Crandell Rees (CRFK). No entanto, nem todos os gatos que foram hiperimunizados com lisados de células CRFK desenvolveram nefrite intersticial, além disso, inflamação intersticial leve, estava presente em alguns gatos antes da inoculação (Lappin et al., 2006). Embora a vacinação possa realmente ser um fator de iniciação ou progressão para a DRC em gatos, mais estudos são necessários para que haja de fato tal comprovação (Brown et al, 2016).

Ao contrário do que ocorre nas espécies canina e humana, a evolução das doenças renais na espécie felina é bastante lenta, mesmo sendo na grande maioria das vezes, de caráter progressivo. Tanto na ocorrência natural, como na doença renal induzida experimentalmente (Finco et al., 1988), foi relatado que os gatos vivem com a doença renal estática por um período de tempo variável, para tão somente posteriormente, evoluírem de modo repentino (Boyd et al., 2008). Alguns gatos com DRC espontânea progridem mais rapidamente, sendo esses casos, mais difíceis de serem estudados (Brown et al., 2016). Apesar da ausência de intervenções terapêuticas específicas, uma grande proporção de gatos com DRC (53%) não exibiu aumentos progressivos da concentração sérica de creatinina em um ano (Chakrabarti et al., 2012). Na avaliação da necropsia, os gatos sem causas prontamente identificáveis para a DRC tendem a ser mais velhos, sugerindo que a DRC idiopática é frequentemente uma doença lentamente progressiva (Chakrabarti et al., 2013).

A expectativa de vida de um felino doente renal crônico é relativamente maior quando comparada com um paciente doente renal crônico canino ou humano. Além disso, o gato demonstra grande capacidade adaptativa à doença renal, gerenciando bem a perda de função, sendo observada boa expectativa de vida do paciente. Alguns gatos só apresentam manifestação clínica quando já perderam até 90% da função (Anjos et al., 2014a).

Vários fatores têm sido associados à progressão da DRC felina como ingestão de fósforo, proteinúria, anemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), hipertensão intraglomerular, ativação do sistema renina angiotensina aldosterona e hipóxia tubular (Brown et al, 2016).

3.1.1. Estadiamento da doença renal crônica

A severidade da doença renal crônica é classificada pela Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS), de acordo com o grau de azotemia (figura 1), de proteinúria (figura 2) e hipertensão arterial (figura 3). O sistema de estadiamento IRIS é aplicável apenas aos gatos com DRC que não se encontram descompensados.

Para interpretação adequada, o paciente deve estar em jejum e hidratado e os valores de creatinina sérica devem ser obtidos em dois ou três momentos distintos, ao longo de algumas semanas. Consideram-se quatro estágios da doença no que se refere à média dos valores obtidos de creatinina sérica. É imprescindível que, além do estadiamento, baseado na creatinina sérica, o sub-estadiamento, baseado na relação proteína:creatinina urinária (RPC) e pressão arterial (PA) sejam também realizados (Polzin, 2011).

Estadiamento (Creatinina sérica)			
Estágio	Concentração sérica	Azotemia	Comentários
De risco	< 1,6 mg/dL	-	Animal em maior risco de desenvolver DRC no futuro por fatores como exposição a drogas nefrotóxicas, raça, alta prevalência de doenças infecciosas na área e/ou idade avançada
1	< 1,6 mg/dL	-	Anormalidades renais presentes como incapacidade de concentração urinária, achados de imagem renal e/ou proteinúria de origem renal
2	1,6 - 2,8 mg/dL	Discreta	Sinais clínicos geralmente discretos ou ausentes
3	2,9 - 5,0 mg/dL	Moderada	Sinais clínicos extra renais podem estar presentes
4	> 5,0 mg/dL	Grave	Sinais clínicos sistêmicos e crises urêmicas

Figura 1. Estadiamento IRIS da DRC felina (Modificado de IRIS, 2016).

Para determinação da proteinúria de origem renal, o sedimento urinário deve ser inativo e a coleta de urina realizada por cistocentese (Huttig, IRIS, 2016). Devem ser colhidas duas ou três amostras de urina, em momentos distintos, para realização da média da RPC. Os pacientes classificados com proteinúria de valores limítrofes ou suspeitos devem ser investigados quanto à doença renal e reavaliados periodicamente até a confirmação de proteinúria de origem renal.

Sub-Estadiamento (Relação Proteína:Creatinina Urinária - RPC)	
Relação Proteína:Creatinina Urinária (RPC)	Sub-estágio
< 0,2	Sem proteinúria
0,2 - 0,4	Proteinúria limítrofe
> 0,4	Proteinúria

Figura 2. Sub-estadiamento IRIS da DRC felina (Modificado de IRIS, 2016).

Para determinação da pressão arterial sistólica (PAS), devem ser realizadas três séries de mensurações, em momentos distintos, para obtenção do valor médio. Valor acima de 160 mmHg é considerado hipertensão (Taylor et al., 2017).

É importante respeitar o período de aclimação do felino para evitar a “síndrome do jaleco branco”, que é na realidade, uma “pseudo-hipertensão” ocasionada pela ansiedade e estresse do paciente durante o processo de mensuração da PA e/ou pela simples visualização do médico veterinário (Anjos, 2013).

Sub-estadiamento (Pressão Arterial Sistólica - PAS)		
PAS	Sub-estágio	Risco de lesão em órgãos-alvo
< 150 mmHg	Normotensão	Mínimo
150 - 159 mmHg	Hipertensão limítrofe	Baixo
160 - 179 mmHg	Hipertensão moderada	Moderado
≥ 180 mmHg	Hipertensão grave	Elevado

Figura 3. Sub-estadiamento IRIS da DRC felina (Modificado de IRIS, 2016). Órgãos-alvo: olhos, rins, coração e cérebro.

3.1.2. Complicações e sinais clínicos

Não é incomum, que mesmo em ambientes com apenas um ou poucos gatos, que o felino com DRC não demonstre mudanças em seu comportamento, ou as mesmas serem bastante sutis e passarem despercebidas pelo tutor, o que acarreta um diagnóstico bastante tardio na maioria das vezes (Taylor e Sparkes, 2013). Gatos são animais semi-domesticados (Bradshaw, 2018) e como mecanismo de defesa anti-predadores, raramente demonstram fragilidade ou doença (Ellis et al., 2013). Infelizmente, esse importante comportamento de sobrevivência felina muitas vezes retarda o reconhecimento da doença pelos tutores, além de transmitir uma impressão equivocada de que os gatos são independentes e não precisam de cuidados médicos regulares (Ellis et al., 2013; Horwitz e Rodan, 2018). Em função de toda essa dinâmica comportamental, os exames laboratoriais e de imagem se tornam essenciais para detecção de inúmeras doenças, incluindo a doença renal.

Um dos grandes desafios da DRC, é que alguns sinais clínicos e complicações podem ser também observados em outras doenças, além de poderem estar presentes, em estágios mais avançados da doença, dificultando a sua identificação de maneira mais precoce (Reynolds e Lefebvre, 2013).

Desidratação, emagrecimento progressivo, perda de peso, baixo escore de condição corporal, inapetência ou anorexia, desnutrição, anemia, histórico de poliúria (PU) e polidipsia (PD), distúrbios gastrointestinais (constipação, náusea, vômito, estomatite, gastrite), hipertensão arterial sistêmica, proteinúria, hiperparatireoidismo secundário renal, hipocalemia, hiperfosfatemia, acidose metabólica, neuropatia periférica, encefalopatia urêmica, pneumonite urêmica, disfunção plaquetária, leucocitária e eritrocitária, são os achados mais comuns em pacientes felinos com DRC (Polzin, 2011; Reynolds e Lefebvre, 2013; Sparkes et al., 2016).

Condições que incluem perda de peso, poliúria, polidipsia, concentrações séricas elevadas de creatinina e densidade urinária baixa, abaixo de 1,035, podem indicar presença ou prever evolução de doença renal no paciente felino (Sparkes et al., 2016).

Poliúria e polidipsia são sinais menos reconhecidos pelos tutores de gatos provavelmente em função do número maior de coabitantes, pelos seus hábitos de ingestão de água (Anjos, 2014), bem como seus hábitos de micção (Rubin, 1997). Quando apresentam poliúria, os gatos são mais susceptíveis à desidratação em função de uma poliúria mais acentuada que a polidipsia compensatória (Reynolds e Lefebvre, 2013).

Anemia normocítica, normocrômica e hipoproliferativa é frequentemente diagnosticada em gatos com DRC, especialmente nos estágios finais da doença. Cerca de 30-65% dos gatos com DRC desenvolvem anemia durante a progressão de sua doença renal (Chalhoub et al., 2011). A anemia induzida pela DRC resulta principalmente da produção inadequada de eritropoietina pelas células intersticiais do tipo -1 dos fibroblastos peritubulares renais. Outros fatores que contribuem para a anemia incluem desnutrição (por exemplo, deficiência de ferro), redução do ciclo de hemácias, mielofibrose, alterações metabólicas que afetam a eritropoiese, toxinas urêmicas, hiperparatireoidismo e perda sanguínea gastrointestinal. A anemia afeta negativamente a qualidade de vida de gatos com DRC (Chalhoub et al., 2011), sendo caracterizada por perda de apetite, letargia e fraqueza, além de taquicardia, taquipneia e presença de sopro (Tuzio, 2001).

Devido ao ambiente urêmico, além das alterações em eritrócitos, podem ser observadas alterações plaquetárias, que determinam a presença de petéquias e equimoses, lesões e/ou alterações

vasculares ou desregulação dos fatores de coagulação. Leucócitos também podem sofrer alterações leucocitárias, incluindo redução na imunidade celular (Chalhoub et al., 2011).

Sinais gastrointestinais, muitas vezes são o principal motivo de tutores levarem seus gatos para uma avaliação médico veterinária. Podem ocorrer em função do desenvolvimento de hipergastrinemia que, por sua vez, gera um aumento de acidez gástrica (Reynolds e Lefebvre, 2013). Além disso, as toxinas urêmicas ocasionam estomatite e gastrite urêmica, com alterações que incluem náusea, vômito, halitose, inapetência ou anorexia, hemorragia gastrointestinal e às vezes, diarreia, por vezes hemorrágica (Polzin, 2013).

A inapetência, inicialmente, pode ser manifestada apenas como um apetite seletivo, com preferências a certos tipos de sabor e/ou de textura, alternando em períodos de maior e menor ingestão dietética. Posteriormente, com o avançar da DRC, a inapetência poderá progredir para a completa recusa de todos os alimentos (Rubbin, 1997).

A perda de peso pode resultar de uma combinação de ingestão calórica inadequada, dos efeitos catabólicos da uremia e da má absorção intestinal secundária à gastroenterite urêmica (Rubbin, 1997). Em ambientes com vários gatos, a perda de peso é atribuída pela maioria dos tutores à senilidade, à dificuldade de mastigação e/ou alterações na dieta, muitas vezes podendo induzir o clínico ao erro de diagnóstico (Anjos, 2014).

Constipação é bastante comum em gatos doentes renais crônicos, ocorrendo por uma combinação de desidratação, hipocalemia e baixa ingestão alimentar (Rubbin, 1997; Anjos, 2014).

Gatos desenvolvem mais facilmente hipocalemia, por diminuição da ingestão dietética, por diminuição de massa muscular, por episódios de vômito e/ou diarreia e por aumento da perda urinária de potássio. A hipocalemia crônica acomete aproximadamente 15 a 30% dos gatos com DRC, especialmente nos estágios IRIS 2 e IRIS 3 (Paepe e Daminet, 2013). A hipocalemia pode comprometer, em graus variados, a função renal e as musculaturas cardíaca e esquelética. Manifestações clínicas mais severas provenientes da hipocalemia ocorrem quando a concentração sérica de potássio é inferior a 3,0 mEq/L.

Em estados clínicos mais avançados, os pacientes desenvolvem mais frequentemente hipercalemia em função da menor excreção urinária de potássio (Paepe et al., 2012).

Polimiopatia generalizada, especialmente ventroflexão cervical de cabeça e pescoço, fraqueza muscular, postura plantígrada, inatividade e arritmias são sinais clínicos típicos de hipocalemia (DiBartola et al., 1987). Theisen et al. (1997) demonstraram que a quantidade de potássio muscular estava diminuída em gatos normocalêmicos com DRC natural, indicando que um déficit corporal total de potássio pode se desenvolver bem antes do início da hipocalemia. Estes achados apoiam o conceito de que a redução da função renal precede o desenvolvimento de hipocalemia e que a função renal pode melhorar após a suplementação de potássio e restauração da normocalemia, sugerindo que a hipocalemia esteja associada a um declínio reversível da função renal (Roudebush e Forrester, 2010).

A doença renal crônica representa a maior causa de hipertensão arterial sistêmica em gatos (Jepson, 2011). É diagnosticada em quase dois terços dos gatos com DRC (Tuzio, 2001) e as principais lesões (denominadas de lesões aos órgãos-alvo) aparecem, em ordem de prevalência, nos olhos, rins, coração e cérebro (Maggio et al., 2000). A hipertensão pode estar presente em

qualquer estágio da DRC e a concentração sérica de creatinina não está diretamente relacionada à pressão arterial (Kobayashi et al., 1990).

As lesões renais mais presentes na hipertensão arterial são as alterações de função renal, caracterizada pelo declínio de função e proteinúria. Quando a pressão elevada atinge diretamente os capilares glomerulares, ela ocasiona hipertensão glomerular e consequente dano aos glomérulos, com redução progressiva da função renal e a progressão da doença com fibrose crônica do parênquima renal, que culmina na perda irreversível de estruturas e de função (Jepson, 2011).

A gravidade da albuminúria foi diretamente relacionada com o grau de aumento da pressão arterial em um estudo experimental de doença renal crônica em gatos (Mathur et al., 2002). A magnitude da proteinúria é um fator prognóstico negativo na progressão da doença renal crônica felina (Syme et al. 2006), no entanto, sua magnitude não está relacionada ao grau de azotemia, uma vez que nem sempre o paciente proteinúrico está azotêmico e vice-versa (Lees et al., 2005). Estudos recentes revelam que a proteinúria pode ser fator prognóstico significativo em certos pacientes felinos, mesmo quando a proteinúria é relativamente baixa (Syme, 2009).

A proteinúria renal glomerular, menos frequente em gatos, pode ser de qualquer magnitude, variando desde uma microalbuminúria a uma proteinúria de magnitude substancial ($RPC > 2$) como na síndrome nefrótica. Entretanto, independente da magnitude, a proteinúria glomerular tende a ser persistente. A proteinúria renal tubular, mais comum em gatos, geralmente é de baixa magnitude (RPC entre 0,4 e 2,0), porém, tipicamente persistente, e ocorre por inabilidade dos túbulos reabsorverem a proteína filtrada, assim como pelo fluxo de proteína elevado através dos glomérulos (Lees et al., 2005). A perda de proteína urinária de moderada a grave está associada à lesão renal progressiva, e pode, de fato, contribuir para a progressão intrínseca (Remuzzi e Bertani, 1998).

A encefalopatia urêmica é caracterizada por episódios de confusão mental, fraqueza muscular, ataxia, lentidão e desorientação por diminuição da TFG, podendo ser exacerbada pelo aumento da concentração de cálcio no cérebro, pela hipertensão sistêmica e pelo desequilíbrio eletrolítico (Rubin, 1997). Já a neuropatia periférica é uma resposta motora anormal associada à uremia, caracterizada por alterações sensoriais e reflexos lentos nos membros pélvicos, sendo diagnosticada em cerca de 65% dos animais (Tuzio, 2001). Enquanto que a pneumonite urêmica é caracterizada por dispneia e pneumopatia alveolar (Tuzio, 2001).

A hiperfosfatemia desenvolve-se com o avançar da DRC, por diminuição da excreção de fosfato (Polzin, 2011). Devido à estreita relação entre cálcio e fósforo, a hiperfosfatemia pode contribuir para deposição mineral em órgãos como o estômago, rins, miocárdio, pulmões e fígado, mas também em artérias e articulações (Polzin, 2011). À medida que a hiperfosfatemia se desenvolve, ocorre hipocalcemia, diminuição de calcitriol e elevação sérica de paratormônio (PTH), ocasionando o hiperparatiroidismo renal secundário, com acometimento de diversos órgãos e tecidos, como por exemplo, a osteodistrofia fibrosa (Polzin, 2011). O PTH tem sido proposto como uma “toxina urêmica” (Roudebush, 2009).

A acidose metabólica no felino não parece ser causada por uma descompensação da DRC, e sim pela deterioração progressiva da função renal na excreção tubular de íons de hidrogênio e na reabsorção tubular de bicarbonato (Paepe e Daminet, 2013). A acidose metabólica pode causar aumento do catabolismo proteico da musculatura esquelética, também está relacionada com alterações cardiovasculares, desmineralização óssea (osteomalácia e osteodistrofia fibrosa renal),

exacerbação da uremia e alterações do metabolismo intracelular, além do aumento da amoniogênese e da consequente lesão das células tubulares (Rubbin, 1997).

3.1.3. Exames Complementares

Exames laboratoriais, bem como de imagem, são absolutamente imprescindíveis para a identificação do paciente doente renal crônico. Saber correlacionar todos os achados é essencial para evitar lesões adicionais, capazes de causar uma disfunção definitiva aos rins, e dessa maneira, proporcionar ao paciente com DRC, maior sobrevida.

É essencial interpretar os exames de acordo com o grau de hidratação, jejum alimentar e condição corporal do paciente, pois valores aumentados ou até mesmo dentro dos intervalos de referência podem não ser verdadeiros, e sim decorrentes de hemoconcentração ou hemodiluição. Caso seja possível, é aconselhável realizar os exames antes e após a hidratação, até mesmo para acompanhamento da resposta à terapia instituída (Anjos, 2014).

A avaliação renal pode ser realizada por meio de inúmeros exames, embora nem todos estejam disponíveis e sejam empregados na rotina clínica diária, seja pelo custo elevado, pela dificuldade de execução, falta de sensibilidade ou até mesmo excessiva variabilidade biológica (Rodríguez, 2012).

3.1.3.1. Creatinina sérica

A creatinina identifica alteração de função excretora. Na rotina clínica é o marcador indireto de taxa de filtração glomerular (TFG) mais confiável. É eliminada pelos rins, por filtração glomerular, com secreção renal e metabolismo extra renal insignificantes. É filtrada livremente pelos glomérulos e excretada na urina, sem ser reabsorvida ou excretada novamente pelos túbulos renais (DiBartola, 2004). É considerada um marcador tardio uma vez que sua elevação sérica identifica alteração quando a quantidade de néfrons funcionais é inferior a 33% e que haja uma redução de pelo menos 30% da TFG.

3.1.3.2. Ureia

A ureia é excretada quase que exclusivamente pelos rins. É filtrada livremente através dos glomérulos e reabsorvida pelos túbulos, de acordo com o fluxo urinário. Sua elevação sérica deve ser interpretada com cautela já que pode ser afetada por fatores extra renais, tais como a dieta do indivíduo (DiBartola, 2004).

3.1.3.3. SDMA

A dimetil arginina simétrica (SDMA), é um biomarcador renal precoce e específico da função renal. É excretado pelos rins e reflete com mais precisão a taxa de filtração glomerular (TFG) em cães (Hall et al., 2016) e gatos (Hall et al., 2014^a). Tem sua concentração sérica elevada a partir da perda de 25% da função renal (Hall et al., 2014^a) o que o torna mais confiável tanto para o diagnóstico precoce de IRA quanto o de DRC (Hall et al., 2016). Sofre menor impacto de fatores extra renais, como massa corporal, em comparação à creatinina o que a torna mais confiável para avaliar a função renal em animais com doença renal crônica ou outros problemas de saúde que resultam em perda de peso e massa muscular, como o hipertireoidismo (Hall et al., 2014b; Hall et

al., 2015).

É um biomarcador considerado novo na medicina veterinária, tendo sido empregado na rotina clínica diária recentemente.

3.1.3.4. Hemograma

Anemia normocítica normocrômica não regenerativa é observada em pacientes com doença renal crônica, desse modo, a avaliação hematológica se torna imprescindível para o acompanhamento dos pacientes. É estimado que 30 a 65% dos gatos doentes renais crônicos desenvolvam anemia com a progressão da doença (Chalhoub et al., 2011).

A falta de eritropoetina é a principal causa de anemia em pacientes com DRC. Fatores adicionais que contribuem para anemia da doença renal incluem anemia de inflamação, outras causas de eritropoiese suprimida, a influência de toxinas urêmicas na sobrevida das hemácias e hemorragia gastrointestinal ou outras fontes de doença renal (Chalhoub et al., 2011).

3.1.3.5. Eletrólitos

Os eletrólitos exercem um papel fundamental na manutenção da homeostase no organismo. Nos mamíferos, os líquidos e eletrólitos estão distribuídos nos compartimentos intra e extracelular, cuja manutenção de volume e composição, é essencial para processos metabólicos essenciais à vida. Por serem moléculas ionizadas, os eletrólitos adquirem cargas negativas (ânions) ou positivas (cátions), sendo responsáveis por regular a pressão osmótica (DiBartola, 2004).

A concentração dos eletrólitos é regulada pelos rins por meio da ação em cascata do sistema renina angiotensina aldosterona. Alterações na concentração de sódio refletem anormalidades no balanço hídrico. Quando os rins não funcionam corretamente, a capacidade de excreção de sódio é alterada. Já as concentrações de cloreto têm um impacto marcante na osmolalidade e no equilíbrio ácido-base. Cerca de 90% a 95% da excreção normal de sódio é feita pela via urinária (DiBartola, 2004).

Enfermidades que ocasionam desidratação aos animais causam alterações no equilíbrio eletrolítico e ácido-básico. As principais causas desse tipo de desequilíbrio são a ingestão excessiva ou redução na eliminação de um eletrólito, ou ingestão diminuída ou eliminação excessiva do mesmo, sendo a doença renal crônica a causa mais comum (Évora et al., 1999).

O potássio é filtrado pelos glomérulos, parcialmente reabsorvido no túbulo proximal juntamente com outros eletrólitos, pode ser secretado no túbulo distal e sua principal via de excreção é renal (Brobst, 1986). Em casos onde o fluxo urinário está interrompido ou mesmo está sendo pouco ou não está sendo produzido, hipercalemia será observada com consequente efeito deletério cardíaco. Gatos doentes renais crônicos apresentam quadros de hipocalemia crônica com muito mais frequência que os cães (Rubbin, 1997).

O cálcio presente no sangue encontra-se ligado às proteínas plasmáticas (principalmente albumina), formando complexos com pequenos ânions ou sob a forma ionizada livre. Só o componente ionizado é fisiologicamente ativo, e é regulado pelo paratormônio. O cálcio não ligado a proteínas é filtrado pelos glomérulos e amplamente reabsorvido pelos túbulos. Em

animais saudáveis isso resulta na recuperação de mais de 90% do cálcio filtrado. Em situações de disfunção renal, esta relação se perde (Rosol et al., 1995). A hipercalcemia tem sido associada à mortalidade, particularmente em gatos com lesão renal e neoplasias (Savary et al., 2000).

A maior parte da reabsorção de fósforo ocorre nos túbulos proximais. O fósforo é retido na doença renal crônica (DRC), promovendo hiperparatireoidismo secundário renal e eventualmente resultando em hiperfosfatemia. A retenção de fosfato e a hiperfosfatemia são principalmente devido à excreção renal de fosfato comprometida.

A doença renal crônica é a causa mais comum de hiperfosfatemia em gatos e cães. Nos estágios iniciais da DRC, níveis aumentados de paratormônio (PTH) podem manter o fósforo sérico dentro da faixa de normalidade, diminuindo a expressão do sistema de transporte de fosfato de sódio no túbulo proximal, resultando em aumento da excreção de fosfato na urina. No entanto, quando a taxa de filtração glomerular (TFG) diminui para 20% do normal ou menos, esse mecanismo adaptativo não consegue mais manter o fosfato sérico dentro do intervalo de referência e a hiperfosfatemia se desenvolve (Kidder e Chew, 2009).

3.1.3.6. Taxa de filtração glomerular (TFG)

A determinação da TFG é a maneira mais eficaz para avaliação da função renal, entretanto, pouco praticada na medicina veterinária devido à necessidade de manutenção de um cateter urinário, o qual está relacionado ao risco de infecções do trato urinário e inflamações com lesões uretrais, especialmente em felinos machos.

Os testes de *clearance* na urina, que na maioria das vezes utilizam a creatinina ou inulina como indicadores, são complicados e exigem coleta precisa de amostras de urina em tempos cronometrados (Watson et al., 2002; Freitas et al., 2014). Até o momento, apenas substâncias exógenas têm sido consideradas como marcadores ideais para a determinação da TFG, entre elas destacam-se a inulina, o ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), o ácido etilenodiaminopentacético (DTPA), o iotalamato e, recentemente, o iohexol (Freitas et al., 2014). Entretanto, o uso de tais substâncias é limitado, uma vez que não estão presentes na circulação e, consequentemente, precisam ser infundidas.

Além disso, as técnicas possuem custo oneroso, requerem tempo prolongado para sua realização e não são práticas para o uso rotineiro (Watson et al., 2002). Na prática clínica, a TFG é avaliada por meio da mensuração das concentrações séricas de substâncias endógenas. Marcadores endógenos são de determinação menos complexa e oferecem resultados mais rápidos. Até pouco tempo, a creatinina sérica era considerada o marcador endógeno cujo perfil mais se assemelhava àquele de uma substância endógena ideal para mensurar a TFG (Freitas et al., 2014). Entretanto, a *National Kidney Foundation* (2002) não recomenda o uso isolado da creatinina sérica para avaliar o nível de função renal.

Em gatos, para mensurar a TFG, tem-se utilizado o iohexol, um contraste com propriedades semelhantes à inulina, não se liga às proteínas plasmáticas, sendo excretado somente por via glomerular e não sofre interferência tubular durante sua excreção (Freitas et al., 2014). Outro método que pode ser utilizado é a administração única intravenosa de um contraste radiográfico, iodixadinol, que é um composto isotônico e rapidamente excretado na urina sem degradação metabólica.

Um estudo recente (Schmidt et al., 2012) validou o uso da tomografia computadorizada para

determinação da TFG em gatos, entretanto, mais estudos adicionais são requeridos para tais fins.

3.1.3.7. Densidade urinária (DU)

Densidade urinária é definida como a razão entre o peso de um volume de urina e o peso de mesmo volume de água destilada em condições de igual temperatura. Quanto maior a concentração de solutos na urina, maior a densidade urinária, no entanto, é variável de acordo com o tipo de soluto presente. É mensurada pela refratometria, indicando habilidade renal de concentrar ou diluir a urina (Watson, 1998). É fundamental interpretar os valores de DU em relação ao grau de hidratação do paciente.

A densidade da urina do gato, é a mais elevada dentre as espécies mamíferas, estando entre valores de 1,035 a 1,060, podendo chegar até 1,080 (Anjos et al., 2014). Uma urina considerada isostenúrica (1,008 a 1,012), reflete semelhança ao ultrafiltrado do plasma, sugerindo a ocorrência de lesão renal. A densidade urinária pode estar dentro do intervalo de referência para a espécie e o gato já apresentar doença renal, visto que alguns gatos perdem primeiramente a capacidade de filtrar e depois a de concentrar, ao contrário do que é observado em cães e em humanos. A manutenção da concentração urinária se deve às alças de Henle longas e profundas (100% de néfrons justamedulares), que garantem uma maior capacidade tubular absorviva de água e, assim, maior concentração urinária (Anjos et al., 2014). Entretanto, não são todos os felinos doentes renais crônicos que apresentam azotemia antes mesmo da incapacidade de concentração urinária, uma boa parte desses gatos, no momento do diagnóstico, podem apresentar tão somente perda da capacidade de concentração urinária ou até mesmo, azotemia concomitantemente.

Ao exame de urina, além de alterações como densidade urinária abaixo de 1,035 e/ou proteinúria de origem renal poderem estar presentes, não são observadas demais alterações, exceto quando há envolvimento de infecção e ou inflamação no trato urinário com consequente presença de sedimento ativo.

3.1.3.8. Sedimento urinário

A presença de um número elevado de hemácias, leucócitos, células epiteliais ou cilindros na urina, é indicativo de disfunção renal aguda, bem como de um processo inflamatório, infeccioso ou neoplásico no trato urinário inferior. A distinção entre os tipos celulares e cilindros depende muito da experiência do observador, sendo de fundamental importância sua descrição no laudo para a correta interpretação do clínico. Por exemplo, os cilindros epiteliais renais são mais observados em pacientes com necrose tubular aguda ou pielonefrite, estando associados a lesões renais nefrotóxicas ou isquêmicas, bem como infarto renal e nefrite intersticial aguda (Freitas et al., 2014). Um grande número de cilindros indica doença renal ativa, geralmente aguda, sendo poucos os cilindros encontrados nas alterações crônicas.

3.1.3.9. Glicose

É filtrada e reabsorvida nos túbulos proximais. Quando sua concentração sérica excede 300 mg/dl em gatos e 180 mg/dl em cães, o excedente é excretado na urina. Quando há normoglicemia e glicosúria, há um forte indicativo de alteração nos túbulos proximais como necrose tubular aguda, pielonefrite, síndrome de Fanconi ou glicosúria renal primária (Freitas et al., 2014). É importante ficar atento à possibilidade de glicosúria por estresse, uma vez que gatos em situações

estressantes podem apresentar hiperglicemia transitória, com valores séricos acima da capacidade de reabsorção tubular renal, e portanto, apresentarem glicosúria sem qualquer alteração patológica como a diabetes.

3.1.3.10. Relação proteína:creatinina urinária (RPC)

A mensuração da RPC é utilizada na prática veterinária como alternativa à medida de excreção de proteína na urina de 24 horas. Mesmo na presença de alteração da permeabilidade da parede capilar glomerular alterada ou de doença tubular, a quantidade de proteinúria não se modifica significativamente de um dia para o outro, o que muda diariamente é o volume da urina de 24 horas. De maneira semelhante, a produção de creatinina é constante e livremente filtrada pelos glomérulos sem secreção ou reabsorção significativa pelos túbulos renais; desse modo, a concentração de creatinina na urina se correlaciona com o volume e a concentração da urina (Castro et al., 2009). Ao dividir a concentração de proteína (em mg/dL) pela concentração de creatinina na urina (em mg/dL), o efeito da concentração e volume na concentração de proteína na urina é desprezado. O valor encontrado é uma unidade adimensional.

Castro et al. (2009) demonstraram que a RPC urinária em uma única amostra de urina apresenta boa correlação com a perda de proteína urinária em 24 horas na espécie felina. Os valores de proteinúria em felinos, de acordo com a RPC, foram definidos pela Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS). Um resultado de até 0,2 significa que o paciente não é proteinúrico. Valor entre 0,2 e 0,4 significa ponto de corte ou valor limítrofe. Valor acima de 0,4 considera-se proteinúria (IRIS, 2015).

3.1.3.11. Enzimúria

Baixa atividade urinária de enzimas é encontrada na urina de animais saudáveis (Jung et al., 1992). Entretanto, a constatação do aumento dessa atividade em duas a três vezes pode sinalizar precocemente lesões renais. Testes que detectam danos às células renais, como mensuração da atividade de gama glutamil transferase urinária (GGT), por exemplo, permitem a detecção de doenças mais precocemente que aqueles que avaliam a função renal (Veado et al., 2003). Isso ocorre, pois, os danos às células tubulares ocorrem antes do início das alterações da função glomerular e tubular, que são discerníveis clinicamente (Garry et al., 1990). As enzimas urinárias podem dar informações sobre a progressão da lesão renal, devido à variação de sua atividade no curso da doença renal. Um ponto chave na utilização dos biomarcadores urinários é o fato de termos a oportunidade de localizar o sítio da lesão em regiões específicas ao longo dos néfrons (Vianna, 2006).

3.1.3.12. Urocultura

Infecções do trato urinário (ITU) são uma razão comum para a terapia antimicrobiana em cães e gatos (Weese et al., 2011). Tradicionalmente, os gatos têm sido considerados resistentes à infecção bacteriana do trato urinário (White et al., 2012). Entretanto, estudos (Mayer-Roenne et al., 2007; Litster et al., 2009;) de gatos idosos diabéticos, hipertireoídeos e doentes renais crônicos demonstraram uma prevalência entre 20 e 30% de ITU.

O diagnóstico adequado e imediato se faz necessário para permitir que decisões sobre o tratamento sejam tomadas. Uma análise cuidadosa do histórico do paciente, dos sinais clínicos,

dos resultados da urinálise, bem como dos dados da urocultura e suscetibilidade, são fundamentais para um bom manejo da ITU. A cistocentese deve ser utilizada como método de escolha para coleta de amostra urinária (Weese et al., 2011).

Amostras de urina para cultura e teste de suscetibilidade devem ser refrigeradas imediatamente após a coleta e submetidas ao laboratório o mais rápido possível. Os resultados das amostras que levam 24 horas ou mais para chegar ao laboratório devem ser interpretados com cautela devido ao potencial de resultados falso-positivos e falso-negativos, particularmente se um preservativo de urina não for utilizado (Weese et al., 2011).

3.1.3.13. Ultrassonografia abdominal

Com bastante frequência, gatos são levados ao atendimento veterinário por motivos variados, seja por algum motivo específico ou apenas um exame de rotina, e seus tutores são surpreendidos com diagnóstico de doença renal crônica baseado na imagem ultrassonográfica renal. Muitas vezes o diagnóstico de doença renal felina é mesmo acidental (Anjos et al., 2014). Entretanto, o exame ultrassonográfico é comumente utilizado para avaliação de gatos azotêmicos, especialmente em eventos de crise urêmica (Quimby et al., 2017).

O exame ultrassonográfico (US) renal é mais acurado que o exame radiográfico abdominal e é considerado o exame de eleição para imagem renal felina, fornecendo uma excelente visualização do tamanho, forma e arquitetura interna renal (Debruyne et al., 2012).

Ao exame de imagem ultrassonográfica (figura 4), qualquer alteração estrutural renal presente, considerada de caráter irreversível, como por exemplo, diminuição da relação córtico-medular, diminuição de tamanho, espessamento ou adelgaçamento da cortical e/ou da medular, presença de cistos ou massa, além de outras alterações, em um ou ambos os rins, já caracteriza doença renal crônica, independente da idade, condição clínica e/ou laboratorial do paciente (Debruyne et al., 2012).

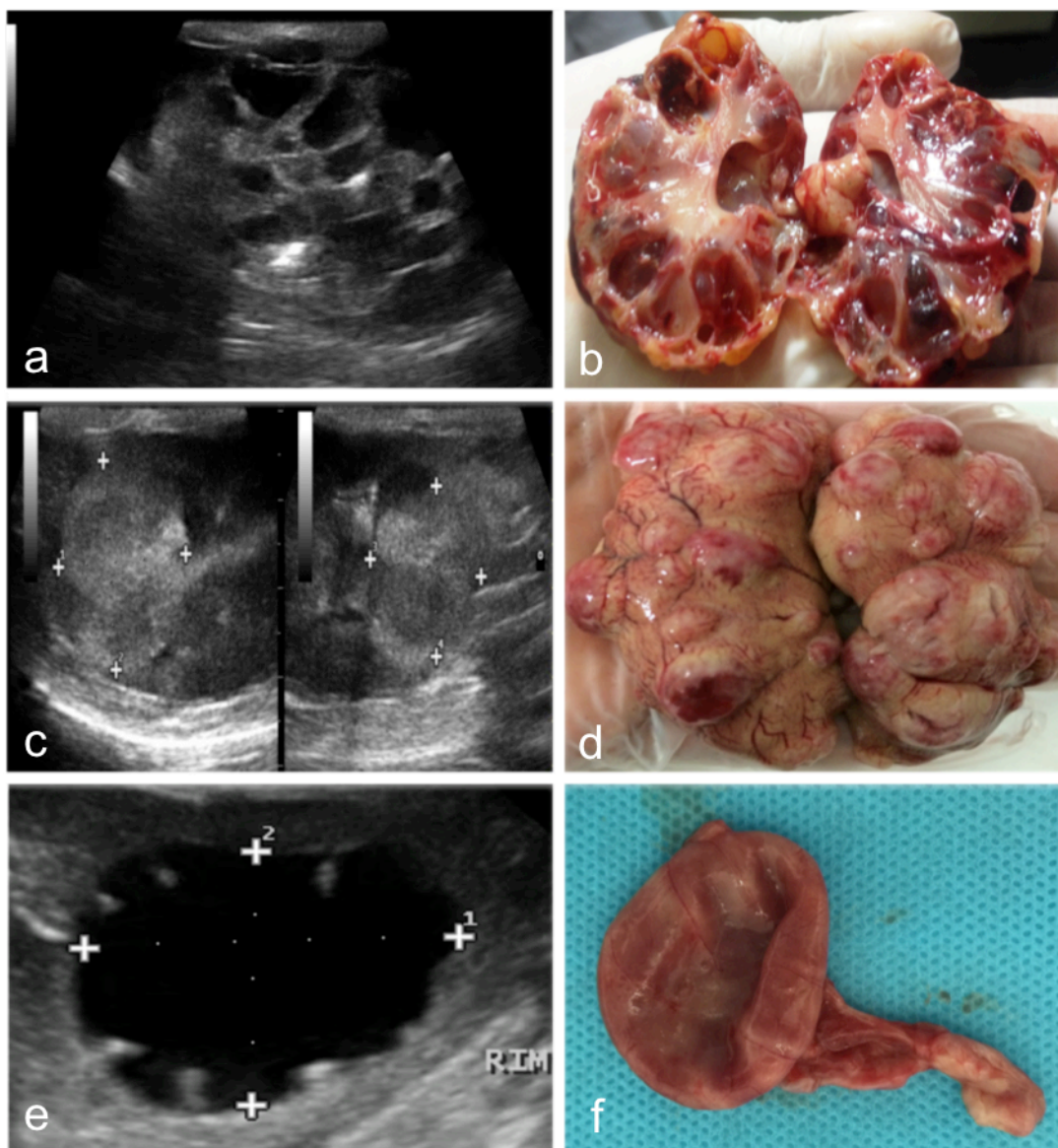


Figura 4. Alterações renais observadas ao exame ultrassonográfico (a, c, e) e ao exame macroscópico (b, d, f), respectivamente. Doença policística renal (a, b), linfoma renal (c, d) e hidronefrose (e, f). Imagem ultrassonográfica (a) e macroscópica (b) de rim policístico de felino de 9 anos, da raça Persa. Imagem ultrassonográfica (c) e macroscópica (d) de rim com linfoma de felino de 3 anos, SRD, portador de leucemia viral felina (FeLV). Imagem ultrassonográfica (e) e macroscópica (f) de rim com hidronefrose grave em função de obstrução ureteral por ligadura accidental de ureter durante porcedimento de ovariossalpingohisterectomia (OSH).

3.1.3.14. Ecodopplercardiografia

A avaliação ecodopplercardiográfica não se faz necessária para a avaliação do paciente felino com DRC. Entretanto, é comum que gatos doentes renais crônicos sejam portadores de alguma alteração cardíaca, especialmente a cardiomiopatia hipertrófica (Atkins et al., 1992).

Esse exame possibilita a avaliação morfofuncional do coração de forma não-invasiva (Pipers, 1980). O exame é constituído por três modalidades: modo-M, bidimensional e Doppler. O modo

Doppler possibilita avaliar a direção e velocidade do fluxo em pontos-chave anatômicos, além de detectar a presença de fluxos turbulentos no coração e nos grandes vasos, identificar padrões anormais de fluxo, acessar a função sistólica e diastólica do coração e quantificar a gravidade das lesões (Bonagura et al., 1998). O modo M e bidimensional permitem a visualização de imagens dinâmicas dos átrios, ventrículos, aurículas, valvas cardíacas e os grandes vasos. Desse modo, a espessura das paredes em sístole e diástole, o movimento muscular, valvular e os índices de contratilidade do coração podem ser avaliados (Bonagura et al., 1998).

3.1.4. Considerações

A DRC felina é complexa e multifatorial, sendo importante na rotina clínica de pequenos animais dada a elevada prevalência. É fundamental que comorbidades sejam sempre investigadas, especialmente em gatos de meia idade e idosos, uma vez que são comuns com o avançar da idade. Avaliações clínica, laboratoriais e de imagem são essenciais e devem ser sempre associadas ao estadiamento IRIS para melhor monitoramento e intervenção terapêutica. Desse modo, visam garantir um melhor prognóstico ao paciente felino, dando a ele uma maior sobrevida e com mais qualidade.

3.2. DOENÇA RENAL CRÔNICA FELINA E COMORBIDADES

As doenças extra renais mais comuns em gatos idosos podem acometer adversamente os rins. Exemplos dessas doenças incluem hipertireoidismo, doença periodontal, hipertensão sistêmica e doença inflamatória intestinal (Brown et al., 2016). Faltam estudos sobre a relação das comorbidades mais comuns aos gatos e a doença renal crônica.

3.2.1. Desordem cardiovascular

As cardiomiopatias em gatos são classificadas em: cardiomiopatia hipertrófica (CMH), cardiomiopatia restritiva (CMR), cardiomiopatia dilatada (CMD), cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CMAVD) e cardiomiopatia não classificada (CMNC) (Kittleson, 2005; Elliott et al., 2008).

Cardiomiopatias de origem secundária têm sido relacionadas às alterações nutricionais, hormonais, tóxicas, infiltrativas, infecciosas e/ou inflamatórias na espécie felina (Spalla et al., 2016).

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é a doença miocárdica mais comum que acomete os gatos e se caracteriza por hipertrofia do ventrículo esquerdo, sendo resultado de doença genética, idiopática ou de doenças como o hipertireoidismo, a hipertensão arterial sistêmica e a estenose sub-aórtica (Spalla et al., 2016).

É caracterizada por amplo espectro fenotípico, com hipertrofia difusa simétrica e concêntrica do ventrículo esquerdo, hipertrofia assimétrica envolvendo o septo interventricular ou a parede livre do ventrículo esquerdo, ou segmentos isolados no ventrículo esquerdo, incluindo o músculo papilar (Spalla et al., 2016).

Existe uma interação complexa entre os sistemas cardiovascular e renal, tanto em condições de saúde como em doença. Ambos são importantes para a manutenção e estabilidade hemodinâmica orgânica (Bock e Gottlieb 2010).

Quando ocorrem mudanças, mesmo que sutis, na hemodinâmica vascular, tanto o coração quanto os rins trabalham conjuntamente para atingir o equilíbrio. Quando não ocorre uma compensação, seja dos rins ou do coração, o equilíbrio hemodinâmico não acontece. A partir daí, desordens tanto renais, quanto cardíacas, passam a ocorrer (Bock e Gottlieb 2010).

Nos seres humanos as interações patológicas entre esses dois sistemas são cada vez mais merecedoras de uma maior definição, classificação e compreensão (Pouchelon et al., 2015).

O termo “síndrome cardiorrenal” (SCR) expressa a relação entre doenças renais e cardíacas. Uma disfunção, aguda ou crônica, em um órgão, comumente leva à injúria no outro e vice-versa (Ronco et al., 2010).

A síndrome cardiorrenal (figura 5), na medicina humana, é subdividida em cinco tipos (Ronco et al., 2010).

Tipos de síndrome cardiorrenal humana	
Tipo	Comentários
Tipo 1 - Síndrome cardiorrenal aguda	Disfunção aguda cardíaca levando à lesão renal, como a ocorrência em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva aguda (ICC)
Tipo 2 - Síndrome cardiorrenal crônica	Doença crônica cardíaca levando à lesão renal, como a ocorrência em pacientes com insuficiência cardíaca crônica
Tipo 3- Síndrome renocardiaca aguda	Disfunção aguda renal, levando à lesão cardíaca, como a dos pacientes com lesão renal aguda (IRA)
Tipo 4 - Síndrome renocardiaca crônica	Doença renal crônica levando à lesão cardíaca, como doença renal crônica
Tipo 5 - Síndrome cardiorrenal secundária	Doenças sistêmicas que levam às lesões simultâneas, no coração e nos rins, como ocorrem em pacientes com sepse, hipertensão sistêmica ou amiloidose

Figura 5. Tipos de síndrome cardiorrenal humana. Modificado de Ronco et al. (2010).

O que se sabe sobre a fisiopatologia da SCR até agora é que o volume sanguíneo, o tônus vasomotor e a estabilidade hemodinâmica dependem dos sistemas cardiovascular e renal e suas devidas interações (Pouchelon et al., 2015).

Embora as doenças renais e cardíacas sejam comumente reconhecidas em cães e gatos como importantes causas de morbidade e mortalidade, a interação entre os dois sistemas ainda não havia sido definida e descrita na medicina veterinária (Pouchelon et al., 2015).

Um grupo de renomados especialistas em cardiologia e em nefrologia veterinária, criou uma classificação para as desordens envolvendo coração e rins, adaptada da medicina humana e publicou no consenso de síndrome cardiovascular renal. O grupo prefere referir-se a esta síndrome, em pacientes veterinários, como “desordens cardiovasculares renais (DCvR), de modo que os rins, o coração, bem como o sistema vascular foram incluídos, uma vez que as manifestações clínicas em cães e gatos variam muito entre espécies e entre indivíduos, impedindo sua descrição como síndrome clínica única (Pouchelon et al., 2015).

Os distúrbios cardiovasculares renais (DCvR) são definidos como danos estruturais e/ou funcionais induzidos por doença, toxina ou droga ao sistema renal e/ou cardiovascular, levando à interrupção das interações normais entre esses sistemas, em detrimento de um ou ambos (Pouchelon et al., 2015).

As manifestações de doenças cardíacas e renais diferem entre espécies, limitando assim validar informações de dados humanos para aplicação veterinária, bem como comparações entre cães e gatos. A doença cardíaca em seres humanos está relacionada primariamente à hipertensão e doença coronariana, que difere dos cães (doença valvular primária e cardiomiopatia dilatada) e dos gatos (cardiomiopatia hipertrófica, outras cardiomiopatias e hipertensão sistêmica). Do mesmo modo, doenças renais humanas (doença glomerular, nefropatia diabética, nefropatia hipertensiva, nefrosclerose, nefrite intersticial, doença renal policística) não se correlacionam exatamente com as observadas em pacientes veterinários (cães: doença glomerular, pielonefrite, necrose tubular aguda, doença túbulointersticial e gatos: doença renal crônica idiopática, mais frequentemente caracterizada por fibrose túbulointersticial) (Pouchelon et al., 2015). No entanto,

existem alguns aspectos das doenças e sua fisiopatologia que se assemelham entre as espécies, permitindo a comparação e a aplicação de achados humanos à medicina veterinária.

Ambas as doenças, cardíaca e renal, são comuns em gatos, e frequentemente ocorrem e são diagnosticadas conjuntamente (Jepson, 2016). Entretanto, ainda não há tanto estudo dessa relação cardiovascular renal em pequenos animais. O papel da doença cardiovascular no desenvolvimento e/ou agravamento da doença renal ainda não tem sido muito explorado (Jepson, 2016). Foi proposta uma classificação veterinária (figura 6) para as desordens envolvendo coração e rins, denominada desordens cardiovasculares renais (DCvR) (Pouchelon et al., 2015).

Tipos de desordem cardiovascular-renal veterinária	
Tipo	Comentários
DCvR _H - lesão ou disfunção renal decorrente de um processo primário de doença envolvendo o sistema cardiovascular	Hipertensão arterial sistêmica que leva à doença glomerular
	Choque cardíaco, baixo débito cardíaco e hipotensão arterial sistêmica levando à diminuição da perfusão renal, azotemia e lesão renal aguda
	Tromboembolismo arterial sistêmico que leva ao infarto renal
	Congestão passiva renal durante insuficiência cardíaca
DCvR _R - lesão ou disfunção cardiovascular decorrente de um processo primário de doença envolvendo os rins	Hipertensão arterial sistêmica ocasionada por doença renal crônica levando ao aumento da pós-carga, hipertrofia ventricular esquerda, agravamento da insuficiência mitral ou aórtica, arritmias, vasculopatia ou retinopatia
	Sobrecarga de volume levando a congestão ou hipertensão sistêmica
	Hipocalemia ou hipercalemia levando a arritmias cardíacas
	Depuração renal reduzida de medicamentos, levando à toxicidade cardíaca
DCvR _O - lesão ou disfunção renal e/ou cardiovascular decorrente de um processo primário sistêmico que não envolve o coração e os rins de forma primária	Hipodipsia, anorexia ou vômito urêmico, levando à depleção de volume e à redução do débito cardíaco e da perfusão
	Pericardite urêmica
	Ativação do sistema renina angiotensina aldosterona levando à retenção de sódio e água, remodelação e/ou congestão cardíaca e vascular
	Anemia secundária à doença renal crônica levando a sobrecarga de volume e redução da oxigenação tecidual cardíaca
	Embolia séptica ou neoplásica levando a infarto renal e cardíaco
	Dilatação gástrica e volvo resultando em arritmias cardíacas e azotemia
	Doença infecciosa
	Doença de depósito de glicogênio que leva à deposição de glicogênio nos rins e coração
	Amiloidose levando à deposição de amiloide no tecido renal e cardíaco

Figura 6. Tipos de desordem cardiovascular renal veterinária. Modificado de Pouchelon et al. (2015).

Segundo Pouchelon et al. (2015), ainda existe muito o que estudar sobre a síndrome cardiorrenal em humanos e a síndrome cardiovascular renal em cães e gatos.

3.2.2. Doença periodontal

A associação entre doença periodontal e DRC em gatos tem sido sugerida por vários autores (Greene et al., 2014; Trevejo et al., 2018). Em humanos, a doença periodontal é um fator de risco para o desenvolvimento de DRC e está associada ao declínio da função renal e à mortalidade, talvez por meio do aumento da carga inflamatória sistêmica (Chen et al., 2015).

Greene et al. (2014) sugeriram que a doença periodontal pode ser um fator de risco para a DRC no gato, embora o delineamento do estudo tenha limitado isso a uma coexistência, ao invés de causa e efeito. Trevejo et al. (2018) relataram que a doença periodontal foi associada ao risco de desenvolvimento da DRC felina, embora não de forma direta, e sim, por meio do risco indireto devido à necessidade de procedimento anestésico geral para realização de profilaxia oral.

Foi demonstrado que a piora da saúde oral e da doença periodontal ocorre quando a DRC progride em pessoas, indicando que essa é uma relação complexa e talvez bidirecional (Fisher et al., 2011). Segundo Meneses (2013), foi possível estabelecer uma relação entre a doença periodontal e a glomerulonefrite canina, bem como, com o dano tubular e infecções do trato urinário. Entretanto, faltam mais estudos que estabeleçam a relação entre as nefropatias e a doença periodontal felina.

3.2.3. Endocrinopatias

A diabetes mellitus acomete tanto humanos quanto cães e gatos. A diabetes tipo 1, insulino-dependente, é mais rara em gatos e resulta da destruição auto-imune das células beta pancreáticas. A diabetes tipo 2, é a forma mais comum de diabetes em gatos e caracteriza-se pela secreção insuficiente de insulina e ação insulínica incipiente (Guimarães et al., 2009). A idade avançada, a obesidade e a raça birmanesa são fatores de risco reconhecidos para o desenvolvimento da diabetes mellitus em gatos (Rand, 1999).

A nefropatia diabética, alteração renal em decorrência de hiperglicemia persistente, é uma complicação séria e comum na diabetes humana, particularmente a do tipo 2, sendo caracterizada por alterações estruturais glomerulares e microvasculares que resultam em alteração na taxa de filtração glomerular e na barreira do ultrafiltrado glomerular. Essas alterações contribuem para o desenvolvimento de micro ou macro albuminúria, hipertensão, espessamento da membrana basal glomerular, redução do número de podócitos e dano tubular. Vários marcadores urinários, glomerulares e tubulares, podem ser observados na urina do paciente humano diabético (Bloom e Rand, 2013; Pouchelon et al., 2015), no entanto, Paepe et al. (2015), não conseguiram demonstrar os mesmos achados no paciente felino diabético.

Ao contrário do que é visto no paciente diabético humano, não há ainda identificada nenhuma associação entre diabetes e doença renal crônica em gatos ou o desenvolvimento de nefropatia diabética. Segundo Trevejo et al. (2018), o diagnóstico de diabetes mellitus foi associado à diminuição do risco de DRC.

Zini et al. (2014) entendem que a baixa expectativa de vida de um gato diabético, comparado a de um paciente humano diabético, justificaria a não ocorrência das alterações glomerulares e vasculares renais observadas no paciente humano diabético. Entretanto, o fato é, o gato desenvolve muito mais doenças tubulares do que glomerulares, talvez a maior ocorrência de alterações tubulares seria a justificativa para a não observação de tais lesões de nefropatia diabética humana no paciente felino.

O hipertireoidismo é uma doença endócrina muito comum em gatos idosos, bem como a doença renal crônica. É considerada a endocrinopatia mais comum da espécie felina (Vaske et al., 2016). A sua etiologia não é bem compreendida, mas é provavelmente de origem multifatorial (Peterson et al., 1983), em que fatores circulatórios (imunoglobulinas), nutricionais (iodo dietético) e ambientais (toxinas bociogênicas) possam influenciar em sua patogênese, pois em 70% dos casos há um aumento bilateral da glândula tireoide apesar de não haver conexão entre os dois lobos tireoidianos (Langston e Reine, 2006).

A tireotoxicose, por aumentar o fluxo sanguíneo renal, pode retardar o desenvolvimento da azotemia em gatos com hipertireoidismo e DRC concomitante (DiBartola et al., 1987), no entanto, devido ao aumento da pressão dos capilares glomerulares e consequente ocorrência de proteinúria, pode haver a progressão da doença renal (Langston e Reine, 2006).

3.2.4. Doença virais

Tem havido interesse no estudo de doenças infecciosas e o desenvolvimento da DRC em gatos, embora atualmente, as evidências para essas associações sejam duvidosas (Jepson, 2016).

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) tem sido associado às várias síndromes, incluindo injúria renal aguda e doença renal crônica, mas, seus mecanismos patogênicos são incertos, possivelmente estando envolvidos, fatores genéticos e respostas celulares renais às proteínas virais (Poli et al., 2012). Um recente estudo histopatológico indicou que aproximadamente 50% dos gatos experimentalmente infectados pelo vírus da imunodeficiência felina (FIV), demonstraram lesões renais histopatológicas comuns às lesões renais típicas de nefrite intersticial (alterações tubulares e intersticiais, espessamento mesangial, glomerulosclerose, glomerulonefrite imunomediada e proteinúria) observadas em pacientes humanos portadores do vírus da imunodeficiência humana (Poli et al., 2012). Baxter et al. (2012) relataram proteinúria, provavelmente por glomerulopatia associada ao FIV, entretanto, sem azotemia.

O vírus da leucemia viral felina (FeLV), tem sido menos associado às glomerulopatias imunomediadas que o FIV (Hartmann, 2011), entretanto, relatos de glomerulonefrite membranosa em gatos domésticos (Farrow et al., 1969), além de síndrome nefrótica (Anjos et al., 2012) tem sido documentados.

O vírus da peritonite infecciosa felina (PIF), pode ocasionar duas manifestações clínicas distintas da doença, uma forma efusiva (úmida) e/ou uma forma não efusiva (seca). A forma seca da doença é caracterizada pelo envolvimento granulomatoso de órgãos parenquimatosos, como os rins, linfonodos mesentéricos, parede do intestino, fígado, sistema nervoso (SNC) e os olhos. Os sinais clínicos referentes ao envolvimento abdominal são observados em 40% dos gatos, sendo as lesões granulomatosas renais, frequentemente encontradas (Pedersen, 2009).

3.2.5. Doenças musculoesqueléticas

Acredita-se que a causa mais comum de dor crônica na espécie felina seja de origem articular e musculoesquelética. Quadris, ombros, joelhos, tarsos e coluna são os locais mais acometidos, embora outras articulações possam também ser acometidas (Gowan et al, 2011).

As doenças musculoesqueléticas acometem mais gatos idosos (Lascelles, 2010), e é sabido que existe uma prevalência maior de doença renal crônica com o avançar da idade (Sparkes et al., 2016), dessa maneira, é bastante comum as doenças articulares e a DRC coexistirem (Gowan et al., 2011). Foi observada uma prevalência de 68,8% de gatos doentes renais crônicos com doenças musculoesqueléticas e articulares, sendo a maioria deles, doentes IRIS 2 (Marino et al., 2014). No entanto, ainda faltam estudos que elucidem se essas doenças se relacionam ou apenas co-existem no paciente idoso (Marino et al., 2014).

É muito comum encontrar achados radiográficos de doença articular degenerativa em gatos, no entanto, esses achados não se correlacionam bem com os resultados do exame clínico ortopédico, tornando o diagnóstico de dor e comprometimento associados à doença, um desafio (Marino et al., 2014).

A preocupação maior, quando se tem um paciente felino com alguma alteração degenerativa articular, com ou sem doença renal crônica, é como tratar a dor crônica, que muitas vezes envolve o uso de anti-inflamatórios não esteroidais, que podem ser potencialmente nefrotóxicos, sem que haja um comprometimento da função renal (Gowan et al., 2011; Marino et al., 2014).

3.2.6. Tríade felina

Os gatos, sob o ponto de vista anatômico, apresentam uma particularidade importante, que os diferem das demais espécies. Os ductos pancreático e biliar se unem em um ducto comum, antes de se inserirem na papila duodenal maior. Essa relação anatômica explica a coexistência frequente de doenças do trato biliar, pancreatites e doença inflamatória intestinal em gatos, denominada “tríade felina” (Jergens e Allenspach, 2016). Alguns pesquisadores eventualmente citam o termo “quadriade felina”, se referindo a uma possível relação entre a tríade e a nefrite intersticial crônica felina (Weiss et al., 1996), porém, não se tem estudos que comprovem essa relação.

3.2.7. Neoplasias

A neoplasia renal mais comum na espécie felina é o linfoma, sendo mais frequentemente de origem metastática do que uma neoplasia renal primária (Henry et al., 1999). Usualmente os dois rins são acometidos, resultando em sinais de insuficiência renal. A progressão do linfoma para o SNC é comum em gatos com linfoma renal, ao passo que os gatos acometidos por linfoma nasofaríngeo podem desenvolver linfoma renal. Relatos de outros tumores renais primários felinos são raros e geralmente limitados a relatos de casos e pesquisas de tumores felinos (Henry et al., 1999).

Não há relatos na literatura de correlação da doença renal crônica em gatos portadores de neoplasias que não sejam renais.

3.2.8. Nefrolitíase

Até meados da década de 1990, a nefrolitíase em gatos era tida como de ocorrência rara (Rubbin, 1997), porém, cada dia mais a nefrolitíase tem demonstrado sua relevância e prevalência na espécie felina, uma vez que é considerada a principal etiologia das obstruções ureterais e consequentemente, de uremia aguda em gatos (Palm e Westropp, 2011).

O principal cálculo renal encontrado é o de oxalato de cálcio, o que torna o prognóstico do paciente reservado, uma vez que esse cálculo não é passível de dissolução, tornando maior o risco de lesões estruturais irreversíveis ao parênquima renal e de migração para os ureteres com a ocorrência de obstrução (Pimenta et al., 2014).

A correlação entre a DRC e a nefrolitíase ainda não foi completamente elucidada (Pimenta et al., 2014), se co-existem, de forma independente, ou se uma é causa ou consequência da outra, e vice-versa.

Rubin (1997) e Ling et al. (1998) relataram uma ocorrência de apenas 2% a 3% do total de cálculos submetidos à análise, como nefrólitos. Ross et al. (2007) encontraram nefrólitos em 47% dos gatos doentes renais crônicos estudados com DRC e Pimenta et al. (2014) encontram 65,27% dos gatos com DRC, demonstrando um aumento evidente de prevalência.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Aprovação do projeto

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA-UFMG), sob o protocolo de número 227/2017.

4.2. Animais selecionados

O presente trabalho teve início em 2016 e, dessa maneira, foram levantados dados retrospectivos, referentes aos anos de 2014 e 2016 e dados prospectivos referentes aos anos de 2016 e 2018, dos pacientes felinos (*Felis catus*) atendidos na rotina clínica de uma clínica especializada e exclusiva em atendimento a gatos no município de Belo Horizonte-MG.

Os gatos eram de diferentes raças e pesos, castrados e não castrados, machos e fêmeas provenientes de tutores particulares da região metropolitana de Belo Horizonte - MG, atendidos na rotina clínica, no período de junho de 2014 a junho de 2018.

Para serem incluídos no projeto, os gatos deveriam apresentar algum indício de doença renal crônica, comprovada por meio de exames de bioquímica clínica, análise da urina e/ou alterações de imagem ultrassonográfica, permanecendo no estudo, aqueles que seus tutores, depois de devido esclarecimento, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo).

Os gatos completamente hígidos, por meio de exames, foram incluídos no grupo controle do projeto.

4.3. Grupos experimentais

Os gatos selecionados foram divididos em dois grandes grupos: Grupo controle (grupo de animais hígidos) e grupo de doentes (grupo de animais com doença renal crônica, com e sem comorbidades), cada grupo com o número de 168 animais, totalizando dessa maneira, 336 gatos. Dentre o grupo de animais doentes, os gatos foram divididos em sub-grupos (também chamados de classes) de acordo com a presença ou não de comorbidades (figura 7).

Os doentes renais crônicos sem comorbidades foram divididos de acordo com o estadiamento IRIS, sendo, portanto, 4 classes: IRIS 1, IRIS 2, IRIS 3 e IRIS 4.

Os doentes renais crônicos com comorbidades, foram divididos em 10 classes, de acordo com a comorbidade associada à DRC. Essas classes foram, portanto: Cardiopatia, Diabetes, Hipertireoidismo, Doenças virais (FFP) (sigla criada para identificar FIV (imunodeficiência viral felina), FeLV (leucemia viral felina) e PIF (peritonite infecciosa felina), respectivamente), Neoplasias, Nefrolitíase, Doença periodontal, Tríade felina, Doença musculoesquelética e Múltiplas comorbidades.

Grupos experimentais		
Controle (n=168)	Doentes (n=168)	
Hígidos	DRC sem comorbidades	DRC com comorbidades
1 classe (168 gatos/classe)	4 classes (12 gatos/classe)	10 classes (12 gatos/classe)
	IRIS 1	Cardiopatia
	IRIS 2	Diabetes
	IRIS 3	Hipertireoidismo
	IRIS 4	Doenças virais (FFP)
		Neoplasias
		Nefrolitíase
		Doença periodontal
		Triade felina
		Doença musculoesquelética
		Múltiplas comorbidades

Figura 7. Distribuição dos grupos experimentais de acordo com a presença ou não de doença renal crônica e comorbidades. FFP, sigla utilizada para identificar: FIV, FeLV e PIF, respectivamente.

4.4. Avaliações clínica, laboratorial e de imagem

Antes da realização de cada avaliação, os tutores foram submetidos a uma anamnese (ficha de identificação, anamnese e exame físico em anexo) para melhor entendimento do estilo de vida de cada animal. No momento da anamnese, foi permitido ao paciente que se aclimatasse ao ambiente hospitalar, por meio de exploração do consultório. Para melhor ambientação, o consultório dispunha de difusor e spray de feromônio¹ facial sintético para que pudesse gerar ao paciente felino, maior sensação de tranquilidade e bem-estar (Anjos, 2013) (figura 8), de modo que não houvesse a interferência do estresse sobre os parâmetros fisiológicos do paciente felino.

¹ Feliway Classic, Ceva Santé Animale, França



Figura 8. Mesa de atendimento para avaliação clínica (a), felino em período de aclimação em mesa de atendimento com difusor de feromônio no consultório (b), felino sendo submetido à mensuração de pressão arterial em local confortável e seguro (c), inspeção da cavidade oral (d), palpação da tireoide (e), felino sendo pesado em balança pediátrica com três dígitos após a vírgula (f).

Após anamnese e período de aclimação, o animal foi submetido a mensuração de pressão arterial por meio de avaliação oscilométrica², conforme metodologia validada por Anjos et al. (2014; 2016).

Após mensuração de pressão arterial, o animal foi pesado³ e submetido a avaliação de condição corporal conforme escala de nove pontos validada por Laflamme (1997) (WSAVA, 2011), em que 1 a 4 é muito magro a magro, 5 é ideal, 7 a 9 é sobrepeso e obeso.

Posteriormente, foram realizadas as demais avaliações de parâmetros vitais, pulso, frequências cardíaca⁴ e respiratória, além de mensuração de temperatura corporal⁵ e tempo de preenchimento capilar. Coloração de mucosas aparentes, grau de hidratação, verificação dos linfonodos palpáveis, além de palpação cervical para avaliação da tireoide foram realizados.

² Petmap®, Ramsey, USA

³ Balança digital Baby, Micheletti, Brasil

⁴ Estetoscópio Classic II Neonatal Littman, 3M do Brasil Ltda

⁵ Termômetro clínico flexível digital Jumbo, Incoterm, Brasil

Para avaliação de dor, foi utilizada a escala desenvolvida por Brondani et al. (2012), em que são considerados os quesitos postura, conforto, atitude, atividade, apetite, pressão arterial, reação à palpação e vocalização. O escore total da escala é calculado a partir do somatório dos escores dos itens, variando de zero (ausência de dor arbitrária) até 30 pontos (dor máxima).

O exame físico foi constituído de exame clínico geral, incluindo também exame torácico, por meio de inspeção, palpação, auscultação; exame abdominal por palpação e percussão; exame neurológico, exame ortopédico, além de exame otológico⁶ e inspeção geral da pele para pesquisa de ectoparasitas e/ou lesões dermatológicas. O exame oftalmológico⁷ (fundoscopia) foi realizado para identificar possíveis lesões hipertensivas, como coriorretinite ou retinopatia hipertensiva.

4.5. Coleta e exames de sangue

Os animais foram gentilmente contidos por meio de toalha de modo a minimizar o estresse da coleta e os riscos de acidentes.

O sangue foi coletado (figura 9) por venopunção (jugular, cefálica ou femoral) por meio de cateter intravenoso⁸, após jejum alimentar de oito horas (água à vontade) e acondicionado em três tubos: com EDTA⁹, com gel separador¹⁰ e com fluoreto de sódio¹¹ que foram identificados logo após a sua coleta. O sangue colhido, que após centrifugado¹², demonstrou qualquer sinal de hemólise ou lipemia, não foi processado.

As amostras com EDTA, para realização do hemograma, foram homogeneizadas durante 15 minutos e analisadas em equipamento¹³ automatizado (técnicas de citometria de fluxo a laser, impedância laminar de fluxo e fluorescência óptica) e hematoscopia em microscópio¹⁴ ótico de luz com contagem diferencial em esfregaço sanguíneo submetido a coloração¹⁵ hematológica rápida.

As amostras com e sem anticoagulante, que após sofrerem coagulação e retração completa do coágulo, foram submetidas a centrifugação a 3500 rpm durante 5 minutos e logo após, plasma e soro, respectivamente, foram obtidos. As amostras de cada tubo foram aliquotadas utilizando pipeta volumétrica no volume mínimo de 300 µL e transferidas para cubetas próprias para realização dos exames bioquímicos em equipamento automatizado¹⁶ utilizando metodologia de química seca. Os analitos, mensurados por essa metodologia, foram: proteína total (PT) e frações (ALB/GLO), ureia (BUN), creatinina (CREA), alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (ALP), gama glutamiltransferase (GGT), bilirrubina total (TBIL), colesterol total, amilase, lipase, glicose, frutossamina, cálcio (Ca) e fósforo (P).

⁶ Otoscópio diagnóstico Coaxial, Welch Allyn, USA

⁷ PanOptic™ Ophthalmoscope e Oftalmoscópio Autostep Coaxial, Welch Allyn, USA

⁸ Cateter Intravenoso Angiocath 24G, BD, USA

⁹ Tubo EDTA K2 0,5 ml, Labor Import, Brasil

¹⁰ Tubo Gel separador, 0,5 ml, Labor Import, Brasil

¹¹ Tubo Fluoreto de sódio, 0,5 ml, Labor Import, Brasil

¹² Centrífugas Hematocrit e Centrífuga clínica para rotina laboratorial, Centribio, Brasil / Mini Spin Eppendorf, CE, USA

¹³ ProCyté DX™, IDEXX, USA

¹⁴ Eclipse E200, Nikon, Japão

¹⁵ Corante Panótico, Laborclin, Brasil

¹⁶ Catalyst one, IDEXX, USA

Para a determinação das concentrações séricas dos eletrólitos potássio (K), sódio (Na) e cloreto (Cl), as amostras foram analisadas em equipamento automatizado¹⁷ para análise de gases sanguíneos e eletrólitos, por meio da técnica de fluorescência óptica.

O exame sorológico para coronavírus entérico felino foi realizado por meio de exame imunocromatográfico¹⁸, baseado na técnica de Dot-ELISA. Os resultados obtidos foram interpretados segundo uma tabela de escala de cor em que escores são expressos. Tais escores correspondem a uma faixa de detecção de títulos de anticorpos classe IgG presentes na amostra.

Para a realização dos exames de sorologia para FIV (imunodeficiência viral felina), pesquisa de antígeno para FeLV (leucemia viral felina), lipase imunorreativa específica qualitativa e tiroxina quantitativa (T₄ total), as amostras foram aliquotadas e homogeneizadas com seus respectivos conjugados e depositadas em dispositivos específicos (“SNAP”) para cada análise, baseada em reação Dot-ELISA. Cada “SNAP”, após ser ativado, segundo recomendações em bula do fabricante para cada tipo de teste, foi introduzido em equipamento¹⁹ específico para leitura. O princípio de leitura do resultado consiste na captura de uma imagem digital da resposta colorimétrica das reações enzimáticas imobilizadas na superfície do “SNAP”. Nas análises quantitativas, além de capturar a imagem digital, o equipamento utiliza um algoritmo teste específico para calcular o resultado.

4.6. Coleta e exames de Urina

Para as análises de urina (rotina, relação proteína:creatinina urinária e urocultura), a coleta (volume mínimo de 5 mL) foi realizada por meio de cistocentese (figura 9), com seringa de 10 mL conectada a agulha 30 x 7, guiada por aparelho²⁰ de ultrassonografia abdominal (figura 9).

Do volume total de urina obtido em cada cistocentese, 50% foi aliquotado, acondicionado em frasco estéril e refrigerado para posterior remessa ao laboratório²¹ de apoio para realização de cultivo microbiológico.

O restante do volume de urina obtido foi homogeneizado para que a densidade urinária pudesse ser mensurada em equipamento de refratometria²² e os parâmetros químicos (pH, leucócitos, proteína, glicose, cetona, bilirrubina e sangue) pudessem ser obtidos por meio de tira reagente²³. Após o contato da urina com a tira reagente, essa foi introduzida em aparelho automatizado²⁴ que realiza a leitura das reações colorimétricas por técnica de fotometria de reflectância. Na sequência, a amostra foi centrifugada em centrífuga de macrotubos, durante 10 minutos a 2000 rpm, em tubos cônicos, para separação do sobrenadante, ficando o sedimento com quantidade aproximada de 0,3 mL. Para o exame microscópico foram utilizadas alíquotas de 10µL do sedimento, entre lâmina microscópica e lamínula de 20 x 20 mm, com contagem média de cinco campos aleatórios, sem o emprego de corantes específicos para identificação dos elementos figurados da urina.

¹⁷ VetStat, IDEXX, USA

¹⁸ FCoV (FIP) Antibody Test kit ImmunoComb, Biogal, Israel

¹⁹ SNAPshot Dx™, IDEXX, USA

²⁰ U6, Samsung Medison, Korea

²¹ Centro de Diagnóstico e Monitoramento Animal, Brasil

²² Refratômetro manual analógico 301, Biobrix, Brasil

²³ UA Strip, IDEXX, USA

²⁴ VetLab UA Analyzer, IDEXX, USA

O sobrenadante foi armazenado ao abrigo da luz solar, acondicionado em *ependorf* de 250 μL , para subsequente dosagem de creatinina e proteína na urina em mesmo equipamento de química seca utilizado para dosagem bioquímica. A determinação desses analitos foi utilizada para a obtenção da relação proteína:creatinina urinária (RPC), realizada pelo próprio aparelho.

4.7. Exames de imagem

Os exames de imagem, ecodopplercardiograma e ultrassom abdominal, foram realizados por meio de aparelho²⁵ de ultrassonografia composto pelos modos bidimensional, M e doppler pulsado, contínuo e mapeamento em cores, com transdutor eletrônico de 7,5 MHz.



Figura 9. Felino sendo submetido à venopunção de cefálica por meio de cateter intravenoso (a), felino sendo submetido à cistocentese guiada por exame ultrassonográfico (b), felino sendo submetido aos exames ultrassonográficos abdominal e ecodopplercardiográfico (c).

4.8. Delineamento experimental e análise estatística

A análise estatística da relação entre analitos e comorbidades associadas à doença renal crônica foi desenvolvida em linguagem R (R Development Core Team, 2008).

²⁵ U6, Samsung Medison, Korea

4.8.1. Determinação do n amostral

Considerando-se o intervalo de 10% sobre a média, e a variável laboratorial de maior coeficiente de variação, a Glicose (CV= 65%) segundo Fabretti et al. (2014), calculou-se o número amostral, utilizando-se a fórmula sugerida por Sampaio (2002) para um intervalo de 10% da média ($\Delta=10$).

$$\times \pm ts / \sqrt{r}.$$

Dessa forma teríamos: $10 = 2 * 66 / \sqrt{r}$.
 $\sqrt{r} = 13$ e, portanto $r = 169$ amostras.

Para que todas as 14 classes do grupo de doentes fossem compostas do mesmo número de animais ($n=12$), foram selecionados 168 gatos, ao invés de 169.

4.8.2. Seleção de variáveis preditoras

Após a determinação do n amostral, a próxima etapa da análise estatística consistiu na seleção das variáveis potencialmente explicativas. O objetivo foi determinar o modelo mínimo adequado de acordo com o grande número de variáveis do conjunto de dados. Um modelo é uma representação da realidade que deve ser tanto acurada quanto conveniente, porém é impossível maximizar a realidade do modelo, adotando-se então o princípio da parcimônia, ou seja, buscando o modelo mais simples possível. Desta forma, uma variável exploratória apenas foi incluída no modelo se a mesma significativamente aumentou a acurácia do modelo e respondeu à hipótese que foi testada (Crawley, 2012). As análises de correlação de Pearson e Spearman entre o conjunto de variáveis contínuas foi inicialmente adotada, com o objetivo de evitar a inclusão de variáveis redundantes. O pacote utilizado foi “Hmisc” (Wei e Simko, 2017). As variáveis consideradas auto correlacionadas foram aquelas cuja correlação foi acima de 60% e $p < 0,05$.

Com o objetivo de verificar as variáveis mais explicativas no conjunto total de dados, inicialmente foi aplicada a análise de escolha de modelo por meio de testes de permutação em análises de ordenação (função `ordiR2step`, pacote “VEGAN”), o qual baseia a seleção de variáveis por meio da análise do coeficiente de correlação R, do valor AIC (*Akaike's information criterion*), permutações e valores P à medida em que cada variável é removida do modelo (Blanchet et al., 2008).

4.8.3. Modelo univariado de predição para cada comorbidade

Foi aplicado o teste paramétrico t de *Student* entre cada variável preditiva e a mesma variável no conjunto de dados controle para aquelas variáveis cuja distribuição foi normal, de acordo com o teste de Shapiro Wilk (`sphapiro.test`, pacote “stats”). Para as variáveis não paramétricas, foi utilizado o teste Wilcox (`wilcox.test`, pacote “stats”). Foram testadas separadamente: DRC X controle, DRC sem comorbidades X controle e DRC com cada comorbidade (separadamente) X controle. Objetivou-se buscar variáveis significativamente correlacionadas aos animais doentes renais crônicos com e sem comorbidades, para que então, nas análises independentes de cada comorbidade, tais variáveis não influenciassem o modelo e ofuscassem variáveis mais sensíveis.

Para verificar as variáveis altamente correlacionadas à DRC e à cada comorbidade, foi aplicado o Modelo Linear Generalizado (GLM), adequado quando a variância não é constante e/ou os erros não são normalmente distribuídos, o qual aplica modelos lineares utilizando, tanto variáveis

categóricas quanto contínuas, e permite especificar a família de estrutura de erros, por exemplo “gaussian” para normal e “binomial” para variáveis binárias (Dobson, 1990; Venables e Ripley, 2002). A crítica ao modelo foi efetuada por meio da razão entre o desvio dos resíduos e os graus de liberdade, devendo esta razão ser igual ou muito similar ao parâmetro de dispersão da distribuição adotada (Crawley, 2012).

4.8.4. Modelo multivariado linear

As variáveis selecionadas na etapa 1 foram analisadas por meio de análise de redundância (função RDA, pacote “VEGAN”). Foram analisadas separadamente variáveis contínuas (bioquímica + hemograma + densidade urinária) e variáveis binárias (exames de urina, sinais clínicos, achados de ultrassom e ecocardiograma), uma vez que a distinta distribuição dos dados interfere na variância e no aumento dos resíduos. Foi selecionado o modelo que, além de significativo, apresentou o maior poder explicativo nos dois primeiros eixos do diagrama de ordenação (Braak, 1986; Legendre e Legendre, 2012).

4.8.5. Particionamento recursivo

O modelo de classificação gerado por meio da função rpart (pacote “rpart”) constrói árvores binárias de classificação. As variáveis foram progressivamente e recursivamente separadas, formando sub-grupos e diversas configurações possíveis, estas que foram então validadas, chegaram a um modelo mínimo com o mínimo de risco de redundância (Breiman et al., 1984; Therneau e Atkinson, 2018).

4.8.6. Análise de sobrevivência

Com o objetivo de avaliar o tempo de sobrevivência dos pacientes analisados em relação às classes com e sem comorbidades, foi utilizada a análise de sobrevivência (função survfit e survreg, pacote “survival”) (Therneau e Atkinson, 2018). A análise consiste em um modelo de regressão baseado na probabilidade condicional, ou seja, a probabilidade de sobrevivência dentro de um intervalo de tempo, em relação a uma variável de interesse (Ferreira e Patino, 2016). A análise integrou 14 classes, sendo 4 DRC sem comorbidades e 10 DRC com comorbidades. O tempo foi mensurado em meses, sendo o tempo máximo de 48 meses.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Intervalos de referência dos gatos hígidos do grupo controle

O número de pesquisas de parâmetros laboratoriais fisiológicos de gatos é escasso, já que há uma maior preocupação na determinação de parâmetros relacionados às enfermidades. Por meio da realização de exames laboratoriais de 168 gatos hígidos, de idade entre seis meses e dez anos de idade, de Belo Horizonte e região metropolitana, de diferentes raças, sexo e peso, foi possível estabelecer intervalos de referência para hemograma e bioquímica conforme tabela 1. Um dos objetivos do presente estudo foi, além de estabelecer intervalos de normalidade para gatos hígidos, poder também, utilizá-los como valores de referência na comparação dos valores obtidos dos gatos pertencentes ao grupo de doentes renais crônicos.

Tabela 1. Intervalos de referência de 168 gatos clinicamente hígidos, machos e fêmeas, com idade média de 5 anos, provenientes da mesorregião de Belo Horizonte/MG.

Analito	Intervalo de referência estabelecido (IC 95%)
Hemácias	5,8 a 8,9 milhões/mm ³
Hemoglobina	9 a 13 g/dL
Volume Globular	33 a 43 %
VGM	45 a 57 fL
HGM	14 a 15 µm ³
CHGM	21 a 27 g%
Plaquetas	316 a 496 mil/mm ³
Leucócitos Totais	6,8 a 18,0 mil/mm ³ - 100 (%)
Neutrófilos Bastonetes	0 a 0,125 mil/mm ³
Neutrófilos Segmentados	4,375 a 9,881 mil/mm ³ - 60 (%)
Linfócitos	1,970 a 5,074 mil/mm ³ - 29 (%)
Monócitos	0,183 a 0,761 mil/mm ³ - 4 (%)
Eosinófilos	0,272 a 0,936 mil/mm ³ - 5 (%)
Basófilos	0 a 1 mil/mm ³ - 1 (%)
Proteína Total	5,9 a 6,7 g/dL
Albumina	2,3 a 3,7 g/dL
Globulina	3 a 3,6 g/dL
Ureia	38 a 57 mg/dL
Creatinina	0,6 a 1,3 mg/dL
Fósforo	3,0 a 5,4 mg/dL
Cálcio	8,08 a 10,1 mg/dL
Potássio	4,1 a 4,9 mEq/L
Sódio	146 a 153 mEq/L
Cloro	113 a 124 mEq/L
Colesterol	54 a 230 mg/dL
Bilirrubina Total	0,2 a 0,4 mg/dL
ALT	20 a 52 UI/L
AST	9 a 26 UI/L
Fosfatase Alcalina	17 a 44 UI/L
GGT	0,9 a 2,6 UI/L
Amilase	881 a 1937 UI/L
Glicose	93 a 141 mg/dL
Frutosemina	235 a 277 µmol/L
T4 Total	1,7 a 4 mcg/dL

5.2. Características dos animais estudados

A tabela 2 apresenta uma análise descritiva dos dados referentes aos 336 animais presentes no estudo segundo seus respectivos grupos e características zootécnicas.

Nas primeiras duas linhas da tabela os dados se referem aos grupos de animais hígidos (grupo controle) e de animais doentes (DRC com e sem comorbidades). Nas quatro linhas que se seguem, os dados correspondem aos sub-grupos (ou classes) de DRC sem comorbidades, estadiados de acordo com o IRIS, e nas dez linhas restantes, são apresentados os dados dos sub-grupos de DRC com comorbidades.

Tabela 2. Média e desvio-padrão de idade, peso e escore de condição corporal e percentual de machos e fêmeas de gatos hígidos e portadores de DRC, sem (IRIS) e com comorbidades.

Grupos	Idade (anos)	Peso (kg)	ECC (1 a 9)	Sexo (%)	
	Média e Desvio	Média e Desvio	Média e Desvio	Macho	Fêmea
Hígidos (n=168)	5,01 ± 2,94	3,50 ± 1,18	5,50 ± 0,76	51,19	48,81
Doentes (n=168)	10,17 ± 5,00	3,36 ± 2,14	4,73 ± 1,06	58,92	41,08
IRIS 1	5,54 ± 2,71	3,33 ± 0,65	5,13 ± 0,48	50,00	50,00
IRIS 2	5,41 ± 2,57	2,50 ± 1,09	4,43 ± 0,87	50,00	50,00
IRIS 3	6,33 ± 2,54	2,83 ± 1,53	4,43 ± 0,87	50,00	50,00
IRIS 4	10,87 ± 3,37	2,83 ± 1,27	3,88 ± 1,29	41,67	58,33
Cardiopatia	11,33 ± 4,79	2,75 ± 1,22	4,71 ± 0,96	50,00	50,00
Diabetes	12,70 ± 5,22	4,41 ± 3,32	4,71 ± 1,38	83,33	16,67
Hipertireoidismo	13,33 ± 3,22	2,33 ± 1,07	4,30 ± 0,85	50,00	50,00
Doenças virais (FFP)	6,87 ± 3,16	3,25 ± 1,36	4,85 ± 0,85	75,00	25,00
Neoplasias	12,75 ± 2,83	3,58 ± 1,88	4,71 ± 1,38	58,33	41,67
Nefrolitíase	6,54 ± 2,92	4,16 ± 2,72	5,41 ± 1,03	50,00	50,00
Doença periodontal	13,08 ± 4,94	2,91 ± 1,38	4,71 ± 1,19	41,67	58,33
Triade	13,29 ± 4,70	3,41 ± 1,83	5,13 ± 1,15	75,00	25,00
Doença musculoesquelética	12,41 ± 5,71	5,58 ± 4,14	5,13 ± 0,84	66,67	33,33
Múltiplas comorbidades	12,00 ± 5,88	3,16 ± 2,12	4,71 ± 0,96	83,33	16,67

Escore de condição corporal (ECC) é demonstrado em uma escala de um a nove, em que 1 a 4 é muito magro a magro, 5 é ideal, 6 a 9 é sobrepeso a obeso. O Estadiamento IRIS, de 1 a 4, se refere aos animais com creatinina sérica abaixo de 1,6 mg/dL pertencentes ao IRIS 1, os animais com creatinina sérica entre 1,6 e 2,8 mg/dL pertencentes ao IRIS 2, os animais com creatinina entre 2,9 e 5,0 mg/dL pertencentes ao IRIS 3 e os animais com creatinina sérica acima de 5 mg/dL pertencentes ao IRIS 4. FFP = FIV + FeLV + PIF. N=12 em cada classe de DRC (com e sem comorbidade).

É observado, na tabela 2, que a média geral de idade dos gatos doentes renais crônicos do presente estudo é de aproximadamente dez anos (idade mínima de um ano e meio e máxima de 19 anos), condizente com a literatura (Reynolds e Lefebvre, 2013; Sparkes et al., 2016) em que é observada uma maior incidência em gatos entre nove e 12 anos de idade e que tende a aumentar com o avançar da idade (Jepson et al., 2009). A idade é considerada um fator de risco para o desenvolvimento da DRC, sendo observada maior mortalidade em gatos acima de nove anos de idade, embora gatos doentes renais crônicos possam vir a óbito em qualquer idade (Lawler, et al., 2006).

Nos gatos DRC, sem comorbidades, foi observado um aumento médio de idade à medida em que o estadiamento IRIS avança, sendo que os doentes IRIS 1 e IRIS 2 apresentaram idade média de cinco anos e meio, os doentes IRIS 3 apresentaram idade média de seis anos enquanto que os doentes IRIS 4 apresentaram idade média de aproximadamente 11 anos.

Apesar da DRC poder acometer pacientes de qualquer idade, os dados observados no presente estudo sugerem que, a DRC ocorre mais comumente associada a animais geriátricos, corroborando com os resultados de alguns estudos como o de Lulich et al. (1992), Elliot e Barber (1998), Reynolds e Lefebvre (2013) e Marino et al. (2013).

Em relação aos gatos DRC com comorbidades associadas, foi observado que o grupo de gatos com Doenças virais (FFP) e o grupo com Nefrolitíase, apresentaram idade média menor, entre seis e sete anos, enquanto que os demais grupos apresentaram idade média entre 11 e 13 anos de idade.

Segundo Lekcharoensuk et al. (2000), gatos entre sete e dez anos de idade têm 67 vezes maior probabilidade de desenvolver nefrolitíase comparados a gatos de um a dois anos de idade, no entanto, foi observada uma prevalência de nefrolitíase em gatos bastante jovens, como cinco meses de idade.

No que se refere às doenças infecciosas, o estilo de vida interfere no risco de exposição aos vírus. Gatos mais jovens tendem a se expor mais e desse modo, contraírem doenças infecciosas (Levi et al., 2008).

É observado que gatos idosos podem ter outros processos de doenças metabólicas como, por exemplo, cardiopatia, endocrinopatia, neoplasia, tríade felina, etc., que podem desempenhar um papel no desenvolvimento e/ou agravamento da DRC (Roura, IRIS 2016).

O peso médio de gatos hígidos e doentes não diferiu, sendo de aproximadamente três quilos e meio, entretanto, apesar do peso aproximado, o escore de condição corporal médio dos gatos hígidos foi de cinco e meio, considerado o ideal enquanto que o dos gatos doentes foi de quase cinco, sendo portanto, inferior ao considerado ideal. Desse modo, apesar da média de peso semelhante entre doentes e hígidos, a condição corporal dos doentes foi pior.

Algumas comorbidades associadas à DRC, como a Diabetes, a Nefrolitíase e a Doença musculoesquelética não influenciaram de forma negativa no peso dos animais. Nesses grupos, haviam alguns gatos com sobrepeso além de dois gatos da raça Maine Coon no grupo de Doença musculoesquelética, em que o peso médio variava entre nove e 12 quilos, o que provavelmente fez com que a média do grupo ficasse mais elevada.

Considerando o peso médio e escore de condição corporal ($2,87 \pm 1,13$ quilos e $4,47 \pm 0,88$, respectivamente) apenas dos doentes sem comorbidades, comparado aos gatos hígidos ($3,50 \pm 1,18$ quilos e $5,50 \pm 0,76$, respectivamente), é possível observar que a condição corporal dos gatos doentes renais crônicos sem comorbidades era pior que a dos gatos hígidos. Em um estudo, Castro et al. (2010) observou que 70% dos gatos doentes renais crônicos apresentavam caquexia ou magreza, essa condição corporal também foi observada em outros estudos (DiBartola et al., 1987).

Com relação ao sexo, a amostra revelou-se bastante equilibrada, praticamente a metade dos gatos hígidos era de cada sexo, sendo 86 machos (51%) e 82 fêmeas (49%). Quanto aos gatos doentes, foram observados 99 machos (59%) e 69 fêmeas (41%), não se verificando, portanto, predisposição sexual, em concordância com o reportado por DiBartola et al. (1987). O percentual de machos e fêmeas dos doentes sem comorbidades foi praticamente de 50% para cada sexo, diferentemente do percentual observado de alguns sub-grupos de doentes com comorbidades,

como os gatos com Diabetes (83% de machos e 17% de fêmeas), gatos com Doenças virais (75% de machos e 25% de fêmeas), gatos com Triade (75% de machos e 25% de fêmeas), gatos com Doença musculoesquelética (67% de machos e 33% de fêmeas) e gatos com Múltiplas comorbidades (83% de machos e 17% de fêmeas). Esses sub-grupos apresentaram um percentual bem maior de machos.

Já era esperado que pudesse haver maior percentual de machos (75%) no grupo de doentes com Doenças virais (FFP), uma vez que os gatos machos adultos, com livre acesso à rua, frequentemente apresentam comportamento mais agressivo por disputa de fêmeas e território, se tornando mais predispostos às infecções virais (Lutz, 1990).

O grupo dos doentes com Diabetes apresentou um alto percentual de gatos machos (83%) e segundo Ramos (2011), gatos do sexo masculino tem uma vez e meia o risco de desenvolver diabetes, além da obesidade dobrar o risco de ocorrência da doença.

Os relatos na literatura são escassos ou inexistentes que expliquem a alta prevalência de machos (75%) doentes renais com Triade, já que faltam publicações a respeito da Triade felina, bem como de doentes renais com Doença musculoesquelética (67% de machos).

5.3. Seleção de variáveis preditoras

A análise foi realizada considerando variáveis contínuas e variáveis binárias de forma adequada (tabela 3). De acordo com a análise de correlação entre as variáveis, observou-se forte correlação ($>0,6$) (Pearson), com significância estatística ($p<0,05$), entre as variáveis: Leucócitos x Neutrófilos (0,9331), Proteína x Globulina (0,913896), Glicose x Frutossamina (0,817), AST x ALT (0,6708), Sódio x Cloro (0,608) e Ureia x Creatinina (0,60725).

Tabela 3. Análise de correlação de Pearson e Spearman ($r>0,6$).

		Pearson	Valor P	Spearman	Valor P
Proteína Total	Globulina	0,913896	2,23e+05	0,9055	0,00e+00
Proteína Total	Relação A/G	-	-	-0,6232	0,00e+00
Albumina	Relação A/G	0,6846	3,81e+01	0,7196	0,00e+00
Globulina	Relação A/G	-0,7969	0,00e+00	-0,8782	0,00e+00
Ureia	Creatinina	0,60725	7,29e+05	0,6113	0,00e+00
Sódio	Cloro	0,6089	4,62e+03	-	0
AST	ALT	0,6708	3,66e+04	0,7064	0,00e+00
Glicose	Frutossamina	0,8174	0,1600	0,61575	0,00e+00
Hemácias	Hemoglobina	0,8758	4,55e+04	0,8561	0,00e+00
Hemácias	Volume Globular	0,8894	3,43e+03	0,8759	0,00e+00
Hemoglobina	Volume Globular	0,9040	0,00e+00	0,9026	0,00e+00
VGM	HGM	0,7231	0,0621825	0,7069	0,00e+00
Leucócitos Totais	Neutrófilos segmentados	0,9331	2,47e-05	0,9186	0,00e+00

Grande parte dos analitos que apresentaram correlação já conhecida entre si, demonstraram a mesma resposta (aumento ou diminuição) em relação aos grupos de comorbidades. Uma vez que diversas variáveis foram correlacionadas ou influenciaram simultaneamente os grupos de doentes renais com e sem comorbidades, a seleção de variáveis mais explicativas para o modelo final foi a etapa mais importante de toda a análise estatística. Observou-se que ao analisar todos os analitos conjuntamente, diversas das variáveis citadas acima influenciaram mais fortemente o conjunto de dados, ressaltando a necessidade da etapa de seleção univariada.

A análise de seleção automatizada passo a passo por meio de permutações foi realizada separadamente (tabela suplementar em anexo) para variáveis das planilhas bioquímica + hemograma + urinálise (A), sinais clínicos (B), achados de ultrassom (C) e modelo máximo (todas as variáveis e classes de comorbidade, incluindo a classe hígdos, (D). Por meio dessa análise, foi possível sugerir um modelo inicial incluindo apenas as variáveis em destaque na sub-tabela D.

5.4. Modelo univariado de avaliação das variáveis

De acordo com o Modelo Linear Generalizado (GLM) realizado para cada variável na etapa seguinte, foi possível observar as variáveis mais importantes relacionadas: doentes (com e sem comorbidades) em relação aos hígdos (tabela 4), doentes sem comorbidades em relação aos hígdos (tabela 5) e doentes sem comorbidades estadiados de acordo com a IRIS (tabela 6).

Tabela 4. Variáveis significativamente relacionadas aos pacientes felinos doentes (com e sem comorbidades) em relação aos pacientes felinos hígdos.

Variável	Resposta	valor P
Hemoglobina	-	6,845e-05
HGM	-	3,331e-06
Densidade urinária	-	2,2e-16
Relação A/G	-	2,2e-16
Albumina	-	2,00e-16
Volume Globular	-	0,0002992
VGM	-	0,000186
Fósforo	+	8,961e-08
GGT	+	8,908e-05
Sódio	+	5,176e-13
Neutrófilos Bastonetes	+	6,029e-06
Neutrófilos Segmentados	+	5,931e-07
Sódio	+	5,176e-13
Fosfatase Alcalina	+	4,907e-08
Cálcio	+	4,489e-08
Proteína urinária	+	3,374e-14
ALT	+	3,154e-13
AST	+	2,2e-16
Lipase Imunorreativa	+	2,2e-16
RPC urinária	+	2,2e-16
Creatinina	+	2,2e-16
Pressão arterial	+	2,2e-16
Proteína Total	+	2,2e-16
Globulina	+	2,2e-16
Amilase	+	2,2e-16
Ureia	+	2,182e-09
Glicose	+	1,984e-06
Leucócitos Totais	+	1,026e-05
Bilirrubina Total	+	0,0005858
T4 Total	+	0,0002721
Frutossamina	+	0,0137
Monócitos	+	0,0316

Não foram incluídos na tabela 4, Cloro, Colesterol, Hemácias, CHGM, Plaquetas, Leucócitos Totais e Eosinófilos por não terem apresentado média e variância significativamente diferentes entre doentes e hígdos. Ao contrário das variáveis anteriores, Pressão arterial, Proteína Total, Albumina, Globulina, Relação A/G, Amilase, Creatinina, Lipase Imunorreativa, AST, Densidade urinária e RPC foram as variáveis com a maior variância ($p < 2,2e-16$).

Considerando apenas os doentes renais sem comorbidades associadas (tabela 5), destacam-se Colesterol, Hemácias e Linfócitos, que não haviam apresentado significância entre os doentes, com e sem comorbidades e pacientes hígidos (tabela 4).

Tabela 5. Variáveis significativamente relacionadas aos pacientes felinos doentes sem comorbidades em relação aos pacientes felinos hígidos.

Variável	Resposta	valor P
Densidade urinária	-	6,91e-14
Albumina	-	4,775e-05
Volume Globular	-	2,28e-06
Hemoglobina	-	0,0007309
Hemácias	-	0,009151
Relação A/G	-	0,006269
VGM	-	0,01488
Creatinina	+	8,102e-12
Proteína urinária	+	7,739e-05
RPC urinária	+	3,787e-09
Pressão Arterial	+	2,39e-04
Ureia	+	0,0006201
Linfócitos	+	0,00625
Globulina	+	0,007607
Colesterol	+	0,01332
Fósforo	+	0,0364
Monócitos	+	0,04648
Amilase	+	0,01575

Dentre as variáveis mais fortemente relacionadas à DRC, destacam-se Hemoglobina, Volume Globular, Fósforo, Densidade urinária, Ureia, Creatinina, Glicose, Hemácias, Pressão arterial, Amilase, Cloro, Albumina e RPC (tabela 6).

Tabela 6. Variáveis significativamente relacionadas aos pacientes felinos doentes sem comorbidades, estadiados segundo cada estágio IRIS da DRC.

Variável	IRIS 1	IRIS 2	IRIS 3	IRIS 4
Hemoglobina	0,3516	0,3903	0,0648	8,90e-10
Volume Globular	0,9788	0,06777	0,000484	3,82e-13
Fósforo	0,6058	0,9377	0,0726	3,55e-05
Densidade urinária	0,000636	0,001715	3,66e-06	3,22e-06
Ureia	0,06444	0,07889	0,0176	2,81e-14
Creatinina	0,0567	5,99e-10	2,00e-16	2,00e-16
Glicose	0,0128	0,161	0,3958	1,65e-02
Hemácias	0,073	0,555	0,319	1,64e-09
Pressão arterial	0,1556	0,03485	0,00134	1,60e-05
Amilase	0,0677	0,0589	0,00869	0,00505
Cloro	0,06112	0,4333	0,0132	0,0093
Albumina	0,8997	0,0587	0,0107	0,0278
Neutrófilos Segmentados	0,7672	0,3371	0,6749	0,0348
AST	0,06665	0,05998	0,0413	0,0445
Monócitos	0,615	0,462	0,5834	0,0474
RPC	0,02441	0,00408	0,00256	0,08465
Relação A/G	0,2914	0,0796	0,0176	0,0891
Plaquetas	0,20891	0,12753	0,00365	0,1439
Globulina	0,8006	0,0696	0,0303	0,303
Linfócitos	0,3941	0,0447	0,19	0,6162
Frutosamina	5,77e-05	0,636	0,968	0,79
ALP	0,8863	0,0136	0,2827	0,979

Variáveis significativas em negrito.

5.4.1. Distribuição dos gatos doentes segundo estadiamento IRIS

A média do estadiamento IRIS entre as comorbidades foi significativamente diferente ($p < 0,0018$) de acordo com análise de variância. Cardiopatia foi a comorbidade associada com a maior média de estadiamento IRIS (Figura 10).

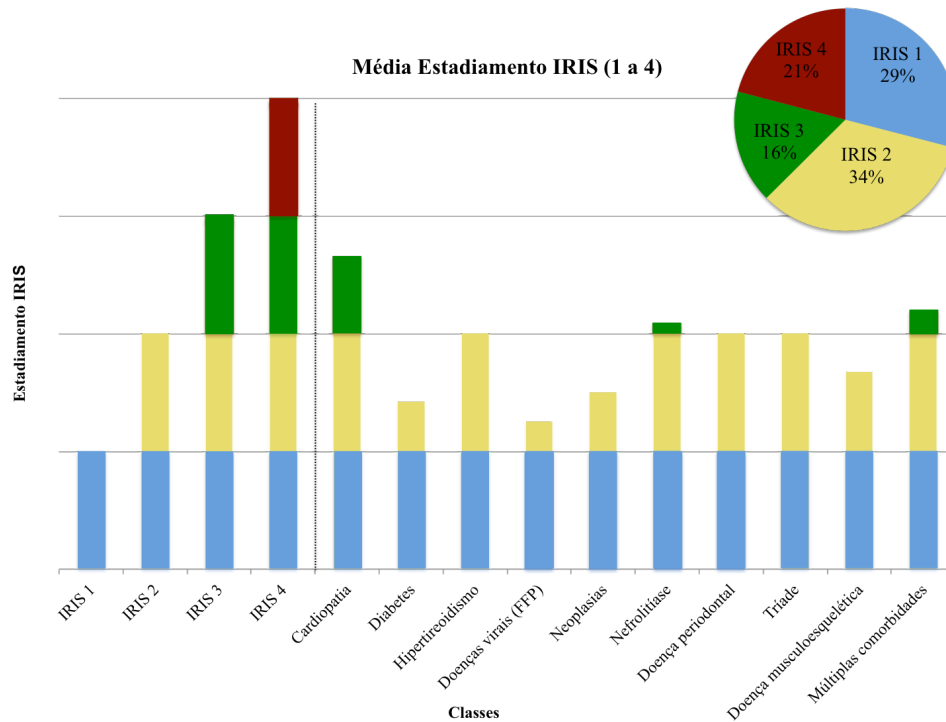


Figura 10. Média do estadiamento IRIS e distribuição percentual de todos os doentes renais crônicos, com e sem comorbidades em cada estágio IRIS.

Observou-se que o maior percentual de gatos doentes renais com comorbidades, à exceção dos doentes renais com Cardiopatia, pertenciam ao estágio IRIS 2 (figuras 10 e 11).

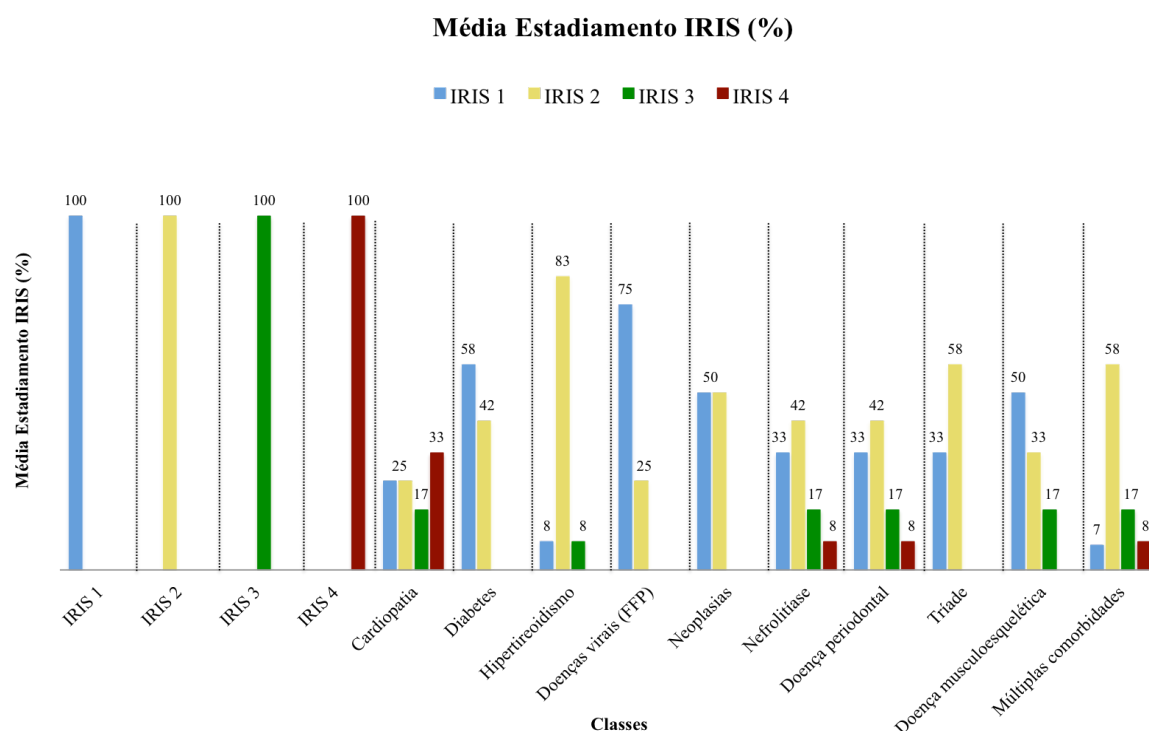


Figura 11. Percentual de gatos doentes renais crônicos, distribuídos em seus respectivos grupos, em cada estágio IRIS.

Após a distribuição percentual de todos os doentes, com e sem comorbidades, em cada estágio IRIS da DRC, foram realizados os testes de comparação de média (teste t / Wilcoxon) e análise de variância (GLM, distribuição gaussiana com crítica ao modelo) para cada variável, e separadamente para cada comorbidade.

5.4.2. Hemograma

5.4.2.1. Volume globular

Volume globular e Hemácias foram fortemente correlacionadas entre si ($r=0,89$) e apresentaram comportamento semelhante entre as diferentes classes de pacientes. Observou-se acentuada diminuição tanto em Hemácias ($p=1,64e-09$), quanto em Volume globular ($p=3,82e-13$), nos doentes renais IRIS 3 ($0,000484$) e IRIS 4 ($3,82e-13$) (figura 12).

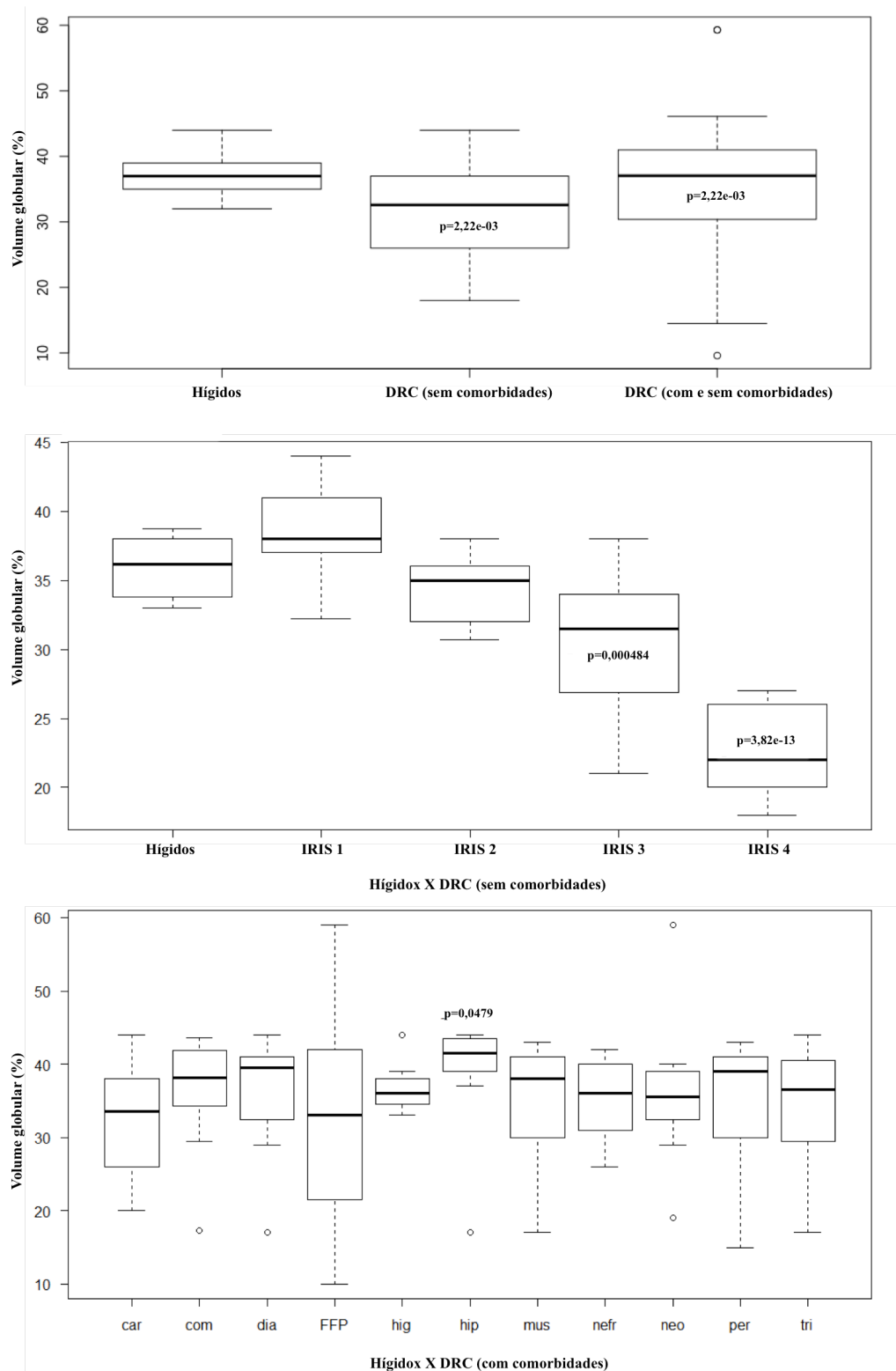


Figura 12. Volume globular. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem. Car = Cardiopatia, Com = Múltiplas comorbidades,

Dia = Diabetes, FFP = doenças virais, Hig = Hígidos, Mus = Doença musculoesquelética, Nefr = Nefrolitíase, Neo = Neoplasias, Per = Doença periodontal, Tri = Triade.

Em contrapartida, os doentes com Hipertireoidismo (0,0479) apresentaram valores significativos mais elevados, porém, dentro dos valores de referência estabelecidos (figura 13). A alteração hematológica mais frequente no hipertireoidismo felino é a eritrocitose, ocorrendo em 47% dos gatos hipertireoideos. Essa alteração é ocasionada pelo elevado consumo de oxigênio e pelo estímulo β -adrenérgico sobre a medula óssea, elevando a eritropoiese (Mooney, 2001). A eritrocitose observada, comparada aos demais grupos, talvez fosse maior se o grupo de doentes fossem apenas hipertireoideos, já que a DRC pode ter subestimado os valores do eritrograma.

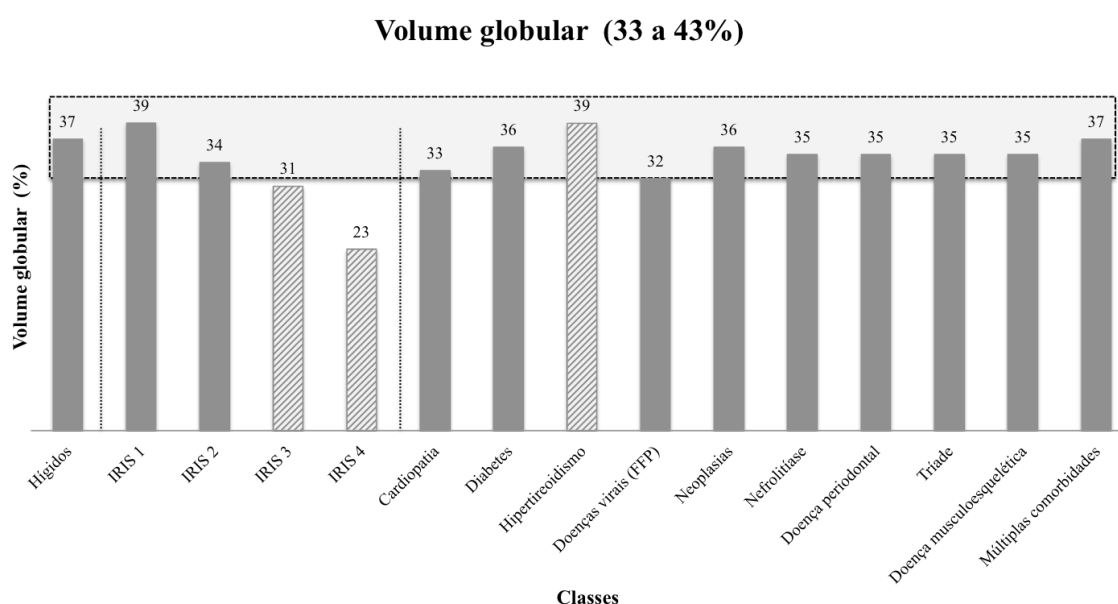


Figura 13. Volume globular. Valores médios de cada classe (intervalos de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 33 a 43%).

Em um estudo (Korman et al., 2012) sobre diversas causas de anemia em gatos, foi relatado que 69,2% dos gatos com doença renal tinham anemia considerada leve (VG entre 20% e 24,9%) e 30,8% tinham anemia considerada moderada (VG entre 14% e 19,9%).

No presente estudo (figura 14), foi observado que 35,7% dos gatos doentes, com e sem comorbidades, apresentaram Volume globular abaixo de 32%, apenas os Hígidos e os doentes IRIS 1 não tinham anemia. Avaliando apenas os doentes renais sem comorbidades, 58% dos gatos IRIS 3 e 100% dos gatos IRIS 4 tinham anemia.

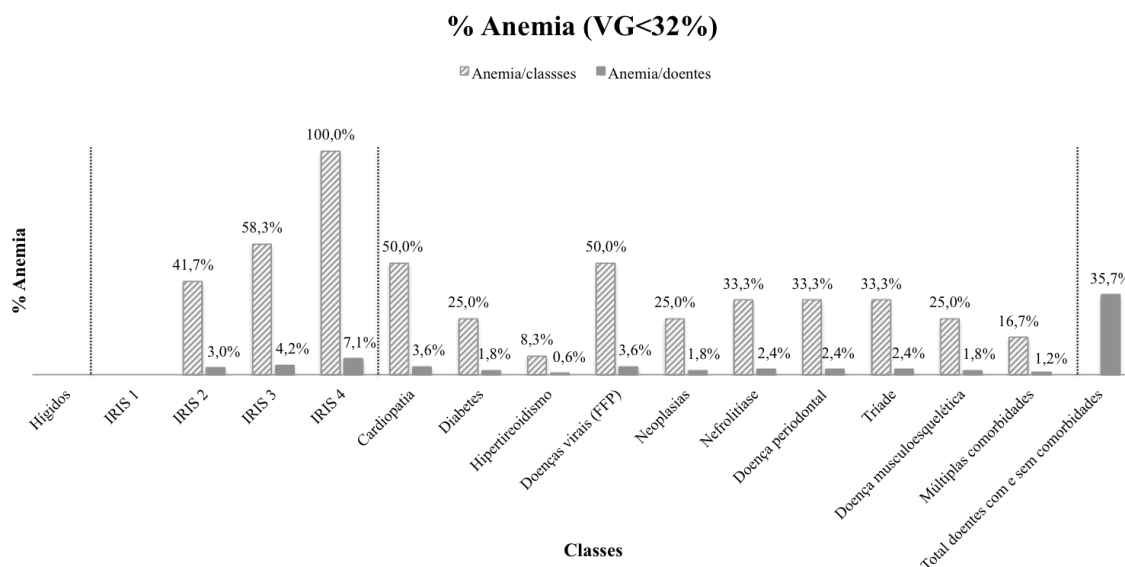


Figura 14. Anemia. Distribuição percentual total e por classe de gatos anêmicos (VG<32%) (intervalos de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 33 a 43%). Colunas em tracejado se referem ao percentual de gatos anêmicos de cada classe enquanto que as colunas escuras se referem ao percentual total de gatos anêmicos de cada classe em relação ao percentual total de gatos anêmicos.

É sabido que cerca de 30 a 65% dos pacientes com DRC desenvolvem anemia no decurso da doença, e o decréscimo do hematócrito está associado à diminuição da qualidade de vida (Chalhoub et al., 2011). Embora os dados não sejam consistentes, pensa-se que a presença de anemia esteja associada a uma progressão mais rápida da DRC, assim como a um menor tempo de vida (Chalhoub et al., 2011).

Estudos em humanos indicam que a hipóxia ocasionada pela anemia da doença renal pode contribuir para a progressão da DRC, uma vez que a anemia reduz a oferta de oxigênio aos rins, exacerbando ainda mais a hipóxia e o dano renal progressivo do estresse oxidativo (Rossert e Froissart, 2006).

A inflamação aguda e crônica contribui para a anemia da doença renal pela produção de citocinas inflamatórias e substâncias como a hepcidina, que contribuem para a diminuição da função da eritropoetina, a sobrevivência dos eritrócitos e a disponibilidade de ferro. Desse maneira, é importante reconhecer a presença de anemia na DRC para que o tratamento adequado possa ser instituído no intuito de melhorar a qualidade de vida e a função metabólica do paciente (Chalhoub et al., 2011).

5.4.2.2. Plaquetas

No que se refere às plaquetas (figura 15), não houve diferença significativa entre hígidos e doentes com ($p=0,4918$) e sem ($p=0,1401$) comorbidades. Os valores médios dos grupos permaneceram dentro do intervalo de referência estabelecido, à exceção do grupo de doentes com Cardiopatia em que o valor médio foi significativamente menor ($p=3,06e-12$) e ligeiramente abaixo ($299,4 \text{ mil/mm}^3$) do intervalo de referência.

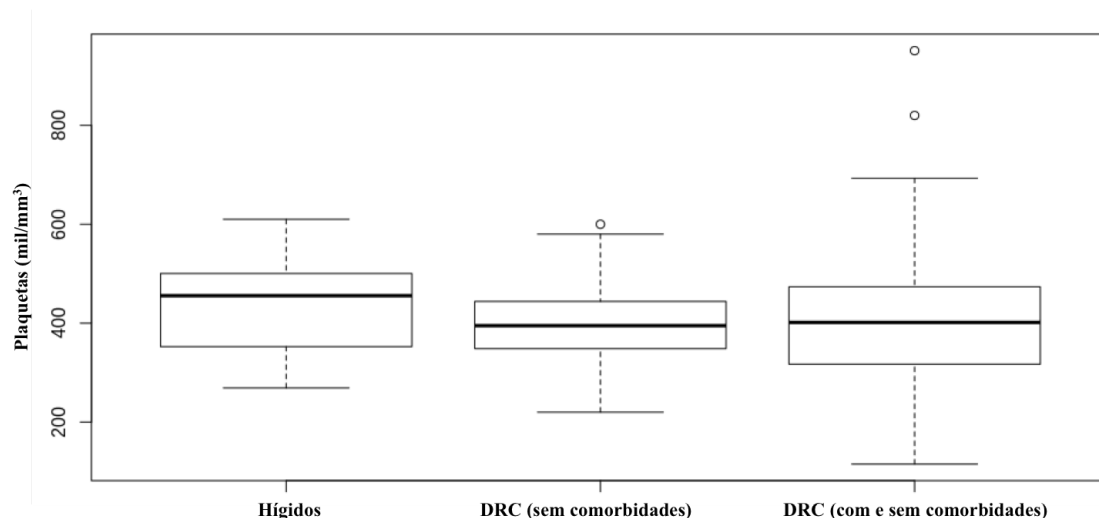


Figura 15. Plaquetas. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem. Valores médios entre doentes e hígidos (intervalos de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 316 a 496 mil/mm³).

5.4.2.3. Leucócitos totais

Quanto ao leucograma (tabela 7), os doentes com comorbidades, comparados aos hígidos, apresentaram valores significativos de Leucócitos totais ($p=1,03e-02$), Neutrófilos segmentados ($p=5,93e-04$), Neutrófilos bastonetes ($p=6,03e-03$) e Monócitos ($p=0,0316$). Não houve diferença em relação aos Linfócitos e Eosinófilos. Os doentes sem comorbidades, comparados aos hígidos, apresentaram valores significativos apenas de Linfócitos ($p=0,00625$) e Monócitos ($p=0,04648$).

Tabela 7. Variáveis do Leucograma significativamente relacionadas aos pacientes felinos doentes (com e sem comorbidades) em relação aos pacientes felinos hígidos.

Variáveis	Doentes sem comorbidades	Doentes com comorbidades
Leucócitos totais	-	1,03e-02
Neutrófilos segmentados	-	5,93e-04
Neutrófilos bastonetes	-	6,03e-03
Linfócitos	0,00625	-
Monócitos	0,04648	0,0316
Eosinófilos	-	-

Demonstrado na tabela apenas os valores p com significância.

Na figura 16, é possível observar os valores séricos médios dos gatos hígidos, doentes sem comorbidades e doentes com e sem comorbidades.

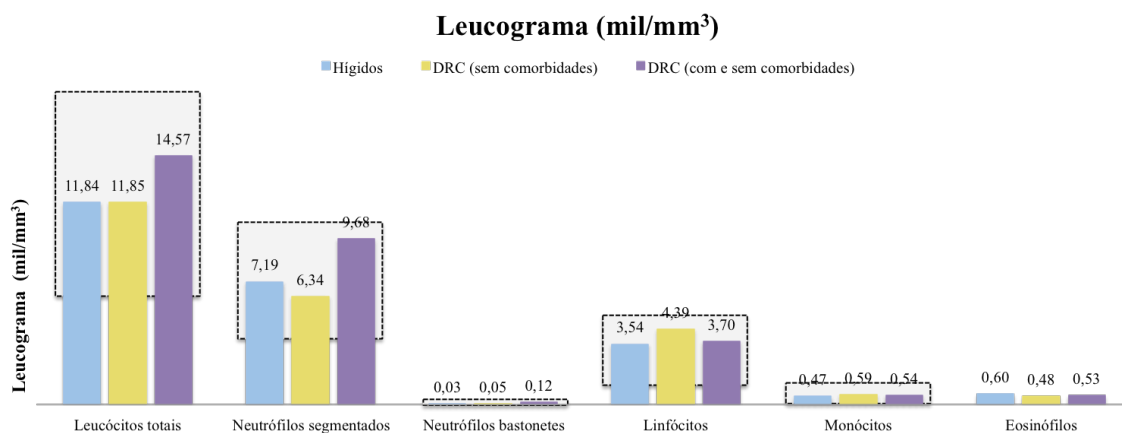


Figura 16. Leucograma. Valores médios de hígidos e doentes com e sem comorbidades (intervalos de referência segundo valores obtidos do grupo controle: Leucócitos totais - 6,8 a 18,0 mil/mm³, Neutrófilos segmentados - 4,375 a 9,881 mil/mm³, Neutrófilos bastonetes - 0 a 0,125 mil/mm³, Linfócitos - 1,970 a 5,074 mil/mm³, Monócitos - 0,183 a 0,761 mil/mm³, Eosinófilos - 0,272 a 0,936 mil/mm³).

Ao observar a tabela 7 e figura 16, é possível perceber uma maior influência das comorbidades sobre as alterações do leucograma do que a doença renal crônica em si. Nos inúmeros trabalhos e revisões consultados sobre a DRC, é possível inferir essa observação, uma vez que nenhum deles comenta sobre alterações no leucograma como alterações laboratoriais presentes no paciente com DRC.

Comparados aos hígidos, os doentes com comorbidades (figura 17) apresentaram valores significativamente maiores de Leucócitos totais ($p=1,03e-02$). No teste de comparação de médias, à exceção dos grupos doentes IRIS 1, IRIS 2, IRIS 3 IRIS 4, doentes com Diabetes e doentes com Hipertireoidismo, todos os demais apresentaram valores médios significativos. Os grupos de doentes com Doença periodontal, com Doença musculoesquelética e com Múltiplas comorbidades apresentaram valores próximos do limite superior do intervalo de referência estabelecido, enquanto que o grupo de doentes com Doenças virais apresentou valor médio acima do limite superior (figura 18).

As quatro principais causas de leucocitose em gatos são: resposta às catecolaminas (quadro agudo de estresse), resposta aos glicocorticoides (quadro crônico de estresse e/ou terapia medicamentosa), inflamação e neoplasias (Biondo, 2005).

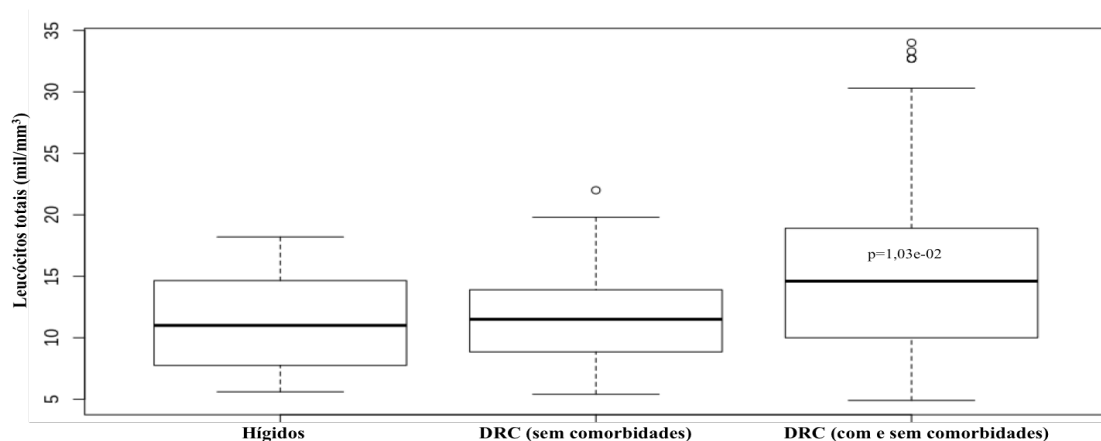


Figura 17. Leucócitos totais. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem.

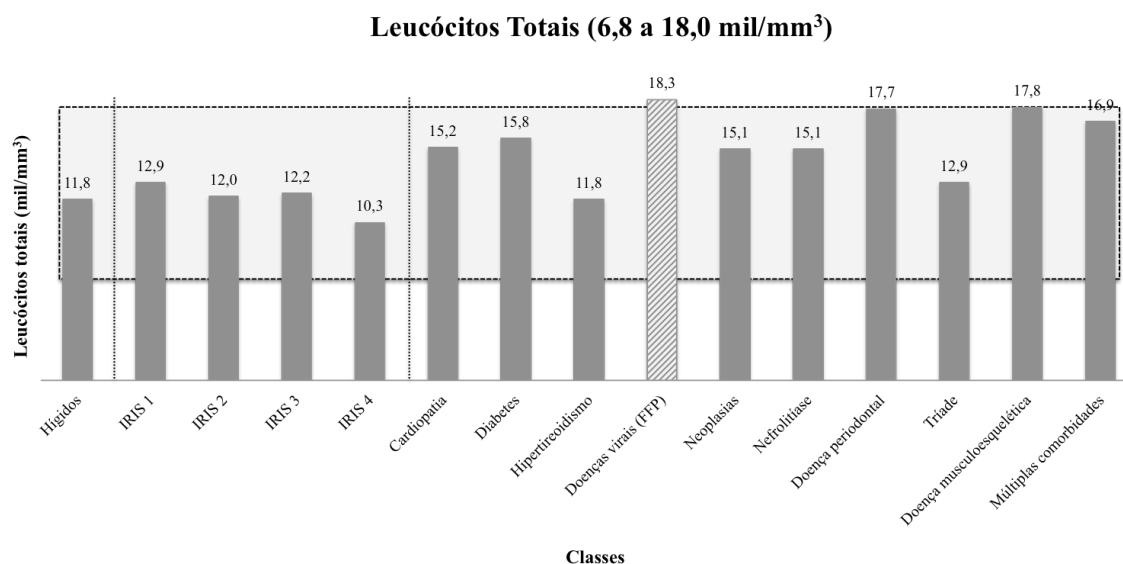


Figura 18. Leucócitos totais. Valores médios de cada classe (intervalos de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 6,8 a 18,0 mil/mm³).

5.4.2.4. Neutrófilos segmentados e bastonetes

Os Neutrófilos segmentados apresentaram diferença entre hígidos e doentes com comorbidades ($p=5,93e-04$) (figuras 19 e 20), doentes IRIS 4 ($p=0,0348$) e doentes com Cardiopatia ($p=5,48e-09$). No teste de comparação de médias, à exceção dos grupos IRIS 1, IRIS 2, IRIS 3 e doentes com Hipertireoidismo, todos os demais grupos apresentaram diferença significativa, inclusive com valores médios acima do limite superior do intervalo de referência estabelecido.

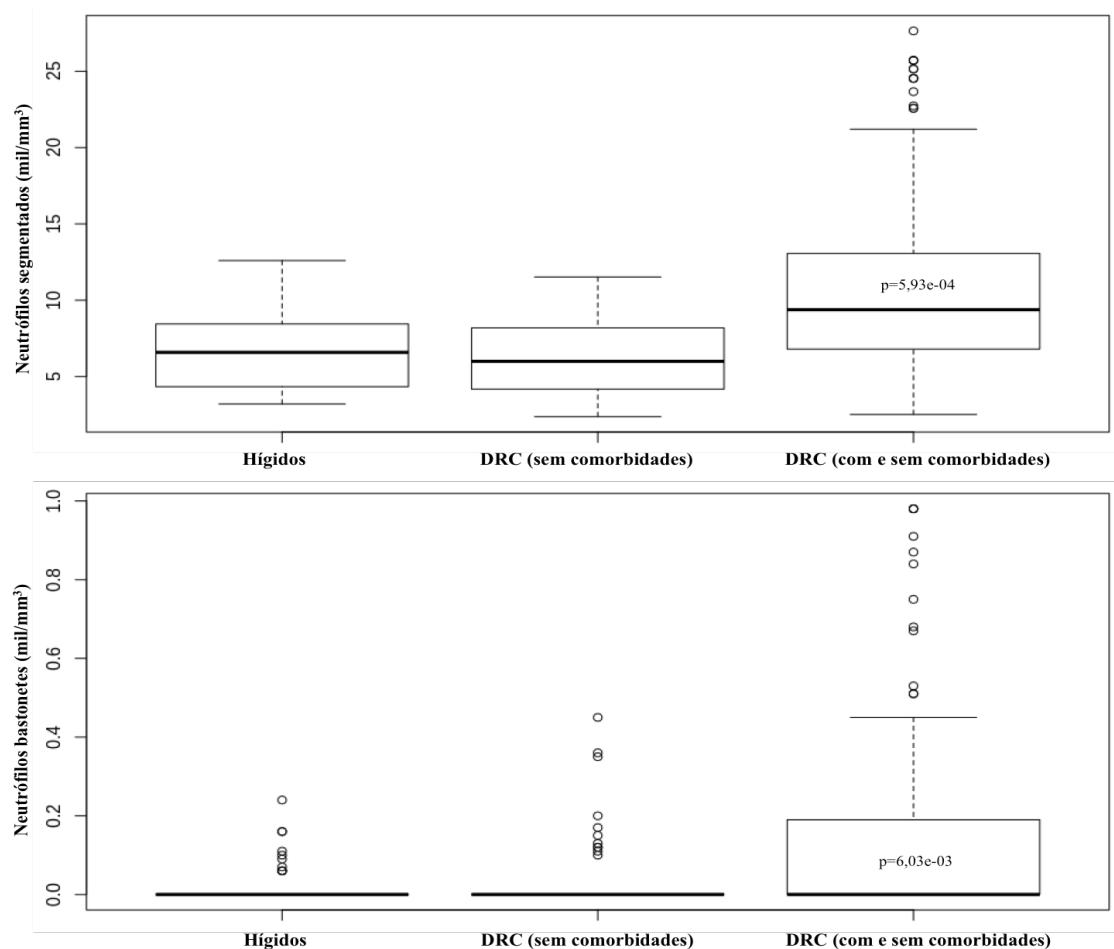


Figura 19. Neutrófilos segmentados e bastonetes. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem.

As causas de neutrofilia podem ser inflamatórias, induzidas por catecolaminas, induzida por glicocorticoides e neoplásicas (Valenciano et al., 2010)

Não houve diferença significativa quanto aos neutrófilos bastonetes (figuras 19 e 20), porém, foi observado que no teste de comparação de médias, à exceção dos doentes IRIS 2, IRIS 3, IRIS 4 e doentes com Hipertireoidismo, as médias foram significativas. O grupo de doentes com Doenças virais ($0,27 \text{ mil/mm}^3$) e os doentes com Doença periodontal ($0,19 \text{ mil/mm}^3$) apresentaram valores médios acima do limite superior do intervalo de referência estabelecido para este estudo, demonstrando que animais desses grupos apresentavam inflamação ativa à despeito da doença crônica já instalada.

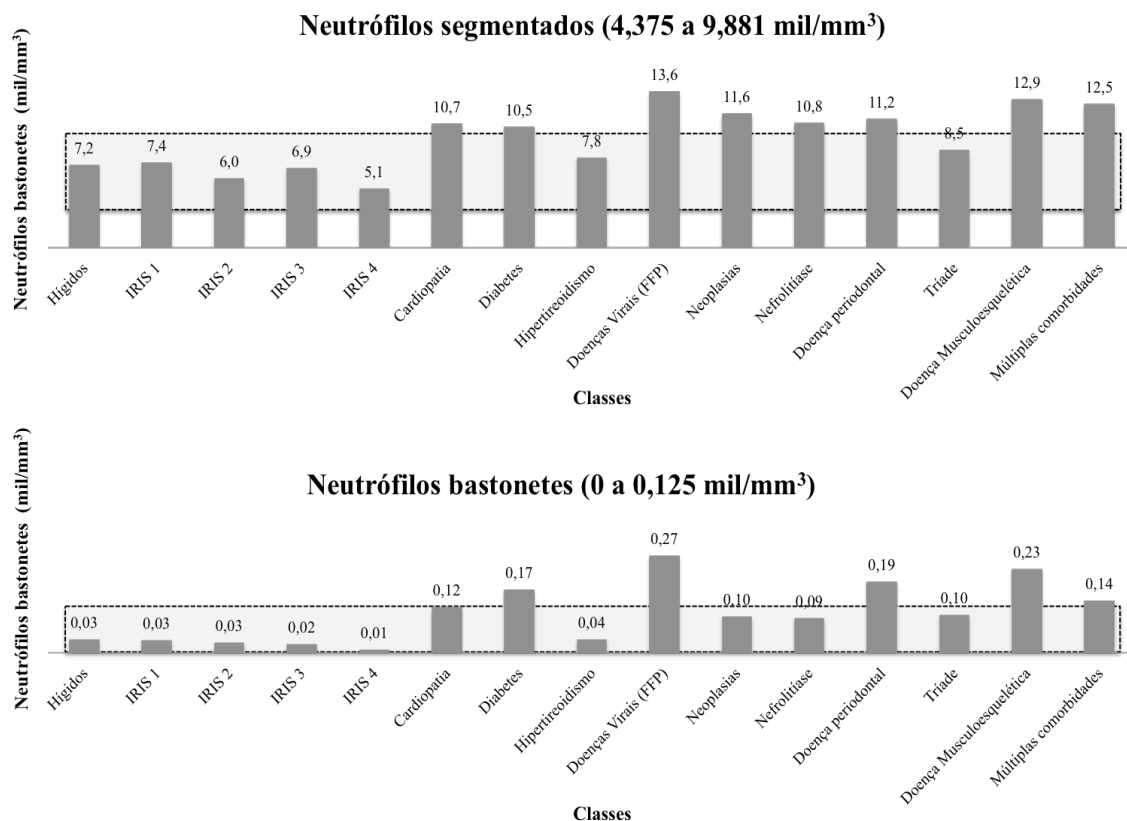


Figura 20. Neutrófilos segmentados e bastonetes. Valores médios de cada classe (intervalos de referência segundo valores obtidos do grupo controle: Neutrófilos segmentados - 4,375 a 9,881 mil/mm³ e Neutrófilos bastonetes - 0 a 0,125 mil/mm³).

5.4.2.5. Linfócitos

Os Linfócitos (figuras 21 e 22) apresentaram diferença significativa entre hígidos e doentes renais sem comorbidades ($p=0,00625$), doentes IRIS 2 ($p=0,0447$), doentes com Cardiopatia ($p=6,61e-06$) e doentes com Doença periodontal ($p=0,0377$). Entretanto, os valores médios permaneceram dentro do intervalo de referência à exceção do grupo de doentes com Doença periodontal que apresentou valor sérico médio discretamente acima do limite superior de referência.

Geralmente o leucograma inflamatório crônico é caracterizado por neutrofilia e linfocitose, sendo a linfocitose devido ao estímulo antigênico crônico (Valenciano et al., 2010).

A doença periodontal é caracterizada por inflamação crônica nos tecidos periodontais, sendo a gengivite e a periodontite, as principais doenças periodontais felinas (Perry e Tutt, 2015).

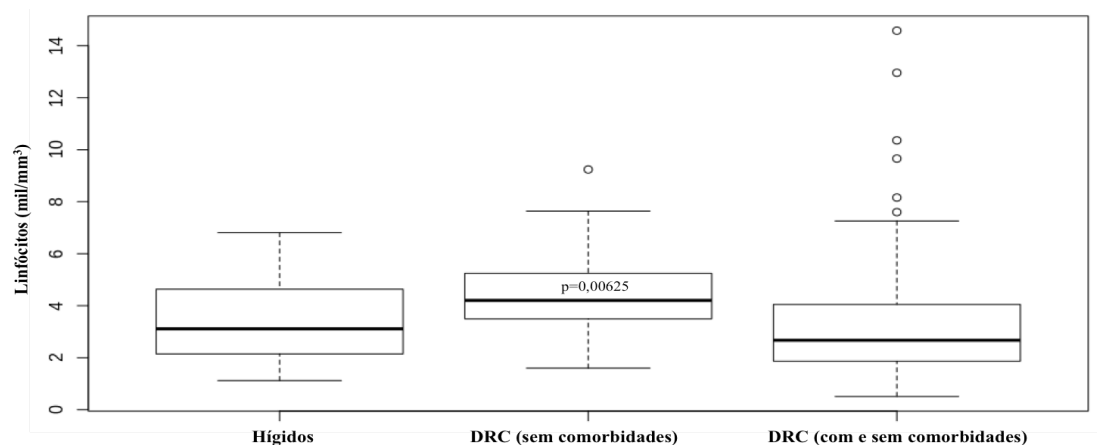


Figura 21. Linfócitos. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem (intervalos de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 1,970 a 5,074 mil/mm³).

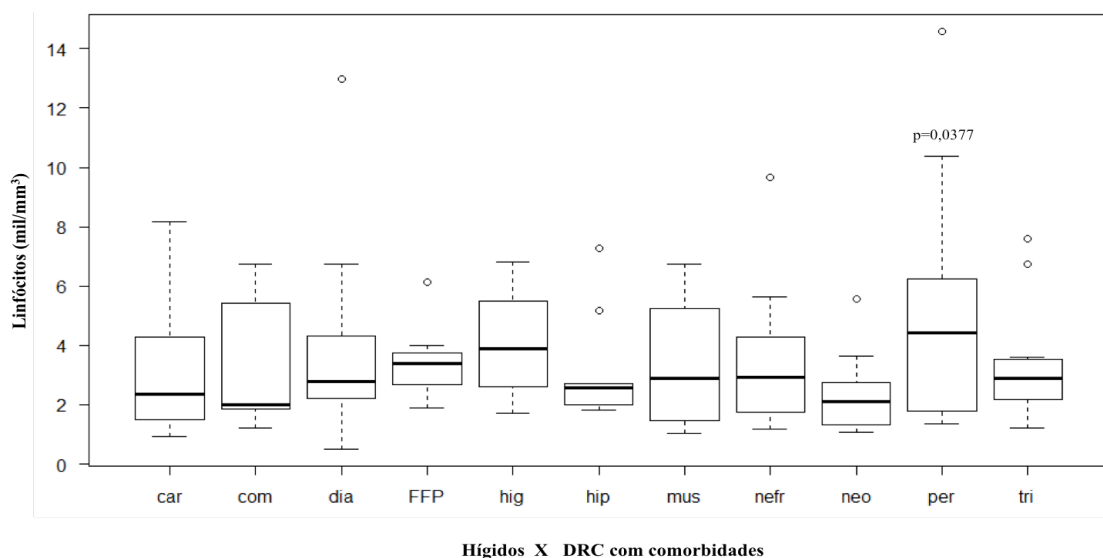


Figura 22. Linfócitos. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem (intervalos de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 1,970 a 5,074 mil/mm³). Legenda: car - Cardiopatia; com - Múltiplas comorbidades; dia - Diabetes, FFP - Doenças virais; hig - hígidos; mus - Doença musculoesquelética; nefr - Nefrolitíase; NEO - Neoplasias; per -Doença periodontal; tri - Triade.

5.4.2.6. Monócitos

Os monócitos apresentaram diferença significativa entre hígidos e doentes com ($p=0,0316$) e sem ($p=0,04648$) comorbidades (figura 23), além dos doentes IRIS 4 ($p=0,0474$) e também, os doentes com Cardiopatia ($p=2,89e-05$). No entanto, os valores médios se mantiveram dentro do intervalo de referência para todos os grupos.

Apenas o grupo de doentes com Doença musculoesquelética apresentou, no teste de comparação de médias, diferença significativa, entretanto, o valor médio permaneceu dentro do intervalo de referência estabelecido. Muitas condições podem resultar em monocitose, incluindo inflamação

aguda e crônica, destruição tecidual e neutrofilia. Algumas causas de monocitose são: trauma, lesões relacionadas com supuração, necrose, inflamação piogranulomatosa, hemólise, hemorragia, neoplasia e doença imunomediada (Valenciano et al., 2010).

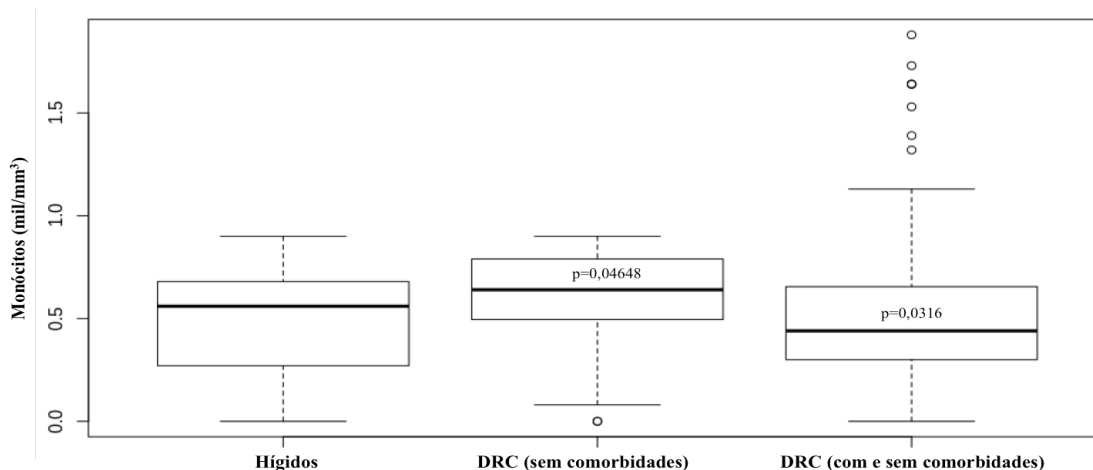


Figura 23. Monócitos. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem (intervalos de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 0,183 a 0,761 mil/mm³).

5.4.2.6. Eosinófilos

No que se refere aos eosinófilos (figura 24), não houve diferença significativa entre hígidos e doentes, com e sem comorbidades e as médias de todos os grupos permaneceram dentro do intervalo de referência estabelecido. Na análise comparativa de médias, houve diferença significativa nos grupos de doentes com Hipertireoidismo, com Doenças virais (FFP), com Nefrolitíase e com Tríade felina.

A eosinofilia ocorre em desordens que resultam no aumento da produção de interleucina cinco (IL-5). É mais comumente observada em doenças parasitárias, especialmente aquelas causadas por endoparasitas intestinais (Harvey, 2017).

A eosinofilia também pode ocorrer em associação com condições inflamatórias de órgãos que normalmente contêm numerosas quantidades de mastócitos, como pele, pulmão e intestino e pode ainda estar presente em animais com reações de hipersensibilidade alérgica mediadas por imunoglobulina E (IgE), tais como alergias à picada de pulga e asma felina (Harvey, 2017).

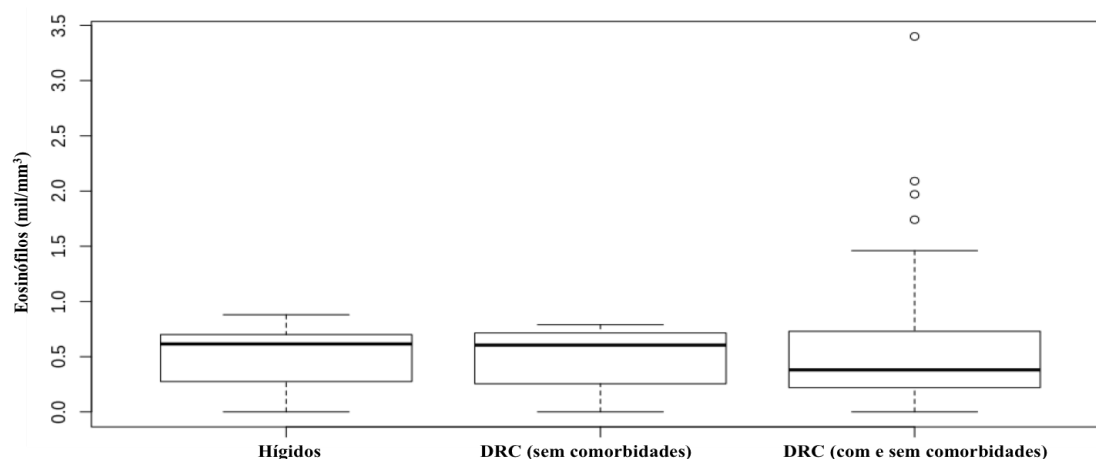


Figura 24. Eosinófilos. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem (intervalos de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 0,272 a 0,936 mil/mm³).

5.4.3. Proteinograma

Foi possível observar nas figuras a seguir (figuras 25 e 26) que, embora dentro do intervalo de referência estabelecido para esse estudo, a média sérica da Albumina dos grupos de doentes ficou significativamente menor que o grupo de hígidos, enquanto que a média sérica da Globulina dos grupos de doentes ficou significativamente maior que o grupo de hígidos, consequentemente, a média sérica da Relação A/G dos grupos de doentes ficou significativamente menor que a do grupo de hígidos. Em função da maior média sérica da Globulina, a média sérica da Proteína total dos grupos de doentes ficou significativamente maior que a do grupo de hígidos.

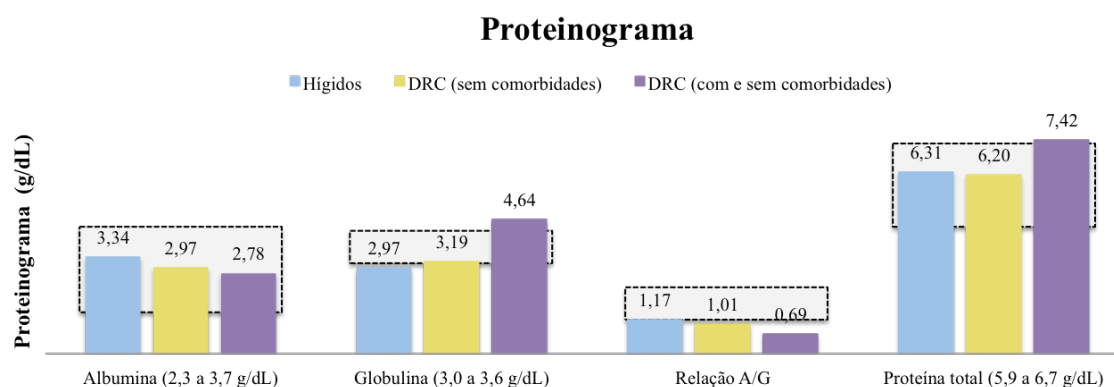


Figura 25. Proteinograma. Valores médios entre doentes e hígidos (intervalos de referência segundo valores obtidos do grupo controle: Proteína Total - 5,9 a 6,7 g/dL, Albumina - 2,3 a 3,7 g/dl e Globulina - 3 a 3,6 g/dL).

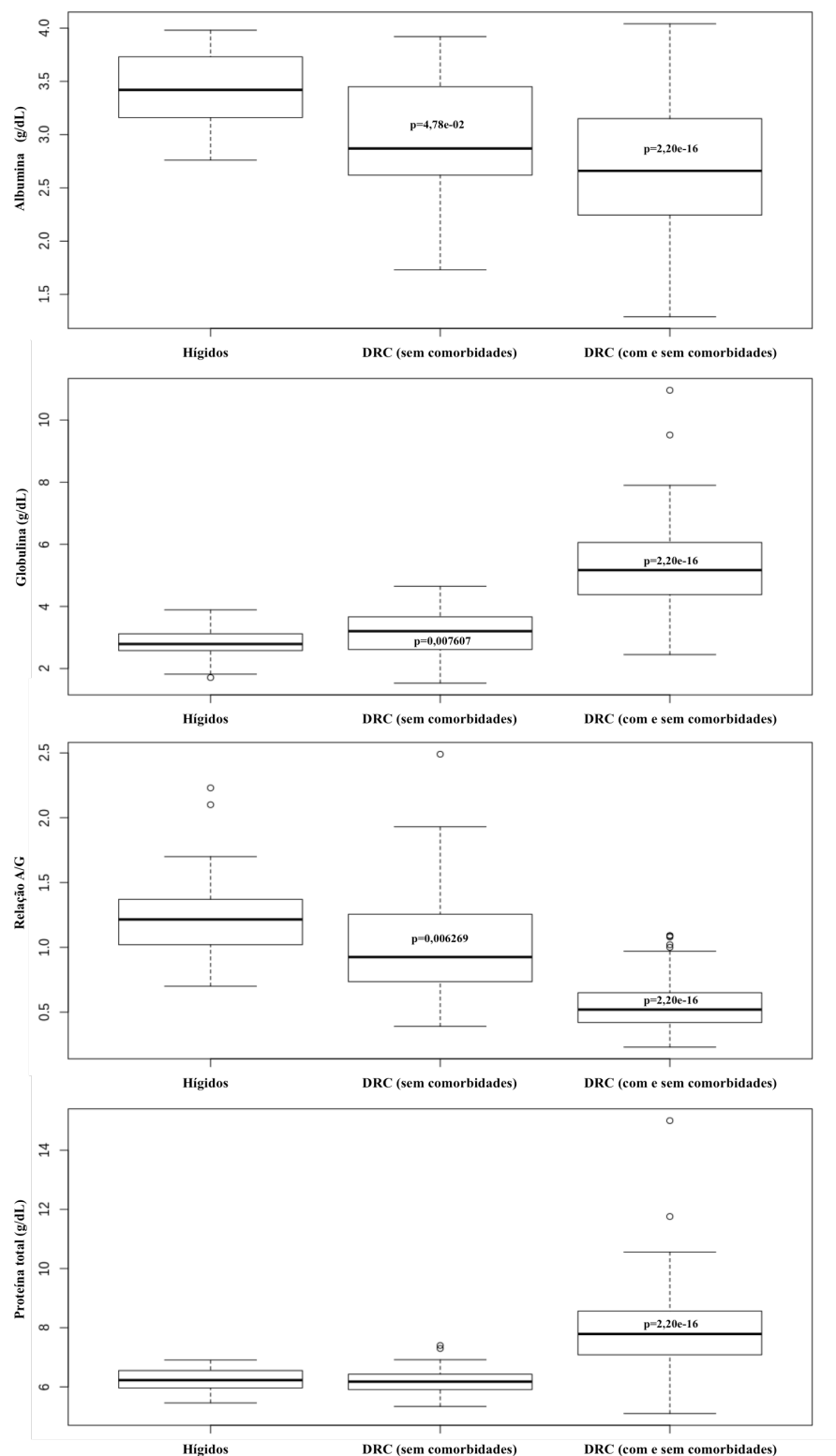


Figura 26. Proteinograma. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem.

Gatos doentes, tendem a ter uma menor ingestão dietética, comprometendo dessa maneira a ingestão proteica (Caney, 2009). Além disso, gatos com hepatopatias não conseguem sintetizar a albumina (Backlund et al., 2011), assim como gatos com doenças glomerulares e proteinúricos tendem a apresentar menores níveis séricos de albumina em função da maior perda urinária (Sparkes et al., 2016).

A média de idade dos gatos doentes era de gatos já considerados idosos. É sabido que gatos mais velhos apresentam uma capacidade reduzida de olfato e paladar, o que compromete uma ingestão adequada de calorias, associado à isso, a digestão de nutrientes essenciais é reduzida a tal ponto que um aumento de 25% no apetite seria necessário para manter a ingestão. Nesta situação, uma mudança de dieta para uma que é palatável, altamente digerível e rica em calorias e proteínas é indicada (Caney, 2009).

A média sérica de Globulina dos gatos doentes ficou acima do intervalo de referência e foi significativamente maior que a média dos gatos hígidos. As globulinas incluem algumas proteínas que se elevam em condições de inflamação aguda e crônica, processos infecciosos, processos imunes, mas também na síndrome nefrótica e em neoplasias (Eckersall, 2008; Taylor et al., 2013), o que justifica a elevação observada nos gatos doentes.

Os grupos com o maior percentual de gatos hipoalbuminêmicos (figura 27) foram os de Doenças virais e os gatos com Nefrolitíase. A glomerulopatia imunomediada pelos retrovírus (FIV e FeLV) têm sido descrita (Farrow et al., 1969; Hartmann, 2011; Anjos et al., 2012; Baxter et al., 2012).

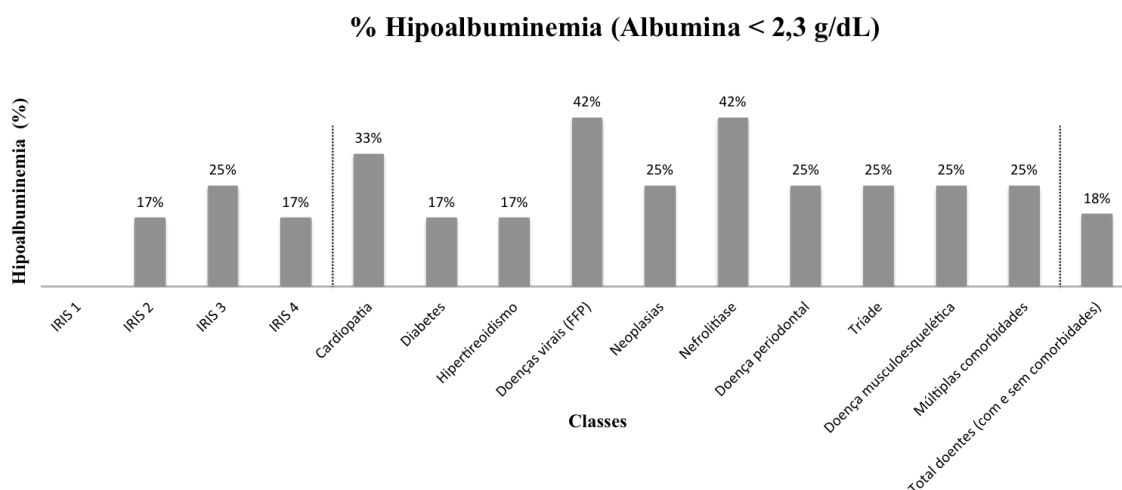


Figura 27. Percentual de gatos doentes renais hipoalbuminêmicos, com e sem comorbidades.

5.4.4. Amilase

A Amilase (figura 28) apresentou diferença significativa entre hígidos e doentes renais com ($p=2,20 \times 10^{-16}$) e sem ($p=0,01575$) comorbidades, tendo sido significativamente maior nos doentes renais IRIS 3 ($p=0,00869$), IRIS 4 ($p=0,005$) e doentes com Hipertireoidismo ($p=0,0015$). No

teste de comparação de médias, à exceção dos grupos IRIS 1 e IRIS 2, que mantiveram os valores médios dentro do intervalo de referência estabelecido, todos os demais grupos de doentes renais, apresentaram valores elevados significativos e maiores que o limite superior dos valores da normalidade.

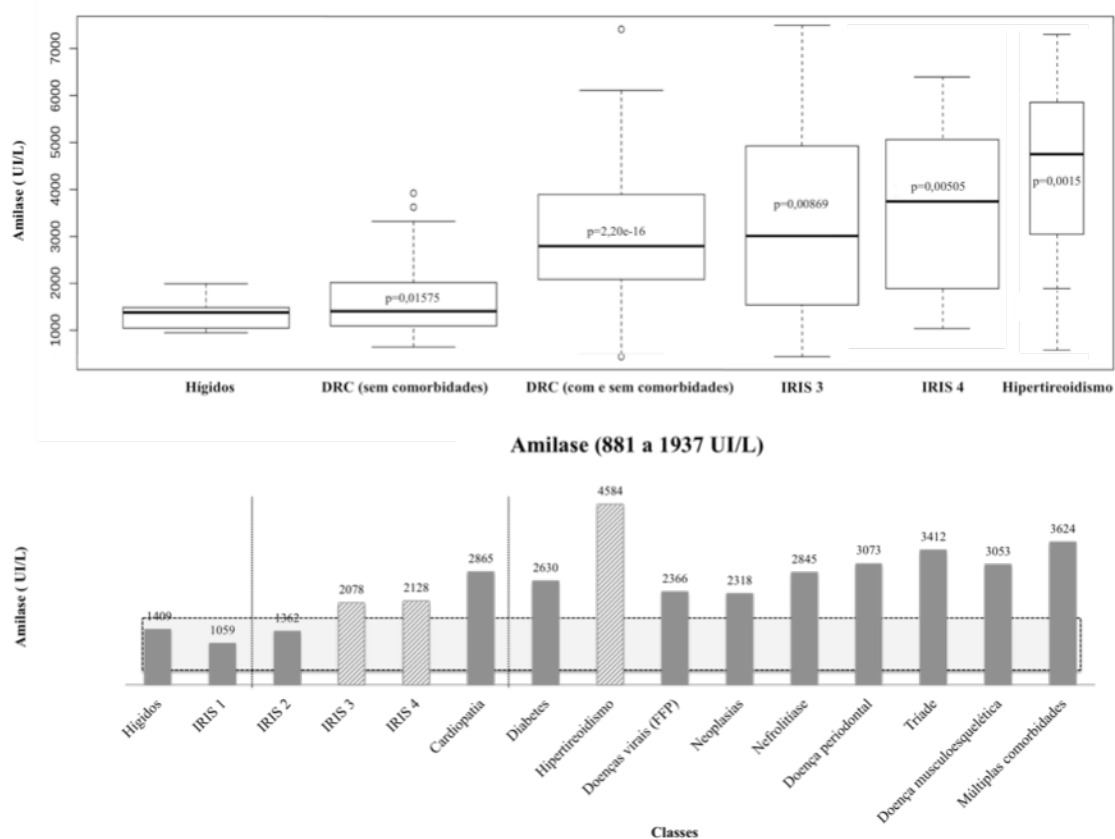


Figura 28. Amilase. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem. Valores médios de hígidos e doentes com e sem comorbidades (intervalo de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 881 a 1937 UI/L).

O valor médio do grupo doente renal com Hipertireoidismo foi 3,25 vezes o valor médio do grupo hígido. Essa magnitude (325%) provavelmente estava relacionada ao aumento de atividade hormonal tireoidiana.

Foi observado um aumento de 1,47 vezes e 1,51 vezes do valor médio da Amilase do grupo doente IRIS 3 e IRIS 4, respectivamente. E um aumento de 1,87 vezes o valor médio da Amilase do grupo doente renal com Diabetes e 2,42 vezes o valor médio da Amilase do grupo doente renal com Triade.

O aumento sérico da atividade da amilase, em duas vezes ou mais acima do intervalo de referência, na ausência de doença renal, é geralmente considerado sugestivo de pancreatite (Hoffman e Solter, 2008). No entanto, a atividade da amilase sérica para o diagnóstico de

pancreatite em gatos foi considerada de pouca importância e demonstrou diminuir de valor na pancreatite induzida experimentalmente (Kitchell et al., 1986).

É provável que tenha havido alguma interferência da pancreatite nos valores médios dos grupos doentes renais com Diabetes e com Tríade, já que havia um alto percentual de gatos com pancreatite nesses grupos. Mesmo assim, é importante ressaltar que todos os grupos de doentes renais a partir do estágio IRIS 3 apresentaram aumento de pelo menos uma vez e meia o valor médio dos gatos hígidos, o que demonstra, que independentemente da associação com a pancreatite, a Amilase sérica é um bom analito para ser mensurado quando se suspeita de doença renal.

5.4.5. Lipase imunorreativa felina

A Lipase imunorreativa (figura 29), diferentemente da atividade da lipase sérica, sua concentração não é afetada por insuficiência renal ou administração de glicocorticoides, podendo ser utilizada para diagnosticar pancreatite em pacientes com DRC ou em pacientes submetidos à terapia com prednisolona (Xenoulis, 2008). É uma variável binária, apresentando resultado normal (chamado no presente estudo de escore zero) ou anormal (chamado no presente estudo de escore 1). Resultado normal equivale a $< 3,6$ ng/mL, portanto com probabilidade muito baixa de ser pancreatite. Resultado anormal equivale a $> 5,4$ ng/mL, com probabilidade muito alta de pancreatite (Xenoulis, 2008).

Por ser uma variável binária, normal ou anormal, foi analisada apenas com GLM. Apresentou diferença significativa entre hígidos e doentes (com e sem comorbidades) ($p=2,20e-16$) e correlação forte, positiva e significativa nos doentes renais com Tríade ($p= 0,0197$) e apresentou valores médios mais elevados também nos doentes renais com Diabetes.

A pancreatite é um achado frequente em gatos, sendo a forma crônica mais comum que a forma aguda. Apesar do grande número de doenças ou condições que podem estar associadas à pancreatite felina, na maioria dos casos nenhuma causa é diagnosticada e a pancreatite é considerada idiopática (Bazele e Watson, 2014). A forma crônica pode ser leve e assintomática, e tem alta prevalência em gatos aparentemente saudáveis (Bazele e Watson, 2014). Alguns estudos demonstraram a gravidade dos sinais clínicos em casos de pancreatite felina aguda, enquanto outros estudos relataram uma forte associação entre pancreatite crônica e o desenvolvimento de comorbidades como lipidose hepática, diabetes, doença inflamatória intestinal ou insuficiência pancreática exócrina, sugerindo que a pancreatite felina não deve ser menosprezada (Bazele e Watson, 2014).

É provável que exista uma complexa relação de causa e efeito entre diabetes e pancreatite (e vice-versa) em gatos, como ocorre em cães e humanos (Bazele e Watson, 2014).

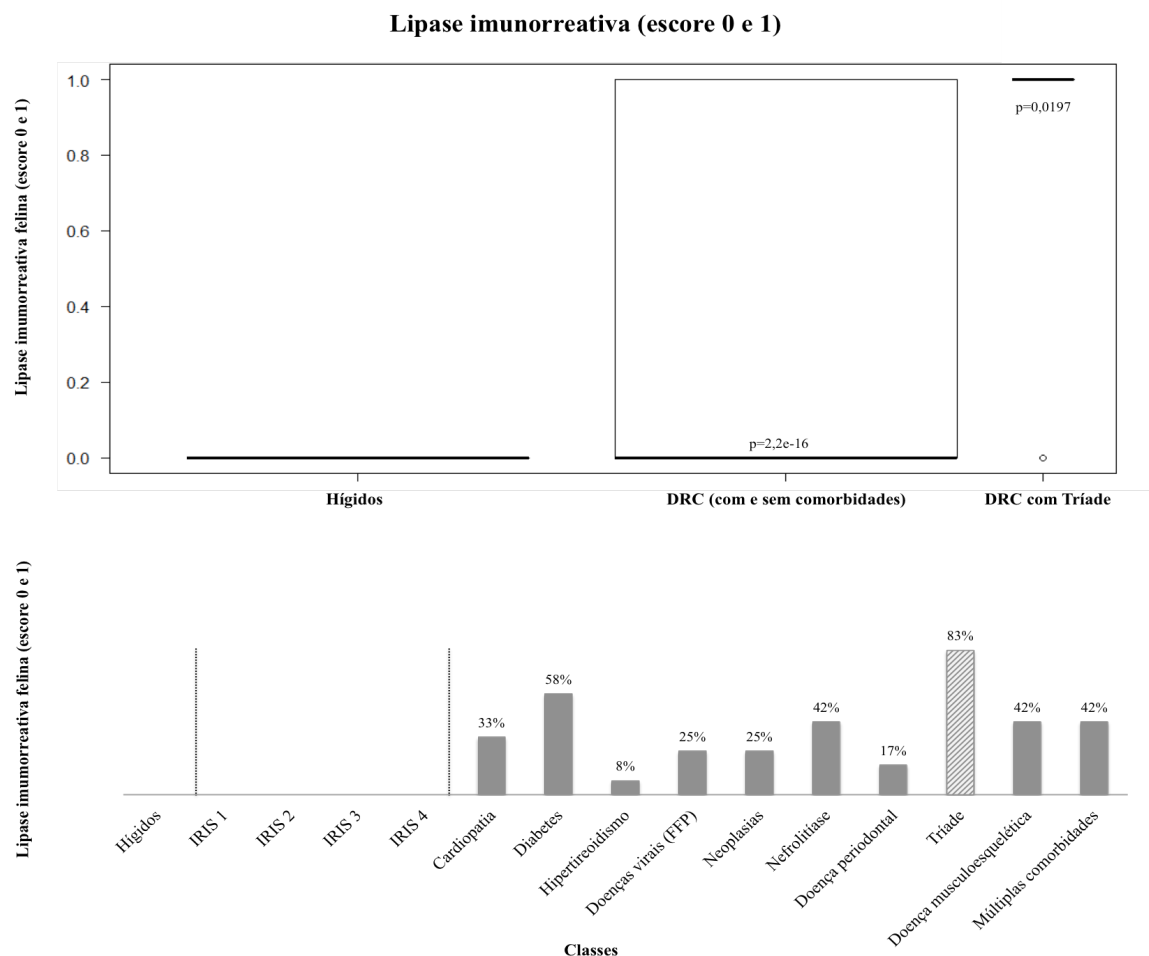


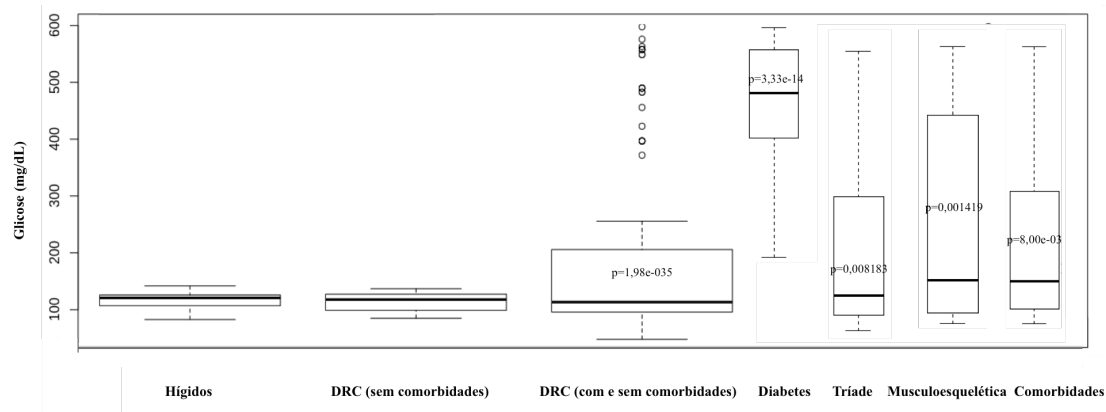
Figura 29. Lipase imunorreativa. Variável binária. Modelo GLM, distribuição binomial com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem. Percentual de gatos, em cada classe, que apresentaram lipase imunorreativa escore anormal (referência: escore 0 - normal, escore 1 - anormal ou pancreatite).

5.4.6. Glicose e Frutosamina

A Glicose (figura 30) e a Frutosamina (figura 31) foram fortemente correlacionadas ($R=0,82$) e apresentaram comportamento semelhante em relação às diversas classes de doentes renais.

Em relação aos hígidos, houve diferença significativa dos doentes com comorbidades tanto para Glicose ($p=1,98e-03$), quanto para a Frutosamina ($p=0,0137$).

Ambas, foram fortemente correlacionadas aos doentes renais com Diabetes (Glicose - $p=3,33e-14$ e Frutosamina - $p=4,43e-09$), mas também correlacionadas aos doentes renais com Múltiplas comorbidades (Glicose - $p=8,00e-03$ e Frutosamina - $p=0,015105$), doentes renais com Doença musculoesquelética (Glicose - $p=0,001419$ e Frutosamina - $p=0,013845$) e doentes renais com Triade (Glicose - $p=0,008183$ e Frutosamina - $p=0,003246$).



Glicose (93 a 141 mg/dL)

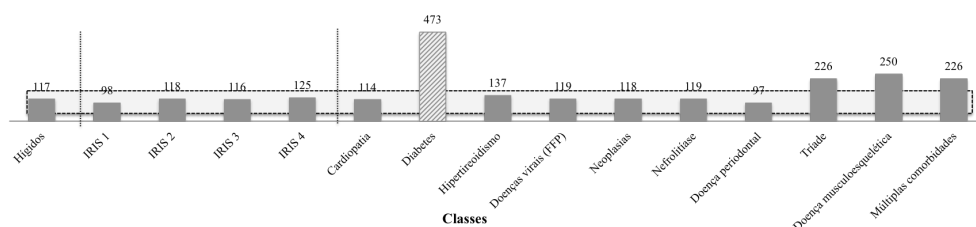
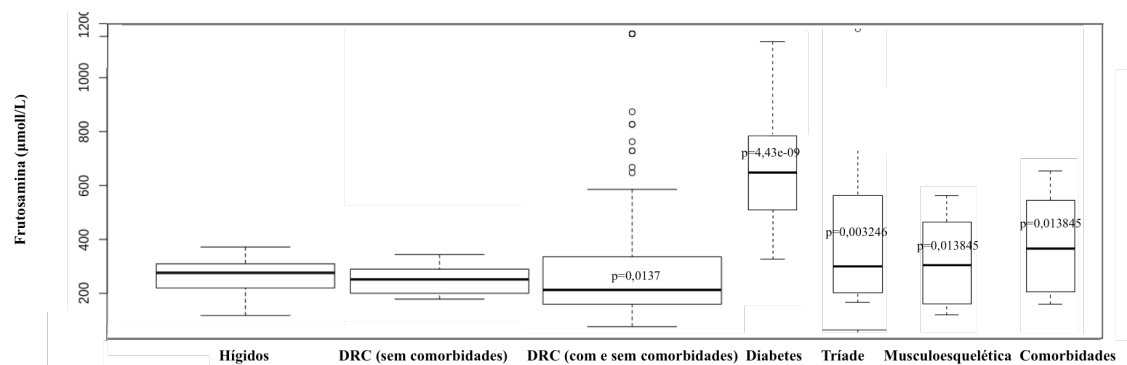


Figura 30. Glicose. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem. Valores médios de hígidos e doentes com e sem comorbidades (intervalo de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 93 a 141 mg/dL).



Frutosamina (235 a 277 $\mu\text{mol/L}$)

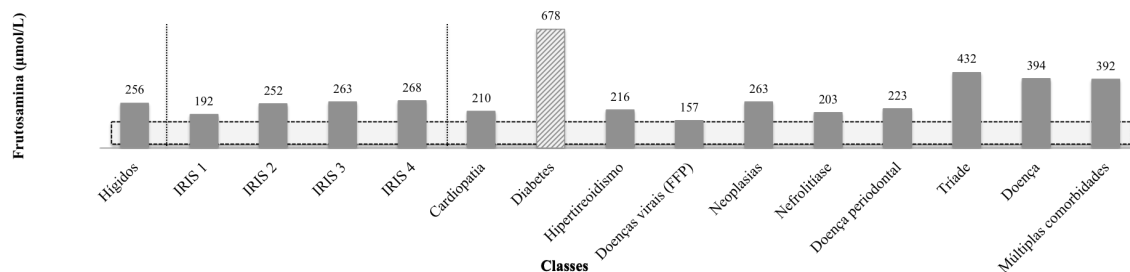


Figura 31. Frutosamina. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem. Valores médios de hígidos e doentes com e sem comorbidades (intervalo de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 235 a 277 $\mu\text{mol/L}$).

Os resultados eram esperados e compatíveis com o grupo de doentes renais com Diabetes, uma vez que a Glicose e a Frutosamina são analitos padrão no diagnóstico da doença.

No grupo dos doentes renais com Tríade, havia gatos com pancreatite e é sabido que podem apresentar um quadro de diabetes transitório em função da inflamação e disfunção pancreática (Bazelle e Watson, 2014). No grupo dos doentes renais com Múltiplas comorbidades, havia também animais com diabetes e pancreatite, justificando os valores mais elevados de Glicose sérica e Frutosamina.

Os gatos geralmente não expressam sinais evidentes de estresse e ansiedade. Estudos sugerem que mesmo os gatos estoicos podem ter níveis elevados de catecolaminas e outros hormônios do estresse (Eliss et al., 2013). Desse modo, a hiperglicemia por estresse se torna um dos principais fatores que confundem o diagnóstico de diabetes na espécie felina (Rand et al., 2002).

Embora Horwitz e Rodan (2018) mencionem concentrações séricas de glicose que podem chegar a até 1088 mg/dl (permanecendo elevada por até 90 a 120 minutos, com ou sem glicosúria), não se sabe ao certo qual é o aumento sérico máximo em gatos com tolerância normal à glicose quando expostos ao estresse ou quando associados à doença, havendo diversos valores séricos relatados em situações de estresse (Rand et al., 2002).

A glicose é completamente reabsorvida pelos túbulos contorcidos proximais dos felinos se sua concentração sérica for menor que 270 a 288 mg/dL (Kruth e Cowgill, 1982). No entanto, alguns gatos parecem exibir glicosúria quando a glicose sérica é menor que 270 mg/dL (Reppas e Foster, 2016), especialmente em condições de hiperglicemia transitória por estresse antes da coleta de urina (Foster, 2012).

Gatos sem sinais clínicos de diabetes, mas com concentrações séricas de glicose acima dos valores considerados de normalidade poderiam ter pré-diabetes, diabetes subclínica, ou uma resposta ao estresse ou à alimentação. Quando outros fatores de risco estão presentes, como idade avançada e obesidade, é prudente determinar se a hiperglicemia é persistente e consistente com a homeostase anormal da glicose, ou se é transitória e consistente com hiperglicemia induzida por estresse ou alimentação (Reeve-Johnson et al., 2017).

Em gatos em que há suspeita de hiperglicemia por estresse, pode ser aconselhável mensurar a glicemia em domicílio. São necessários mais estudos para entender melhor a hiperglicemia transitória em gatos associada ao estresse e à alimentação (Reeve-Johnson et al., 2017). Por isso é fundamental que a frutosamina seja sempre mensurada juntamente com a glicose para evitar um diagnóstico equivocado de diabetes (Plier, 1998). Além disso, Crenshaw et al. (1996) consideraram a frutosamina como um importante analito no monitoramento e controle metabólico de gatos diabéticos sob tratamento.

Um estudo com 320 gatos com hiperglicemia transitória concluiu que a mesma, associada à qualquer doença (3,2%) ocorre mais frequentemente em gatos do que a diabetes (0,57%). As doenças associadas à hiperglicemia transitória incluem doença do trato urinário, infecções bacterianas, doenças gastrointestinais, neoplasia, insuficiência renal e cardiomiopatia (Rand et al., 2002).

Frutosamina é o termo utilizado para descrever as proteínas plasmáticas glicadas, e a concentração sérica de frutosamina está relacionada à concentração de glicose no sangue (Link e

Rand, 2008). Sua concentração sérica em gatos reflete a média da concentração sérica de glicose de um período de aproximadamente uma semana prévia à sua mensuração (Link e Rand, 2008). É um indicador bastante útil do controle glicêmico de gatos diabéticos (Crenshaw et al., 1996; Plier et al., 1998; Sparkes et al., 2015).

Além de refletir os níveis médios séricos de glicose, as concentrações de frutossamina variam entre indivíduos, podendo ainda variar com a idade, sexo, concentrações séricas de proteína, estado de hidratação, equilíbrio ácido-base, *status* tireoidiano e condições que modificam o *turnover* proteico (Sparkes et al., 2015).

5.4.7. T4 Total

O T4 total (figura 32) apresentou diferença significativa entre hígidos e doentes com comorbidades ($p=0,000272$) e correlacionou fortemente e positivamente com os doentes renais com Hipertireoidismo ($p=200e-16$) e com os doentes renais com Múltiplas comorbidades ($p=0,0128$). A correlação forte e positiva com o grupo de doentes renais com Hipertireoidismo já era esperada uma vez que o diagnóstico laboratorial do hipertireoidismo é realizado por meio da mensuração sérica de T4 total (Peterson, 2006).

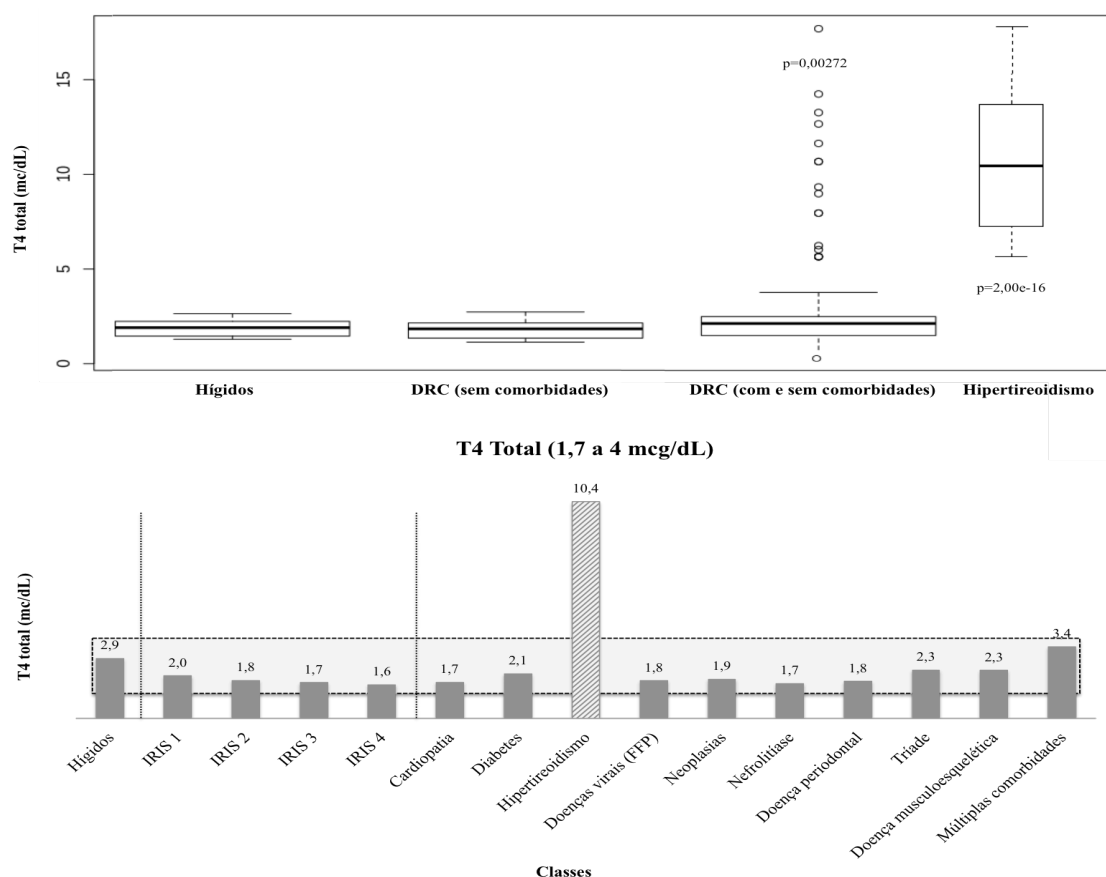


Figura 32. T4 Total. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor P significativo são destacadas na imagem. Valores médios entre doentes e hígidos (intervalo de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 1,2 a 4 mcg/dL).

5.4.8. Enzimas hepáticas

5.4.8.1. Bilirrubina total e GGT

No que se refere aos analitos hepáticos, o GGT dos gatos doentes com comorbidades ($p=8,91e-02$) foi diferente do GGT dos gatos hígidos, bem como o grupo de doentes com Tríade ($p=0,01857$). A Bilirrubina apresentou os mesmos resultados (figura 33), sendo também diferente no gatos doentes com comorbidades ($p=0,00586$) e nos gatos doentes com Tríade ($p=0,0197$) em relação aos hígidos (figura 34).

Esses resultados já eram esperados (Otte et al., 2017) e foram relatados por Moores e Gregory (2007), Callahan et al. (2011) e Fragkou et al. (2016).

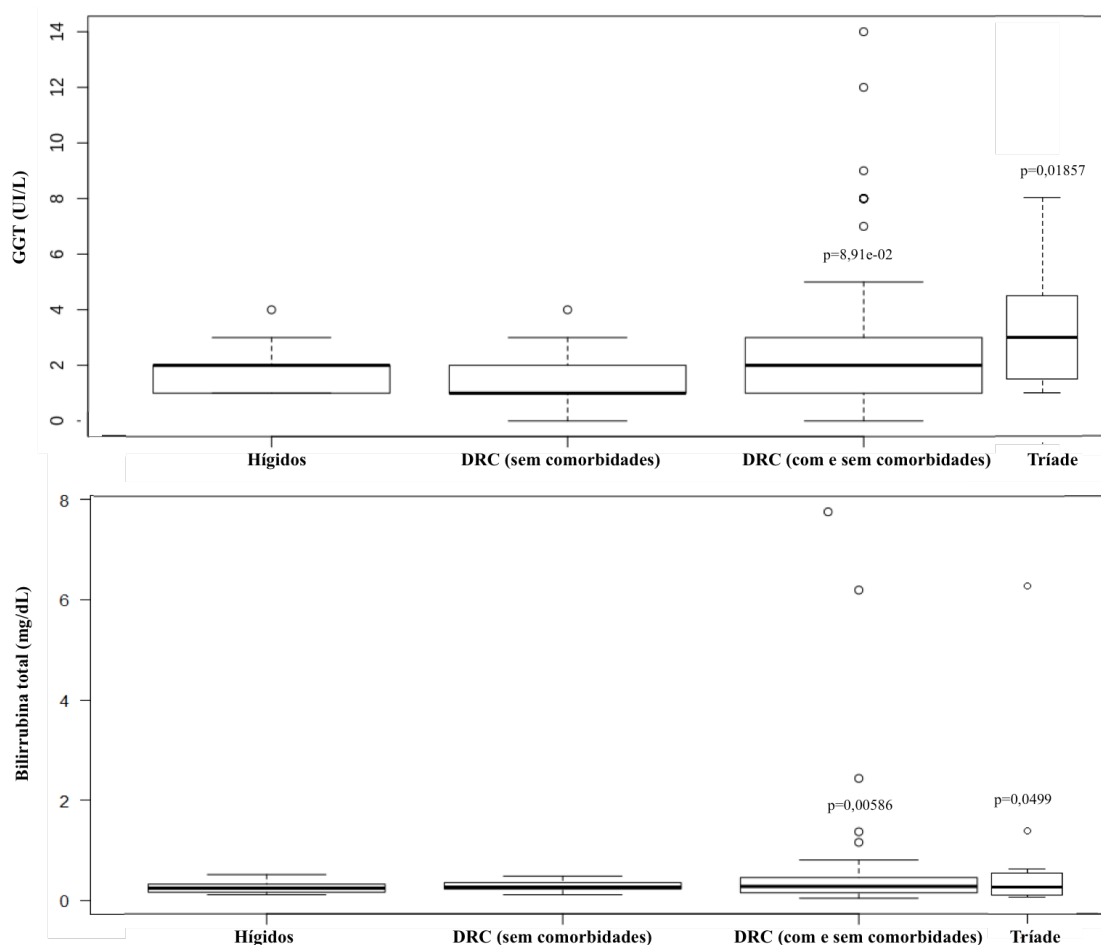


Figura 33. Bilirrubina e GGT. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem.

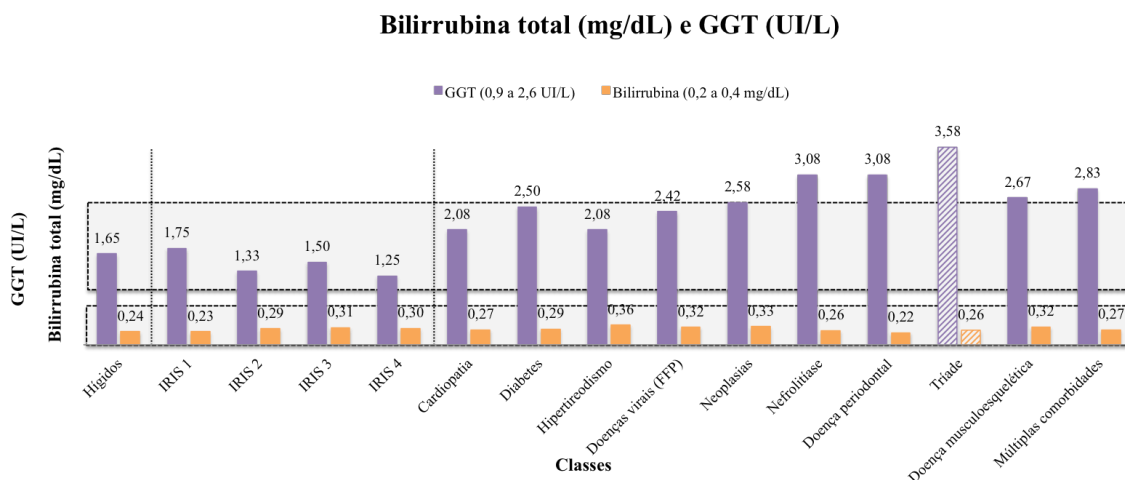


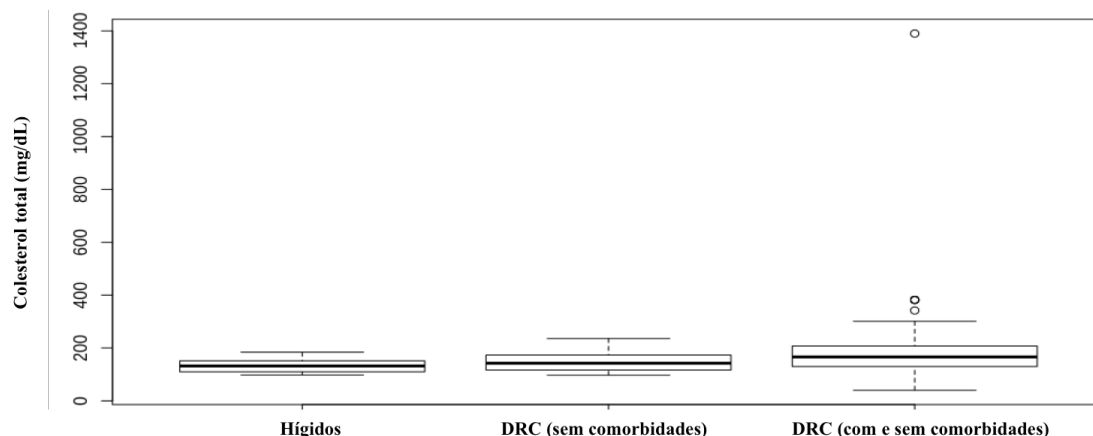
Figura 34. Bilirrubina e GGT. Valores médios de hígidos e doentes com e sem comorbidades (intervalo de referência segundo valores obtidos do grupo controle: Bilirrubina total - 0,2 a 0,4 mg/dL e GGT - 0,9 a 2,6 UI/L).

5.4.8.2. Colesterol total

Quanto ao Colesterol Total (figura 35), não houve diferença significativa no grupo dos doentes com e sem comorbidades em relação aos hígidos. No teste de comparação de médias, houve diferença nos grupos doentes com Diabetes ($p=784e-04$), com Neoplasia ($p=0,000789$), com Nefrolitíase ($p=0,001152$), com Doença periodontal ($p=0,000641$) e com Doença musculoesquelética ($p=0,000257$). Entretanto, nenhum grupo apresentou um valor sérico médio de Colesterol total acima do intervalo de referência estabelecido para este estudo.

Chakrabarti et al. (2012) também não encontraram diferença significativa entre doentes renais e gatos hígidos. A hipercolesterolemia, consequência da doença glomerular renal caracterizada por proteinúria, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia e edema, é muito mais frequente em casos de síndrome nefrótica, de menor ocorrência na espécie felina (Farrow et al., 1969; Nash et al., 1979; Anjos et al., 2012).

A síndrome nefrótica é resultante da combinação na redução do catabolismo e aumento da síntese hepática de lipoproteínas, levando ao acúmulo de lipoproteínas ricas em colesterol, enquanto as proteínas como albumina e antitrombina III são perdidas na urina (Choi e Lee, 2004).



Colesterol total (54 a 230 mg/dL)

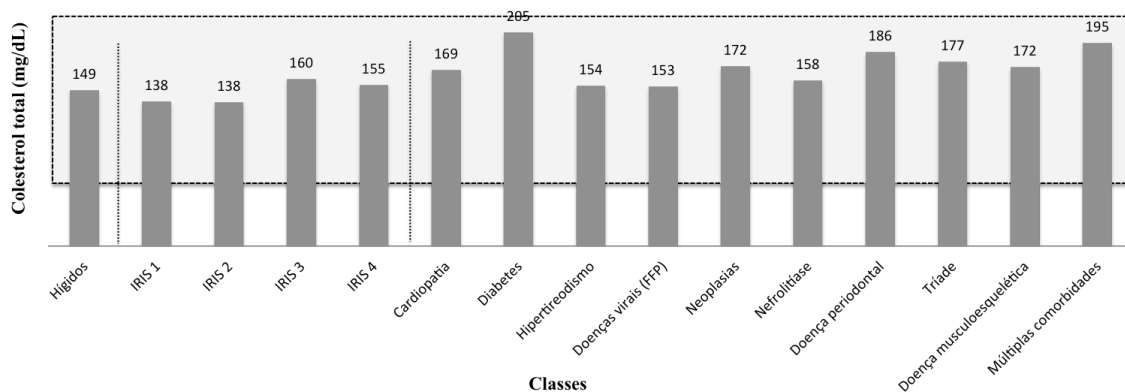


Figura 35. Colesterol total. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor P significativo são destacadas na imagem. Valores médios entre hígidos e doentes com e sem comorbidades (intervalo de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 54 a 230 mg/dL).

5.4.8.3. ALT

Houve diferença significativa de ALT (figura 36) entre doentes com comorbidades ($p=3,15e-10$) e hígidos. A ALT se correlacionou apenas ao grupo dos doentes renais com Hipertireoidismo ($p=1,48e-05$).

No teste de comparação de médias houve diferença significativa nos grupos doentes com Cardiopatia ($P=2,55e-02$), com Diabetes ($p=2,72e-06$), com Hipertireoidismo ($p=1,13e-09$), com Doenças virais ($p=0,001544$), com Neoplasia ($p=0,000794$), com Nefrolitíase ($p=4,32e-06$) e com Doença musculoesquelética ($p=9,54e-03$).

O valor médio do grupo DRC com Hipertireoidismo apresentou uma magnitude de 4,78 vezes, o valor médio obtido (478%) nos gatos hígidos e o segundo valor médio foi do grupo DRC com Diabetes, com magnitude de 3,84 vezes de aumento (384%) em relação ao valor médio do grupo de gatos hígidos.

O aumento da atividade sérica da ALT ocorre com uma ampla gama de outras desordens, além de alterações hepáticas, incluindo hipóxia secundária à anemia, doenças metabólicas, como lipídose, distúrbios nutricionais, como intoxicação por cobre, doenças inflamatórias ou infecciosas, doenças neoplásicas e lesão hepática traumática. O aumento da atividade sérica da ALT também tem sido associado a vários medicamentos; em muitos casos, estas são provavelmente reações idiossincráticas que causam toxicidade hepatocelular (Hoffman e Solter, 2008).

Aumentos leves a moderados da atividade sérica de ALT também são observados em cães e gatos com doenças endócrinas, como, hiperadrenocorticism, hipotireoidismo, diabetes *mellitus* e hipertireoidismo (Hoffmann e Solter). Gatos com cetoacidose diabética comumente apresentam aumento da atividade sérica de ALT (Bruskiewicz et al., 1997).

Aproximadamente 90% dos gatos com hipertireoidismo apresentam elevação de pelo menos uma das enzimas hepáticas (ALT, AST, ALP) e o grau do seu aumento está correlacionado com as concentrações séricas dos hormônios tireoidianos (Mooney e Peterson, 2004).

O aumento das enzimas hepáticas é um reflexo do efeito tóxico direto dos hormônios tireoidianos sobre o fígado. Os valores enzimáticos retornam a valores fisiológicos após a estabilização terapêutica do hipertireoidismo, desde que não haja nenhuma comorbidade que esteja causando uma complicação hepática (Mooney et al., 1992).

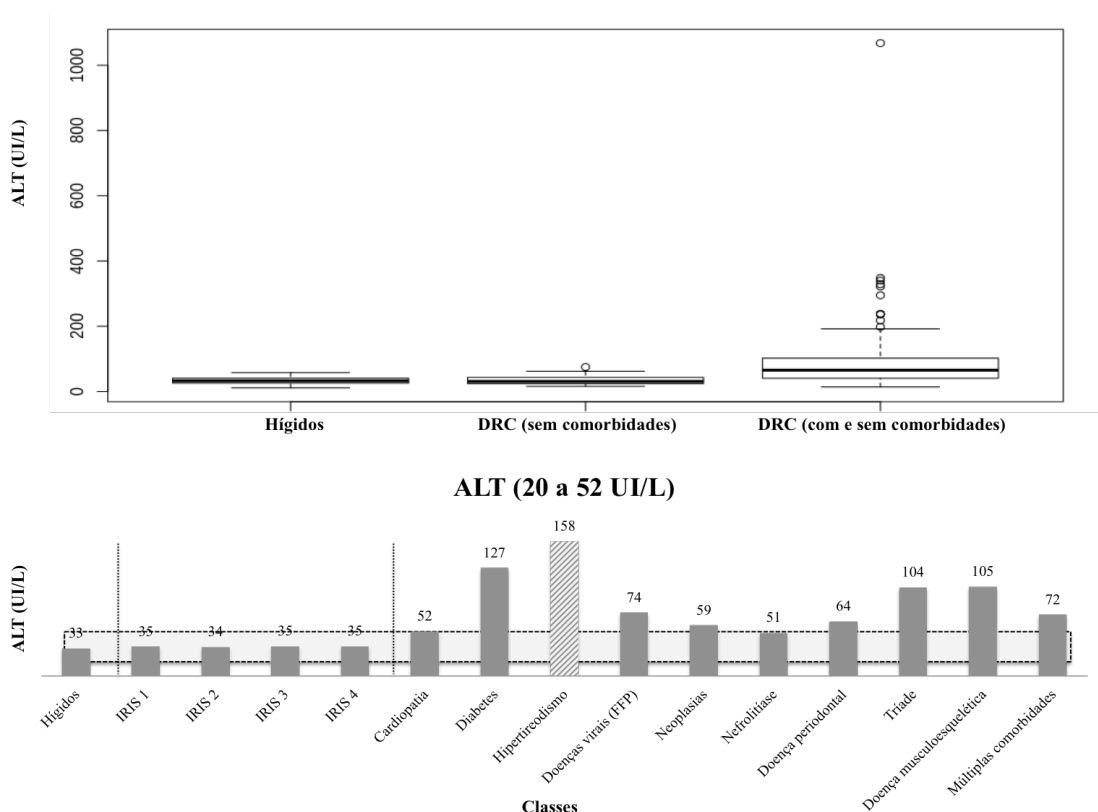


Figura 36. ALT. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor P significativo são destacadas na imagem. Valores médios entre hígidos e doentes com e sem comorbidades (intervalo de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 20 a 52 UI/L).

5.4.8.4. AST

A AST (figura 37) demonstrou diferença significativa entre hígidos e doentes renais com comorbidades ($p=2,20e-16$), sendo mais fortemente correlacionada aos doentes com Hipertireoidismo ($p=0,0277$). Entretanto, em todos os grupos de doentes renais com comorbidades, no teste de comparação de médias, os valores médios de AST ficaram acima do intervalo de referência.

Assim como a ALT, a AST apresentou um mesmo comportamento biológico. O valor médio do grupo DRC com Hipertireoidismo apresentou uma magnitude de 4,41 vezes, o valor médio obtido (441%) nos gatos hígidos e o segundo valor médio foi do grupo DRC com Diabetes, com magnitude de 3,41 vezes de aumento (341%) em relação ao valor médio do grupo de gatos hígidos.

A atividade da AST é elevada no fígado de todas as espécies domésticas e a mensuração da atividade sérica é utilizada rotineiramente para avaliação de lesão celular hepática aguda. No entanto, é considerada menos específica para doença hepática do que a ALT já que a atividade sérica da AST também é elevada nos rins, coração, pâncreas, eritrócitos e músculo esquelético. Portanto, quando as células desses tecidos são danificadas, pode-se esperar que sua atividade esteja também elevada (Tennant, 2008). Isso justifica a elevação sérica de AST observada em todos os grupos de doentes com comorbidades.

Como já foi mencionado anteriormente, aproximadamente 90% dos gatos hipertireoideos, em função da elevação sérica dos hormônios tireoidianos, apresentam elevação de pelo menos uma das enzimas hepáticas (ALT, AST, ALP) (Mooney et al., 1992; Mooney e Peterson, 2004).

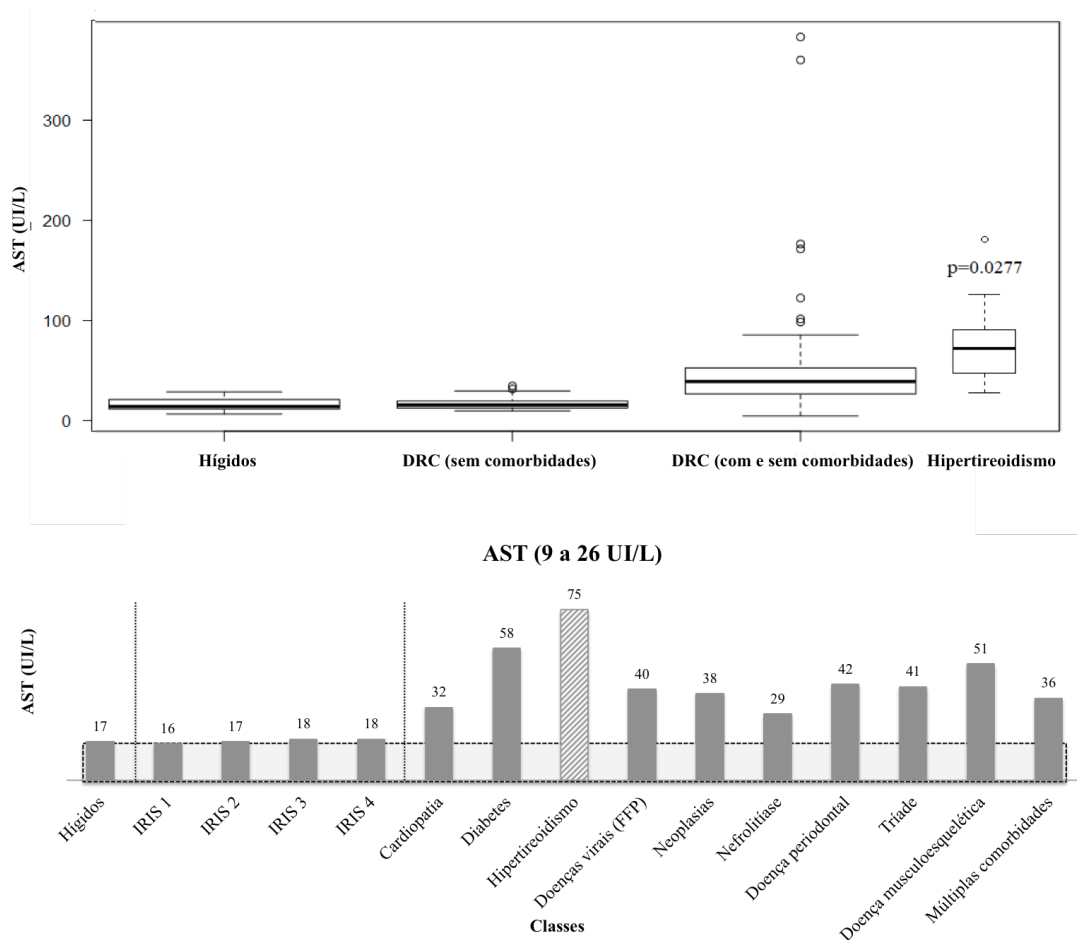


Figura 37. AST. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor P significativo são destacadas na imagem. Valores médios de hígidos e doentes com e sem comorbidades (intervalo de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 9 a 26 UI/L).

5.4.8.5. ALP

Houve diferença significativa de Fosfatase Alcalina (ALP) entre doentes com comorbidades ($p=4,91e-05$) e hígidos. A ALP se correlacionou apenas ao grupo dos doentes renais com Hipertireoidismo ($p=8,17e-05$).

Fosfatase Alcalina (ALP) (figura 38) destacou-se pela forte correlação dos doentes renais com Hipertireoidismo ($p=4,91e-05$), apresentando uma magnitude de 3,11 vezes o valor médio obtido (311%) nos gatos hígidos. Foi demonstrado também valores médios mais elevados nos grupos de doentes com Doença musculoesquelética (2,11 vezes maior ou 211%), doentes renais com Diabetes (2,07 vezes ou 207%) e doentes renais com Neoplasias (1,85 vezes ou 185%).

Foster e Thoday (2000), observaram, em gatos com hipertireoidismo, uma correlação positiva significativa entre o aumento da concentração sérica de T4 Total e ALP. Segundo os mesmos autores, alterações hepáticas e ósseas são responsáveis pela elevação desta enzima nestes animais, sendo provável que a ALP presente nos ossos, se encontre aumentada devido a remodelação

óssea, apesar de clinicamente inaparente. De acordo com Mooney e Peterson (2004), a isoenzima do tecido ósseo pode contribuir em até 30% do total da atividade de ALP, entretanto, não é mensurada na rotina clínica.

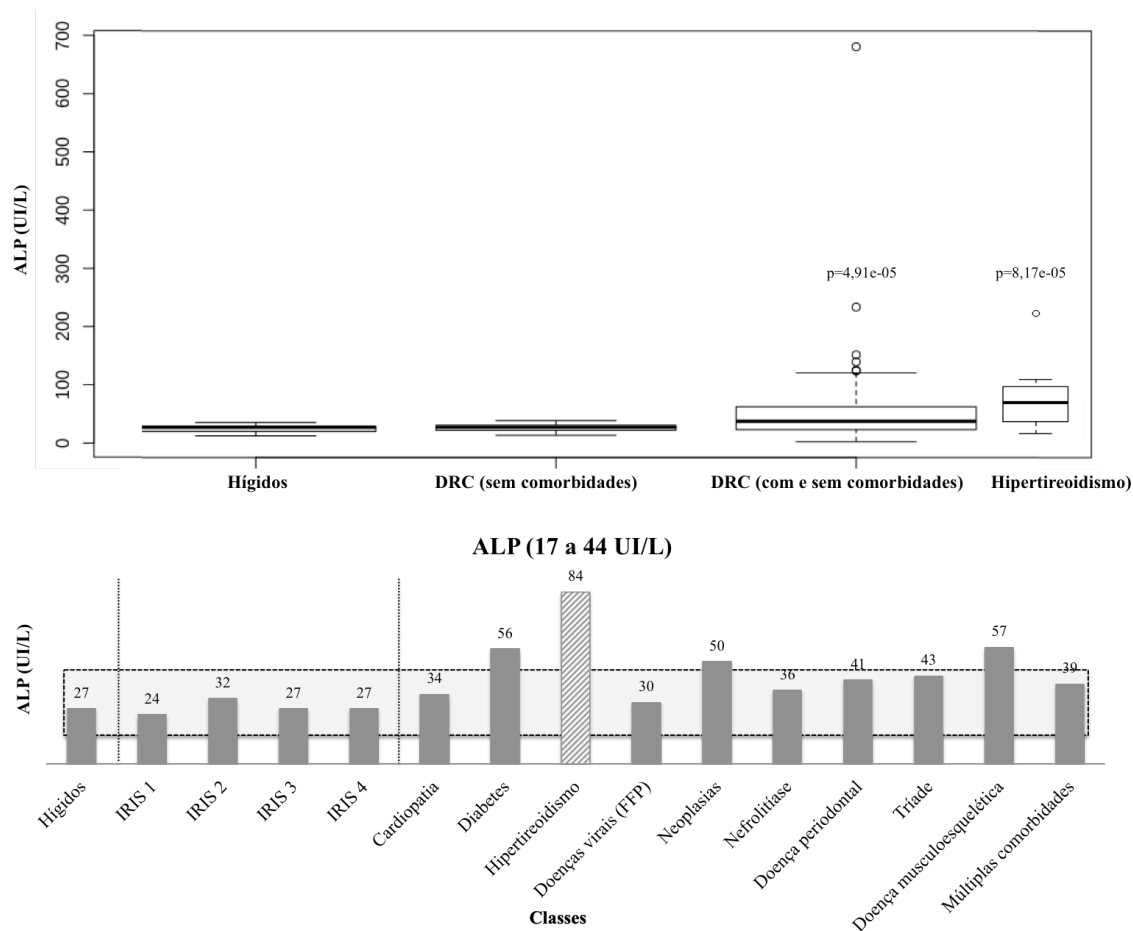


Figura 38. Fosfatase alcalina (ALP). Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor P significativo são destacadas na imagem. Valores médios de hígidos e doentes com e sem comorbidades (intervalo de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 2,2 a 37,5 UI/L).

5.4.9. Eletrólitos

5.4.9.1. Sódio e Cloro

O Sódio (figura 39), apresentou diferença significativa entre hígidos e doentes com comorbidades ($p=5,18e-13$), bem como médias séricas significativamente mais elevadas, sendo algumas discretamente mais elevadas que o limite superior do intervalo de referência estabelecido.

O Cloro (figura 39) não apresentou diferença significativa entre hígidos e doentes, com e sem comorbidades, e os valores séricos médios permaneceram dentro do intervalo de referência estabelecido.

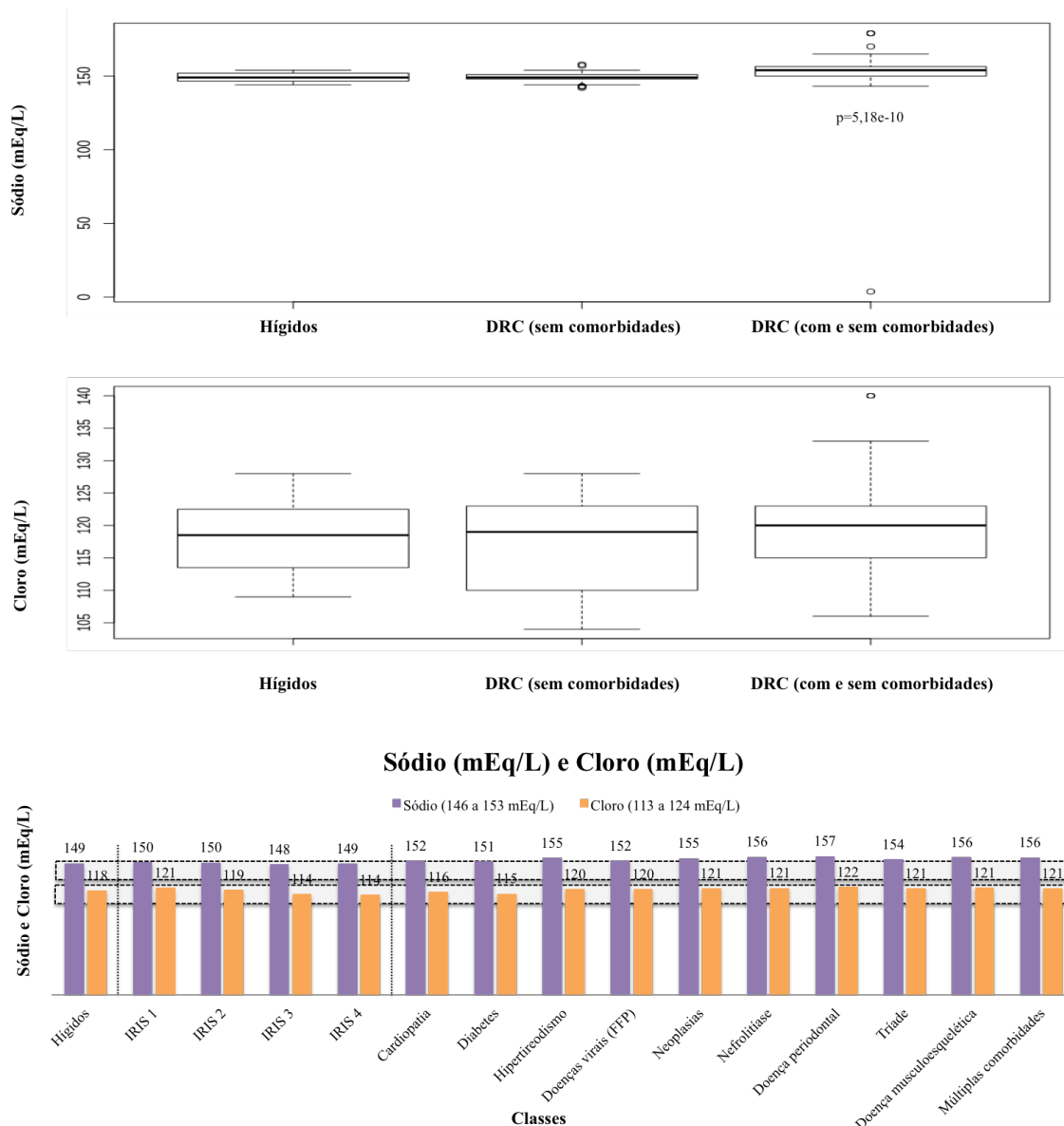


Figura 39. Sódio e Cloro. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor P significativo são destacadas na imagem. Valores médios de hígidos e doentes com e sem comorbidades (intervalo de referência segundo valores obtidos do grupo controle: Na - 146 a 153 mEq/L e Cl - 113 a 124 mEq/L).

5.4.9.2. Potássio

Apesar de ter havido diferença ($p=0,007209$) no valor sérico de Potássio (figura 40) entre hígidos e doentes (com e sem comorbidades), os valores médios de todos os grupos estiveram dentro do intervalo de referência estabelecido (4,1 a 4,9 mEq/L).

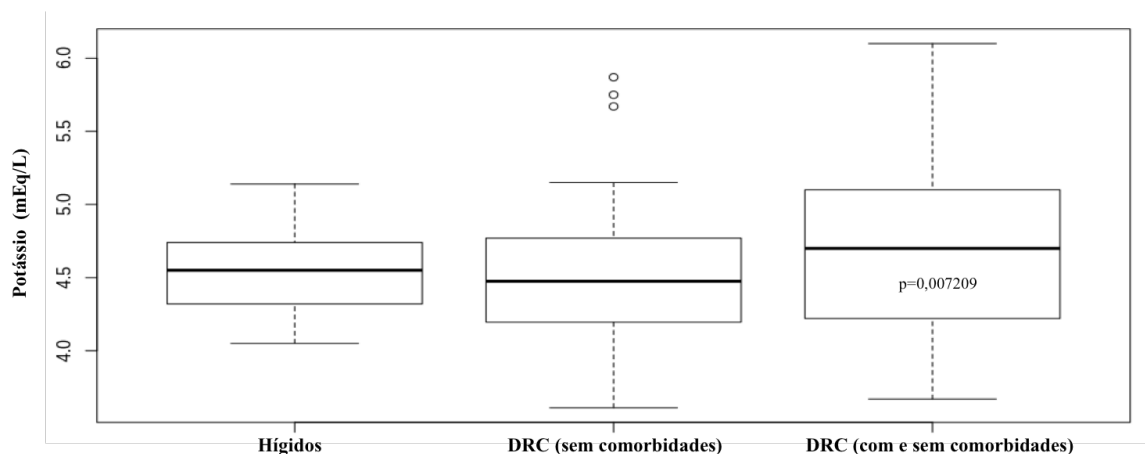


Figura 40. Potássio. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor P significativo são destacadas na imagem (intervalo de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 4,1 a 4,9 mEq/L).

A figura 41 demonstra a distribuição dos gatos doentes, com e sem comorbidades, que apresentaram hipocalemia em cada classe de comorbidade e a distribuição percentual em cada estágio IRIS.

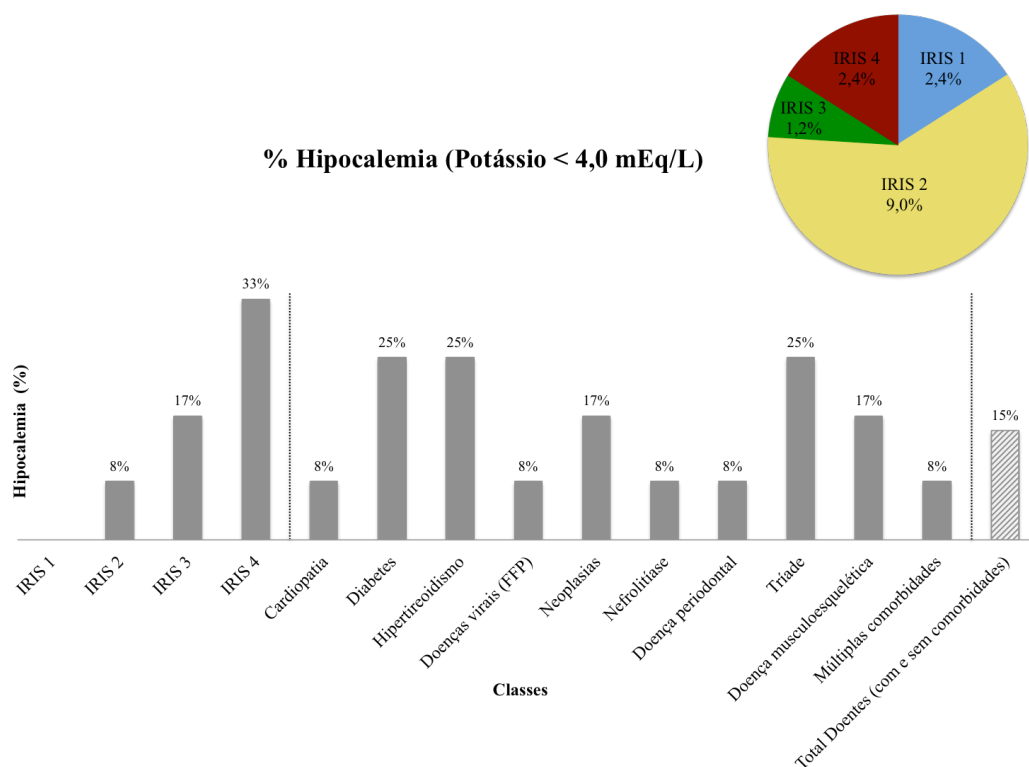


Figura 41. Distribuição percentual de gatos doentes renais, com e sem comorbidades, hipocalêmicos em cada classe de comorbidade e em cada estágio IRIS da DRC (intervalo de referência de Potássio sérico segundo valores obtidos do grupo controle: 4,1 a 4,9 mEq/L).

A DRC pode levar a uma excessiva caliurese, podendo ser agravada pela menor ingestão dietética de potássio, desvios transcelulares, bem como pela ocorrência de vômito (Deguchi e Akuzawa, 1997; Elliott et al., 2000; Sparkes et al., 2016).

A hipocalemia pode ocasionar ou contribuir para a manifestação de sinais clínicos como letargia, inapetência, constipação e fraqueza muscular, além de contribuir para o desenvolvimento de acidose (Sparkes et al., 2016). No entanto, ainda não foi considerada um fator de risco para a progressão ou desfecho da DRC felina (King et al., 2007; Chakrabarti et al., 2012; Sparkes et al., 2016). Dietas experimentais desbalanceadas em potássio resultaram no desenvolvimento de disfunção renal em gatos (Buffington et al., 1991; Adams et al., 1993).

O percentual total de gatos doentes, com e sem comorbidades, que apresentaram hipocalemia (valor considerado abaixo de 4 mEq/L) foi de 15%. Considerando-se cada estágio IRIS individualmente: 2,4 % IRIS 1; 9,0 % IRIS 2; 1,2 % IRIS 3 e 2,4% IRIS 4.

Aproximadamente 20 a 30% dos gatos com DRC IRIS 2 e 3, apresentam hipocalemia (DiBartola et al., 1987; Elliott e Barber, 1998), sendo menos frequente em gatos IRIS 4 em função da filtração glomerular acentuadamente diminuída (Polzin, 2013).

Segundo Dow et al. (1987), 13% dos gatos com DRC, foram considerados hipocalêmicos, com potássio sérico abaixo de 4,1 mEq/L. Deguchi et al. (1997), encontraram 75% dos gatos com média sérica de potássio de 3,7 mEq/L. Buranakarl et al. (2004) observaram uma incidência de 20 a 30% nos gatos com DRC estágios IRIS 2 e 3, enquanto que Elliott e Syme (2003) relataram hipocalemia em 14,3% dos gatos IRIS 2, 25% IRIS 3 e 30% IRIS 4.

O maior percentual de gatos hipocalêmicos (9%) obtido no presente estudo foi IRIS 2, considerando todos os gatos doentes, com e sem comorbidades, proporção bem menor quando comparada com as obtidas por Elliott e Syme (2003) e Buranakarl et al. (2004).

Considerando apenas os doentes renais sem comorbidades, foi encontrado um percentual total de 14,5% de hipocalemia, sendo 2,08% IRIS 2; 4,16% IRIS 3 e 8,3% IRIS 4, resultado semelhante ao encontrado por Elliott e Syme (2003) no que diz respeito à distribuição da hipocalemia segundo os estágios IRIS da DRC, mas diferente no que diz ao percentual de gatos hipocalêmicos encontrado.

É bem provável que o percentual encontrado de gatos hipocalêmicos com DRC nos diferentes estudos seja diferente em função do momento e das condições em que esses animais são estudados. Independente dessa diferença, o que importa é que em todos os estudos, pelo menos 15% da população de gatos com DRC é hipocalêmica, demonstrando ser uma alteração frequente na doença renal crônica felina.

5.4.9.3. Cálcio e Fósforo

O Cálcio (figura 42) apresentou diferença entre hígidos e doentes com comorbidades ($p=4,49\text{e-}05$), doentes com Cardiopatia ($p=2,00\text{e-}16$), doentes com Neoplasias ($p=3,42\text{e-}02$) e doentes com Nefrolitíase ($p=0,001053$), inclusive com valores séricos médios acima do intervalo de referência estabelecido.

A hipercalcemia em gatos, na maioria das vezes, é de origem idiopática (Midkiff et al., 2000). A doença renal crônica (Savary et al., 2000) e as neoplasias (Savary et al., 2000) são também causas comuns, no entanto, em comparação com os cães, a hipercalcemia ocasionada por neoplasias é muito menos frequente em gatos (Finch, 2016), porém, pode promover mineralização do tecido renal resultando em lesão e mudanças no fluxo sanguíneo renal, podendo levar ao declínio de função renal e azotemia. Pode também promover a formação de cálculos de oxalato de cálcio, o que pode ocasionar obstruções do trato urinário, em especial, ureteral (Finch, 2016).

Em um estudo (Barber e Elliott, 1998), a prevalência de hipercalcemia foi relacionada ao aumento da azotemia em gatos doentes renais crônicos. Foi relatada uma prevalência de 15% de gatos doentes renais crônicos hipercalcêmicos. No presente estudo, considerando apenas os gatos doentes renais crônicos sem comorbidades, o valor encontrado foi de 3,6%, enquanto que, 33,4% de hipercalcemia foi encontrada entre os gatos doentes renais crônicos com comorbidades.

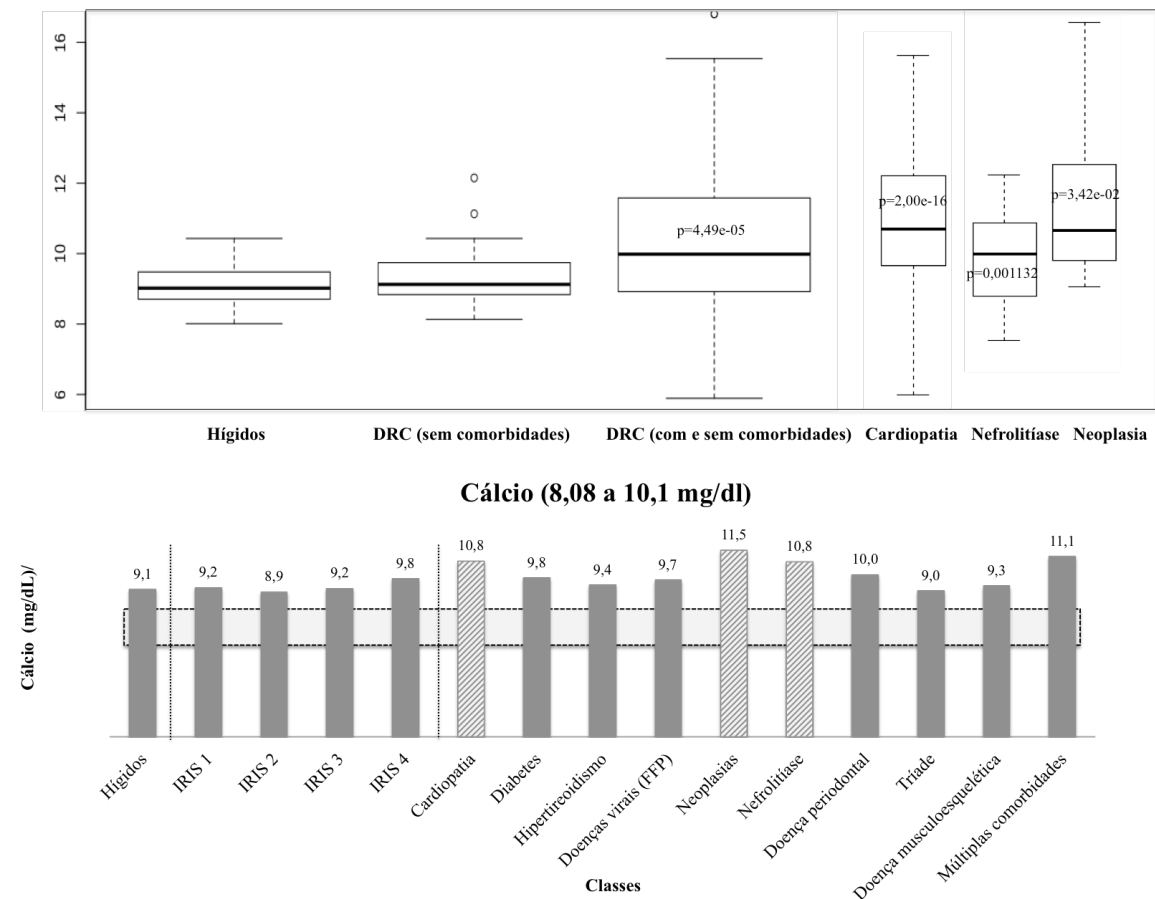


Figura 42. Cálcio. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor P significativo são destacadas na imagem. Gráfico demonstrando valores médios entre doentes e hígidos (intervalo de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 8,08 a 10,1 mg/dL).

O Fósforo (figura 43) apresentou valores significativamente mais elevados nos grupos dos doentes renais com ($p=8,96e-05$) e sem ($p=0,0364$) comorbidades, em especial nos doentes renais IRIS 4 ($p=3,55e-05$). De acordo com o modelo GLM, o Fósforo não apresentou diferença

significativa entre as classes de comorbidades, porém no teste de comparação de médias observou-se médias significativas mais elevadas para todos os grupos de doentes com comorbidades. Apenas gatos hígdos e doentes renais IRIS 1 apresentaram valores séricos médio de Fósforo abaixo do valor recomendado ($< 4,5$ mg/dL) pela Sociedade Internacional de Interesse renal (IRIS, 2015).

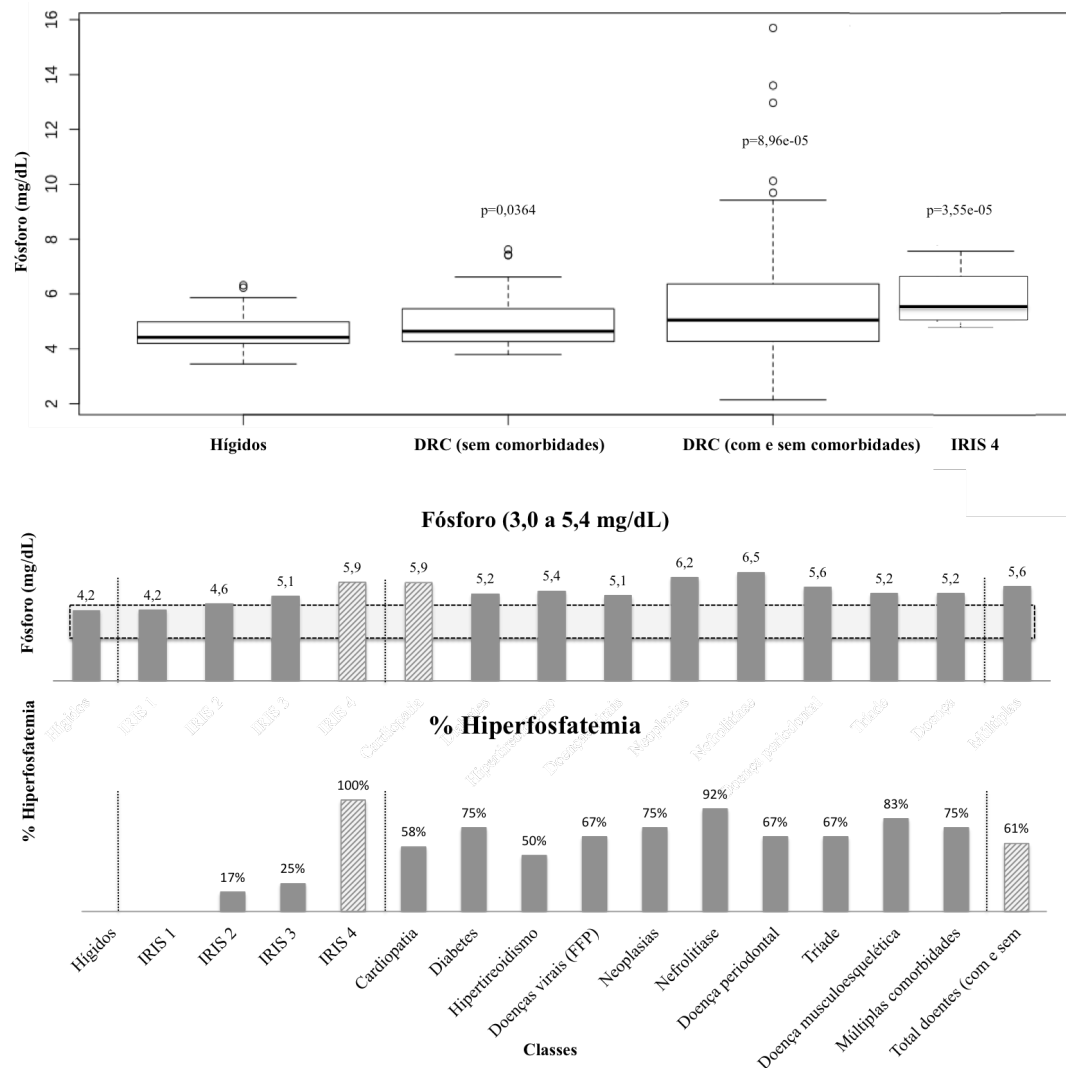


Figura 43. Fósforo. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor P significativo são destacadas na imagem. Valores médios de hígdos e doentes com e sem comorbidades. Percentual de gatos, em cada grupo, que apresentaram hiperfosfatemia (intervalo de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 3,0 a 5,4 mg/dL).

A hiperfosfatemia é uma anormalidade bioquímica comumente reconhecida em gatos com DRC (Dibartola et al., 1987; Lulich, 1992) sendo comum também o hiperparatireoidismo secundário renal em gatos nos estágios IRIS 3 e IRIS 4 e eventualmente em alguns doentes renais IRIS 2 (Kidder e Chew, 2009).

Estudos histopatológicos iniciais demonstraram evidências de hiperplasia de glândula paratireoide em gatos com DRC avançada e uma correlação entre a duração da doença clínica, o peso da glândula paratireoide e alterações ósseas como consequência da osteodistrofia renal (Lucke, 1968).

O hiperparatireoidismo secundário renal, que pode contribuir para a uremia e a progressão da doença, pode ser observado antes mesmo do desenvolvimento de hiperfosfatemia ou azotemia (Finch et al., 2012) no paciente com DRC.

Barber e Elliott (1998) demonstraram que o PTH estava aumentado em 47% dos gatos IRIS 2, 87 % dos gatos IRIS 3 e 100% dos gatos IRIS 4. No geral, 84% dos gatos com DRC tinham PTH elevado. O fósforo sérico estava aumentado em aproximadamente 60% dos gatos com DRC neste mesmo estudo clínico, sendo 20% dos gatos IRIS 2, 49% dos gatos IRIS 3 e 100% dos gatos dos gatos IRIS 4. Curiosamente, 13% dos gatos no estudo aumentaram o PTH apesar das concentrações normais de cálcio ionizado e fósforo sérico.

Não foi possível mensurar o paratormônio no presente estudo, entretanto, o percentual de gatos doentes renais crônicos, com e sem comorbidades, encontrado foi de 61% (figura 24), sendo que 100% dos gatos doentes renais crônicos sem comorbidades, estadiados IRIS 4, apresentavam hiperfosfatemia. Resultados extremamente semelhantes aos encontrados por Barber e Elliott (1998).

O aumento da concentração sérica de fósforo tem sido associada à sobrevida de gatos com DRC de ocorrência natural (King et al., 2006; Boyd et al., 2008), bem como um fator de risco para DRC progressiva felina (Kuwahara et al., 2006; King et al., 2007; Chakrabarti et al., 2012; Geddes et al., 2015), definido como um aumento na creatinina plasmática superior a 25%. O aumento sérico de um mg/dL foi associado a um aumento de 41% no risco de progressão da doença (Kidder e Chew, 2009). Além disso, a restrição dietética de fosfato e o controle do PTH demonstraram reduzir a gravidade da disfunção renal (Ross et al., 1982; Kidder e Chew, 2009) e melhorar a sobrevida dos gatos com DRC (Elliott et al., 2000, Ross et al., 2006).

Estudos têm demonstrado que os níveis séricos de fósforo acima de 5,5 mg/dL e um produto Ca x P alto (figura 44), acima de 55 mg/dL, podem contribuir para calcificação metastática, mesmo que os níveis séricos de cálcio permaneçam normais (Mafra, 2003).

Hígidos e doentes renais crônicos com ($p=5,66e-11$) e sem ($p=0,0241$) comorbidades, especialmente os doentes IRIS 4 ($p=1,91e-05$) apresentaram diferença significativa para o produto Ca x P. Os gatos hígidos ($p=0,0237$) apresentaram valores significativamente mais baixos que os doentes com comorbidades. O grupo de doentes com comorbidades apresentou alta amplitude de variação em cada classe, influenciando o modelo, ou seja, apresentaram valores médios mais elevados, porém estatisticamente não significativos. Os grupos de doentes com Cardiopatia, com Nefrolitíase e com Neoplasias foram os que apresentaram médias mais elevadas. Esses três grupos apresentaram valores séricos médios elevados tanto de fósforo, quanto de cálcio, justificando os valores elevados do produto Ca x P.

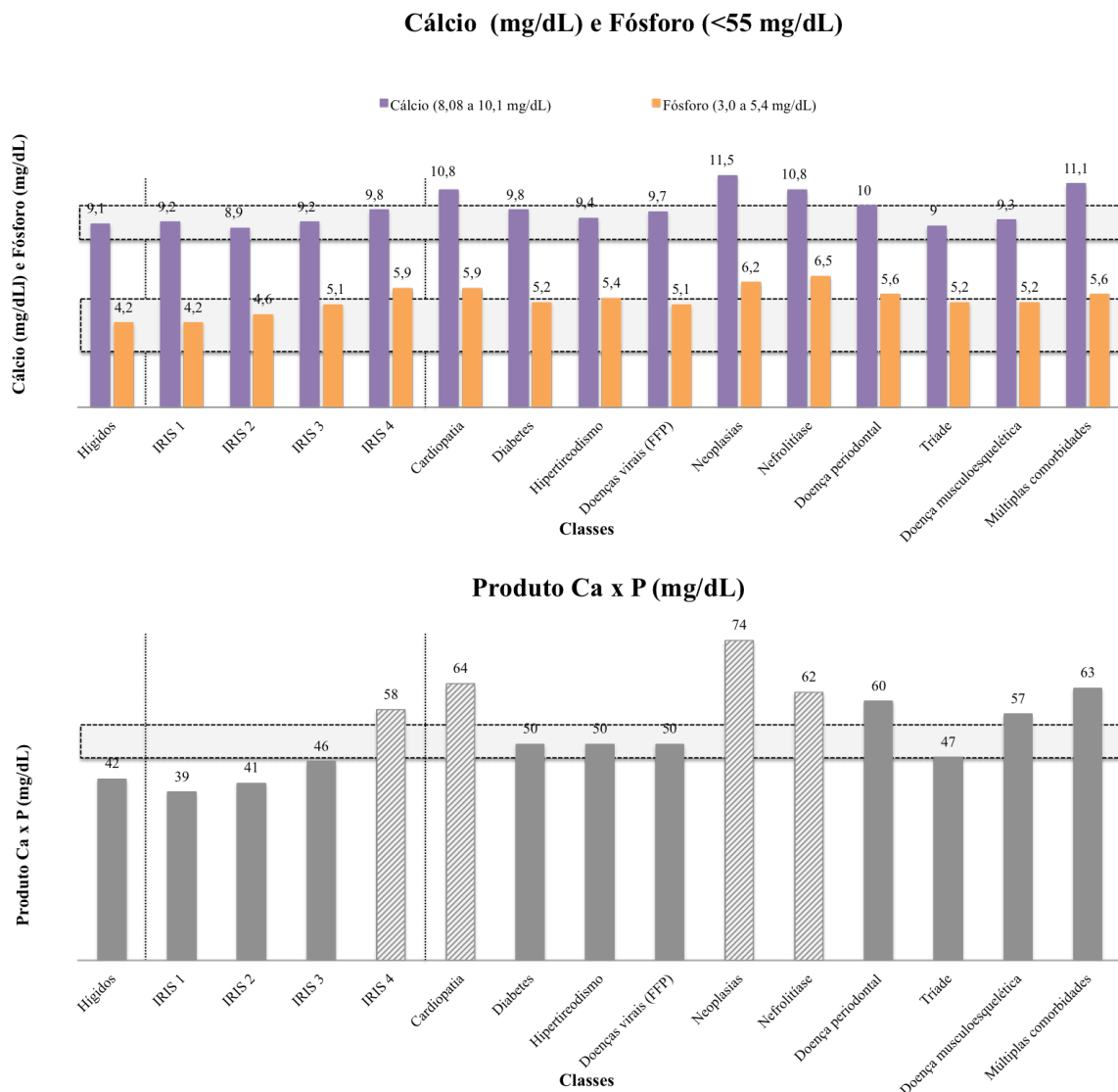


Figura 44. Valores médios do Produto Ca x P de gatos hígidos e doentes, com e sem comorbidades (valor de referência: ideal < 55, segundo Mafra, 2003).

5.4.10. Ureia e Creatinina

Quanto à Ureia sérica (figura 45), houve diferença significativa entre hígidos e doentes com ($p=2,18e-06$) e sem ($p=0,00062$) comorbidades. Entre os doentes renais sem comorbidades, a maior correlação foi encontrada nos doentes IRIS 3 ($p=0,0176$) e IRIS 4 ($p=2,81e-14$), e nos grupos doentes com comorbidades, todos os grupos responderam de forma significativa, especialmente os doentes com Cardiopatia ($p=3,97e-02$) e os doentes com Nefrolitíase ($p=1,57e-03$).

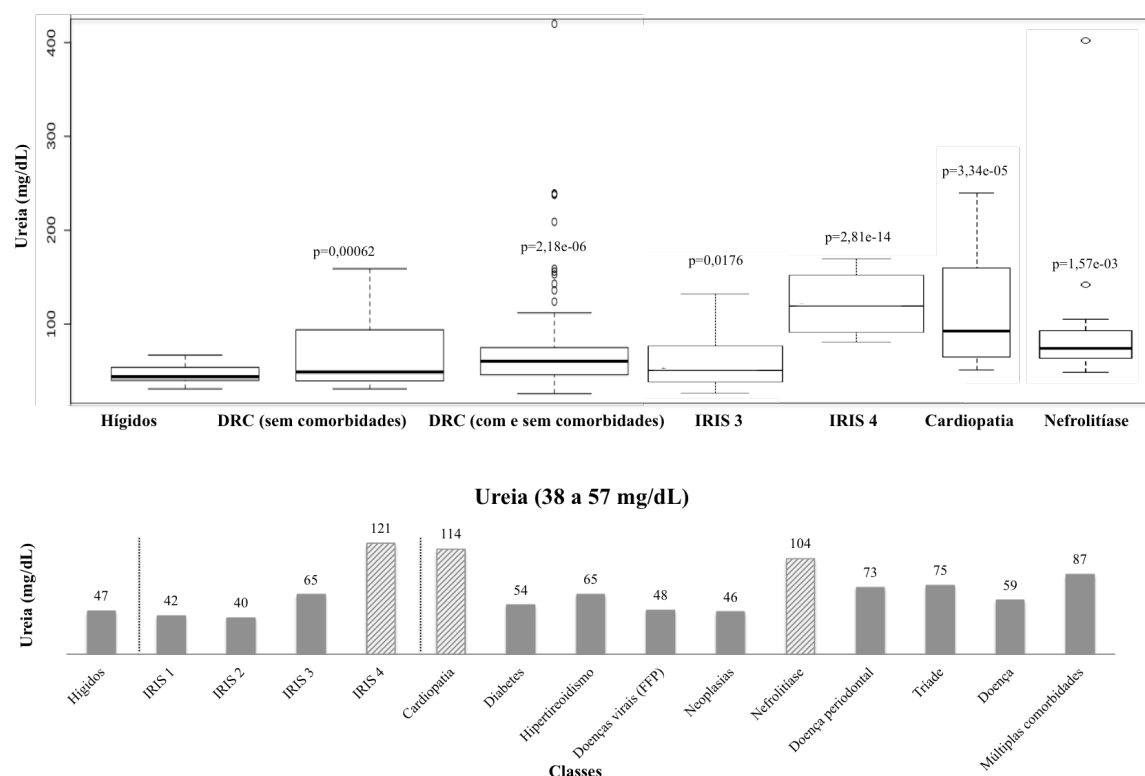


Figura 45. Ureia. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor P significativo são destacadas na imagem. A interseção da regressão e apenas as classes com valor P significativo são destacadas na imagem. Valores médios de hígidos e doentes com e sem comorbidades (intervalo de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 38 a 57 mg/dL).

Os valores séricos de Ureia mais elevados e significativos correlacionaram com o grau de estadiamento IRIS. O maior percentual de gatos estadiados IRIS 4, se encontravam nos grupos de doentes renais com Cardiopatia e Nefrolitíase, além do próprio grupo IRIS 4, demonstrando que a Ureia apresenta correlação significativa e positiva com a Creatinina. A magnitude de aumento do grupo doente IRIS 4 foi de 2,6 vezes, do grupo doente com Cardiopatia foi de 2,4 vezes e o grupo doente com Nefrolitíase foi de 2,2 vezes o valor médio sérico de Ureia do grupo de gatos hígidos.

Tanto a Ureia quanto a Creatinina, embora tardios, são marcadores renais de função excretora, já que suas elevações, quando ocorrem por causas renais, indicam que já houve um dano renal de 66% a 75% (Freitas et al., 2014). Não foi possível, neste estudo, mensurar a atividade de enzimas urinárias bem como a concentração sérica de SDMA, considerados, marcadores precoces. Entretanto, sempre que possível, deve-se lançar mão desses novos marcadores para que os conceitos de renoproteção possam ser aplicados, e dessa maneira, o diagnóstico de injúria renal possa ser realizado de maneira precoce e a intervenção terapêutica e/ou dietética possam ser instituídas o quanto antes.

A ureia tem maior sensibilidade que a creatinina, portanto, menos risco de resultados falso-negativos, mas um risco maior de resultados falso-positivos. É um marcador frequentemente afetado por fatores não renais, incluindo circulação, dieta e hemorragia gastrointestinal (Finch, 2014). A creatinina tem maior especificidade que a ureia e, portanto, produz menos resultados

falso-positivos, entretanto, mais resultados falsos negativos. Gatos com baixa condição muscular, a despeito de já serem doentes renais crônicos, podem ter concentrações séricas de creatinina subestimadas ou até mesmo dentro do intervalo de referência laboratorial (Finch, 2014). A sensibilidade e a especificidade ideais são obtidas usando uma combinação dos dois marcadores. Em casos de discrepância entre ureia e creatinina, a creatinina é considerada mais acurada, dada a maior probabilidade de falsos positivos com a ureia, associada a fatores não renais (Finch, 2014).

Como demonstrado por Finch (2014), o valor preditivo positivo aumenta com a prevalência da doença renal crônica, enquanto o valor preditivo negativo diminui. Ou seja, uma concentração de ureia e creatinina acima do intervalo de referência laboratorial em um gato mais velho, no qual há suspeita de DRC, será mais confiável do que em um gato saudável mais jovem.

No que se refere à Creatinina sérica (figura 46), houve diferença significativa entre hígidos e doentes renais com ($p=2,20\text{e-}16$) e sem ($p=8,10\text{e-}09$) comorbidades. Entre os doentes renais sem comorbidades, houve correlação nos grupos doentes renais IRIS 2 ($p=5,99\text{e-}10$), IRIS 3 ($p=2,00\text{e-}16$) e IRIS 4 ($p=2,00\text{e-}16$), e nos grupos doentes renais com comorbidades, todos os grupos responderam de forma significativa, especialmente os doentes renais com Cardiopatia ($p=1,17\text{e-}11$). O grupo de doentes renais com Cardiopatia foi o grupo com comorbidade que mais apresentou gatos em estágios IRIS 4.

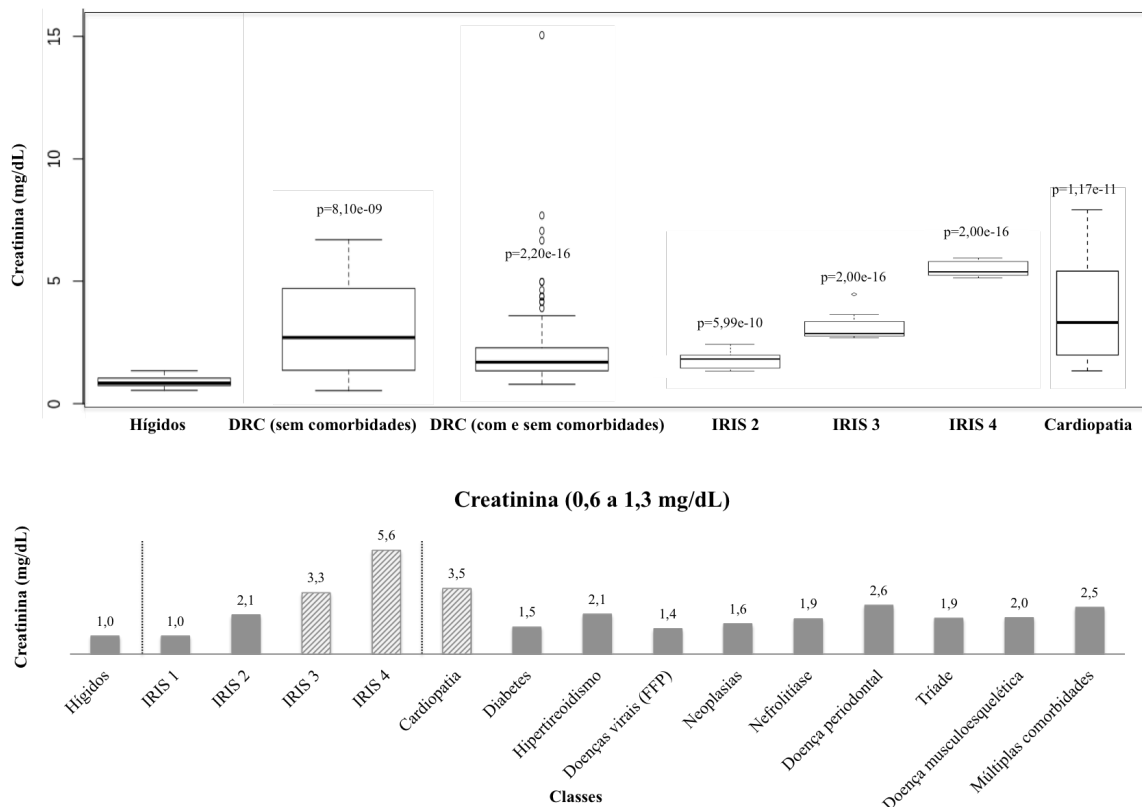


Figura 46. Creatinina. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor P significativo são destacadas na imagem. A interseção da regressão e apenas as classes com valor P significativo são destacadas na imagem. Valores médios de hígidos e doentes com e sem comorbidades (intervalo de referência segundo valores obtidos do grupo controle: 0,6 a 1,3 mg/dL).

Tabela 8. Relação específica entre creatinina e albumina e fósforos séricos.

Relação	P
Creatinina e albumina sérica	0,0001385
Creatinina e fósforo sérico	0,01

Foi observada uma relação significativa e negativa da Creatinina e a Albumina e uma relação significativa e positiva da Creatinina e o Fósforo.

A hiperfosfatemia, conforme discutido anteriormente, é uma anormalidade bioquímica comumente reconhecida em gatos com DRC (Dibartola et al., 1987; Lulich, 1992), especialmente em estágios mais avançados da doença renal crônica.

Gatos doentes e urêmicos tendem a ter uma menor ingestão dietética, comprometendo dessa maneira a ingestão proteica (Caney, 2009). Gatos com doenças glomerulares e proteinúricos tendem a apresentar menores níveis séricos de albumina em função da maior perda urinária (Sparkes et al., 2016).

A média de idade dos gatos doentes era de gatos já considerados idosos. É sabido que gatos mais velhos apresentam uma capacidade reduzida de olfato e paladar, o que compromete uma ingestão adequada de calorias, associado à isso, a digestão de nutrientes essenciais é reduzida a tal ponto que um aumento de 25% no apetite seria necessário para manter a ingestão. Nesta situação, uma mudança de dieta para uma que é palatável, altamente digerível e rica em calorias e proteínas é indicada (Caney, 2009).

5.4.11. Densidade urinária, RPC e Urocultura

5.4.11.1. Densidade urinária

Em relação à Densidade urinária (figura 46), os doentes renais, com ($p=2,00e-16$) e sem comorbidades ($p=6,91e-14$), doentes IRIS 1 ($p=0,000636$), IRIS 2 ($p=0,001715$), IRIS 3 ($p=3,66e-06$), IRIS 4 ($p=3,22e-06$) e doentes com Cardiopatia ($p=4,00e-04$) apresentaram correlação significativa e negativa.

A Densidade urinária (DU) é utilizada para avaliar a capacidade dos túbulos renais concentrarem e diluírem a urina para manter a homeostase dos fluidos corporais, e gatos hígidos, concentram a urina, resultando em valores acima de 1,035 (Watson et al., 2015). Os pacientes hígidos, do grupo controle, apresentaram uma DU média de 1,046, valor de normalidade, conforme já esperado.

É interessante observar que 45% ($n=76$) dos gatos doentes renais crônicos, com e sem comorbidades, apresentaram Densidade urinária acima de 1,035 demonstrando ainda manutenção da capacidade de concentração urinária. Resultado como esse foi relatado em gatos submetidos à ablação renal, que ainda assim, se mantiveram concentrando a urina, o que sugere que os gatos possuem maior capacidade de concentração urinária que humanos e cães (Ross e Finco, 1981; Finch, 2014).

Os doentes renais crônicos sem comorbidades demonstraram valores médios de DU menores quando comparados aos hígidos, conforme o avançar do estadiamento IRIS. A DU média do

grupo de doentes renais com Cardiopatia (1,024), ficou bem próxima da média dos grupos IRIS 3 (1,022) e IRIS 4 (1,022), o que pode ser explicado pela maior prevalência de gatos doentes renais com Cardiopatia em estágios IRIS 3 e IRIS 4. Os grupos de doentes renais com Diabetes e doentes renais com Hipertireoidismo demonstraram valores médios bastante semelhantes, 1,027 e 1,028, respectivamente, e próximos do valor médio do grupo doente IRIS 2. Mayer-Roenne et al. (2007) encontraram uma DU média de 1,029 para gatos hipertireoideos, DU média de 1,034 para gatos diabéticos e DU média de 1,013 para doentes renais crônicos (não estadiados).

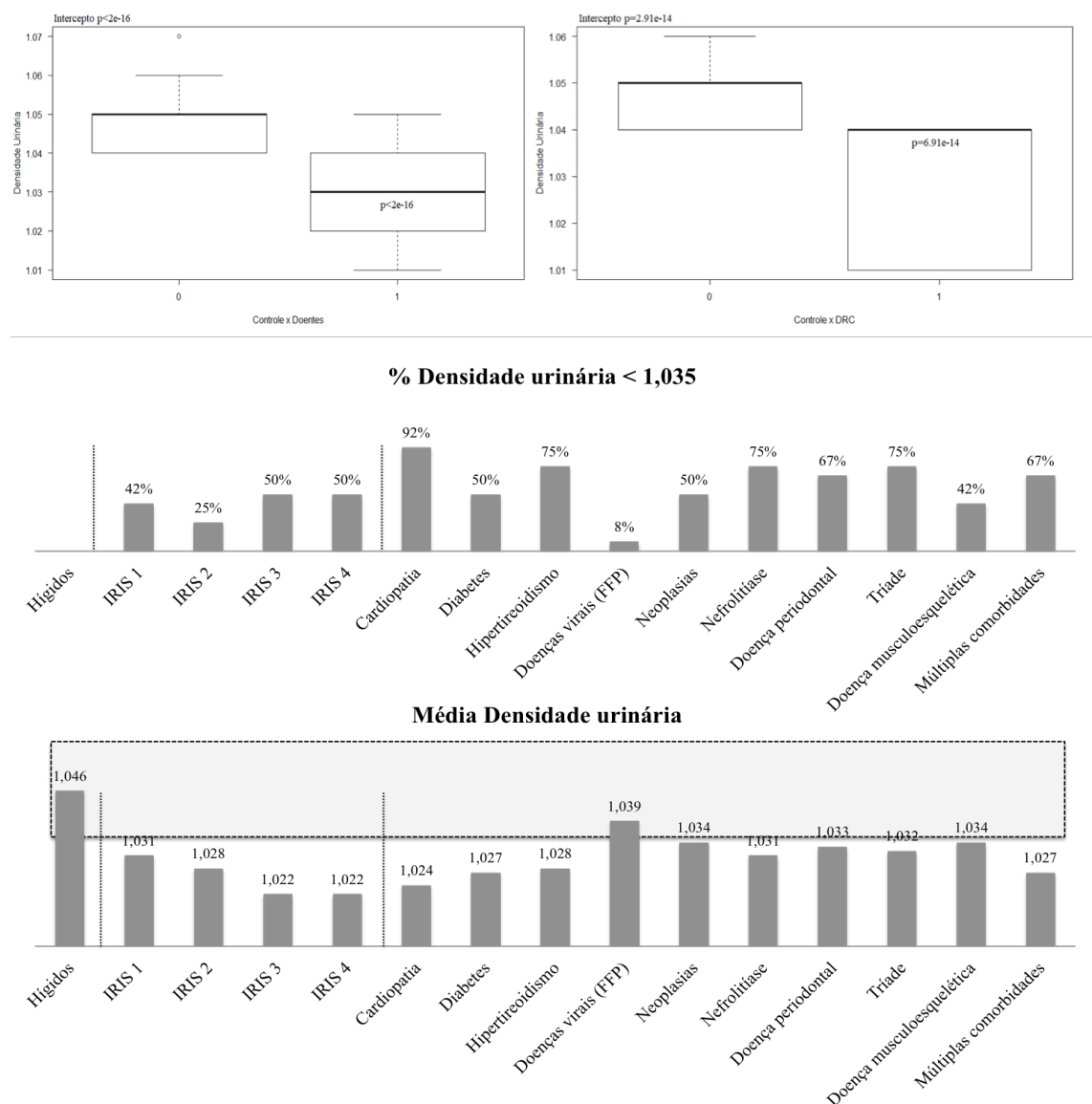


Figura 47. Densidade urinária. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor P significativo são destacadas na imagem. Gráfico com percentual de gatos, distribuídos em seus respectivos grupos, que apresentaram valores de Densidade urinária abaixo de 1,035. Gráfico demonstrando valores médios entre doentes e hígidos (intervalo de referência - >1,035, segundo IRIS, 2015).

5.4.11.2. Urocultura

Tradicionalmente, os gatos têm sido considerados resistentes à infecção bacteriana do trato urinário (ITU) inferior, com urocultura positiva em 1% dos gatos saudáveis e 1 a 3% dos gatos com sinais clínicos de doenças do trato urinário inferior (White et al., 2013). No entanto, a ITU em gatos com DRC, ocorre em uma frequência relatada em torno de 15 a 30% (Barber et al., 1999; Mayer-Roenne et al., 2007; Bailiff et al., 2008; White et al., 2013), sendo que as gatas idosas apresentam um risco mais elevado de ITU, segundo White et al. (2013).

A Urocultura (figura 48) não apresentou diferença significativa entre os grupos de doentes renais crônicos e o grupo de gatos hígidos, mas se correlacionou positivamente aos gatos DRC com Nefrolitíase ($p=0,01144$).

De todos os doentes (com e sem comorbidades), apenas 3,6% apresentaram cultura positiva, 1,8% DRC com Nefrolitíase, o que corresponde a 25% dos gatos deste grupo, 1,2% DRC com Múltiplas comorbidades, o que corresponde a 17% dos gatos deste grupo, e 0,6 % dos gatos DRC com Cardiopatia, o que corresponde a 8% dos gatos deste grupo.

A maioria (>70%) das ITUs parece ser subclínica embora em mais de 85% dos casos, o sedimento é ativo na urinálise (White et al., 2013). No entanto, existem casos de ITU subclínica com sedimento inativo, o que reforça a necessidade da realização de urocultura em todos os pacientes com DRC, independentes da idade.

A bactéria *Enterococcus sp.*, foi a mais isolada dos exames positivos ($n=6$) de Urocultura, representando 83% ($n=5$), seguida da bactéria *Staphylococcus sp* coagulase negativa, com prevalência de 17% ($n=1$). Davidson et al. (1992), Lekcharoensuk et al. (2001) e White et al. (2013) relatam a bactéria *Escherichia coli* como a mais isolada, bem como Martinez-Ruzafa et al. (2012) e Puchot et al. (2017), relatam a bactéria *Enterococcus sp.* como a segunda mais isolada. O aumento do isolamento de espécies de *Enterococcus sp.* tem sido demonstrado em estudos recentes (Mayer-Roenne et al., 2007; Bailiff et al., 2008; Litster et al., 2009).

Mayer-Roenne et al. (2007) e Litster et al. (2009) relatam que gatos idosos com comorbidades, como DRC, diabetes e hipertireoidismo, demonstram um número substancialmente maior de gatos com ITU, que não foi observado no presente estudo, em que apenas 3,6% ($n=6$) de todos os gatos doentes renais crônicos, com e sem comorbidades ($n=168$), apresentaram urocultura positiva.

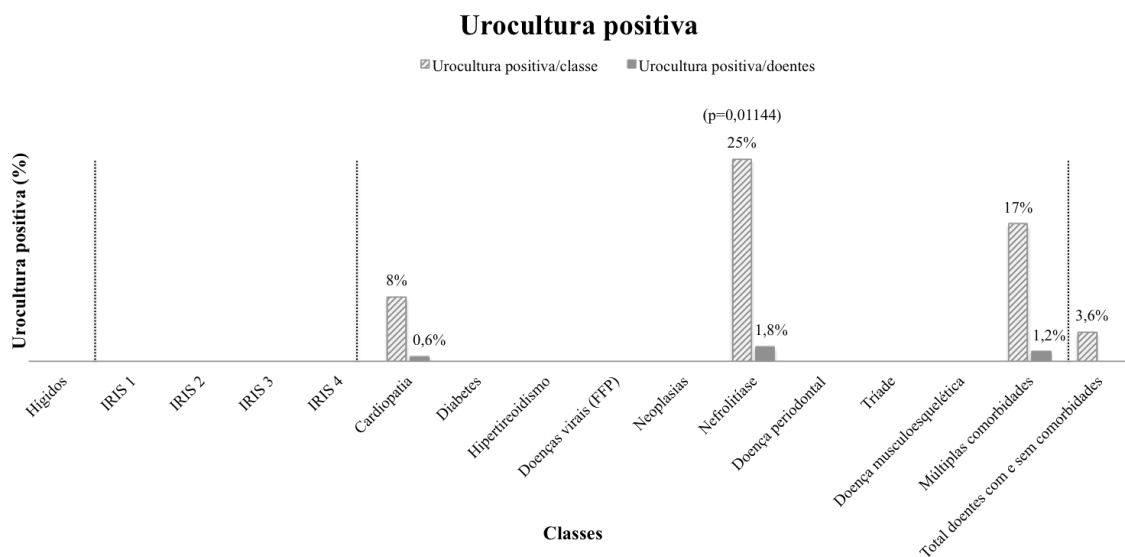


Figura 48. Percentual total e por classes de gatos doentes (com e sem comorbidades) que apresentaram Urocultura positiva.

5.4.11.3. Relação proteína:creatinina urinária (RPC)

Os doentes renais, com ($p=2,2e-16$) e sem ($=3,79e-06$) comorbidades (figura 49), apresentaram correlação significativa e positiva bem como os doentes renais com Cardiopatia ($p=0,0109$). No teste de comparação de médias, todos os grupos apresentaram correlação.

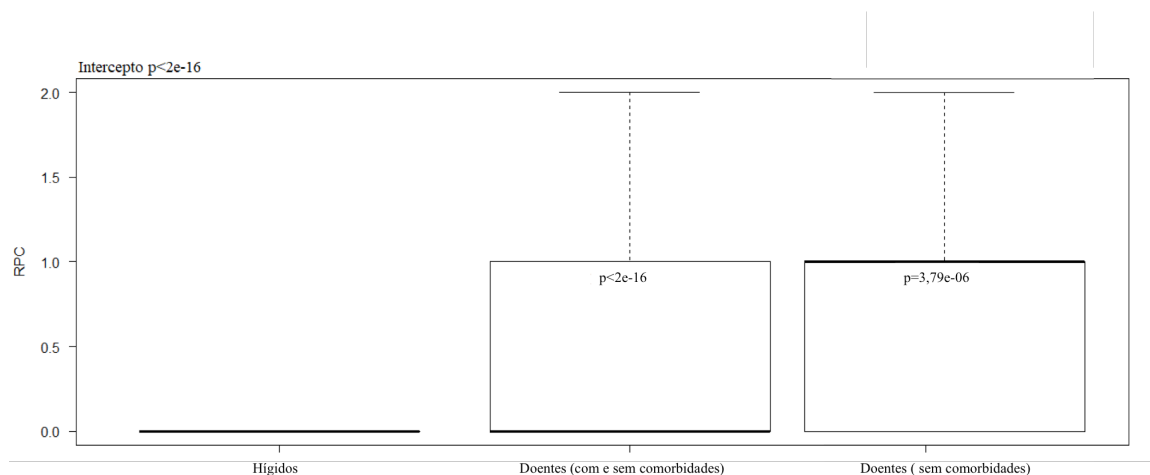


Figura 49. Relação proteína:creatinina urinária (RPC). Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem.

A incidência de gatos não proteinúricos ($RPC < 0,2$) entre os gatos doentes renais crônicos (com e sem comorbidades) ($n=168$) foi de 54% ($n=90$), de gatos com proteinúria limítrofe (RPC entre 0,2 e 0,4) foi de 31% ($n=52$) e de gatos proteinúricos ($RPC > 0,4$) foi de 15% ($n=26$) (figura 50). Os dados demonstram que mais da metade dos gatos doentes não tinham proteinúria, resultado semelhante a dados já publicados (Syme et al., 2006).

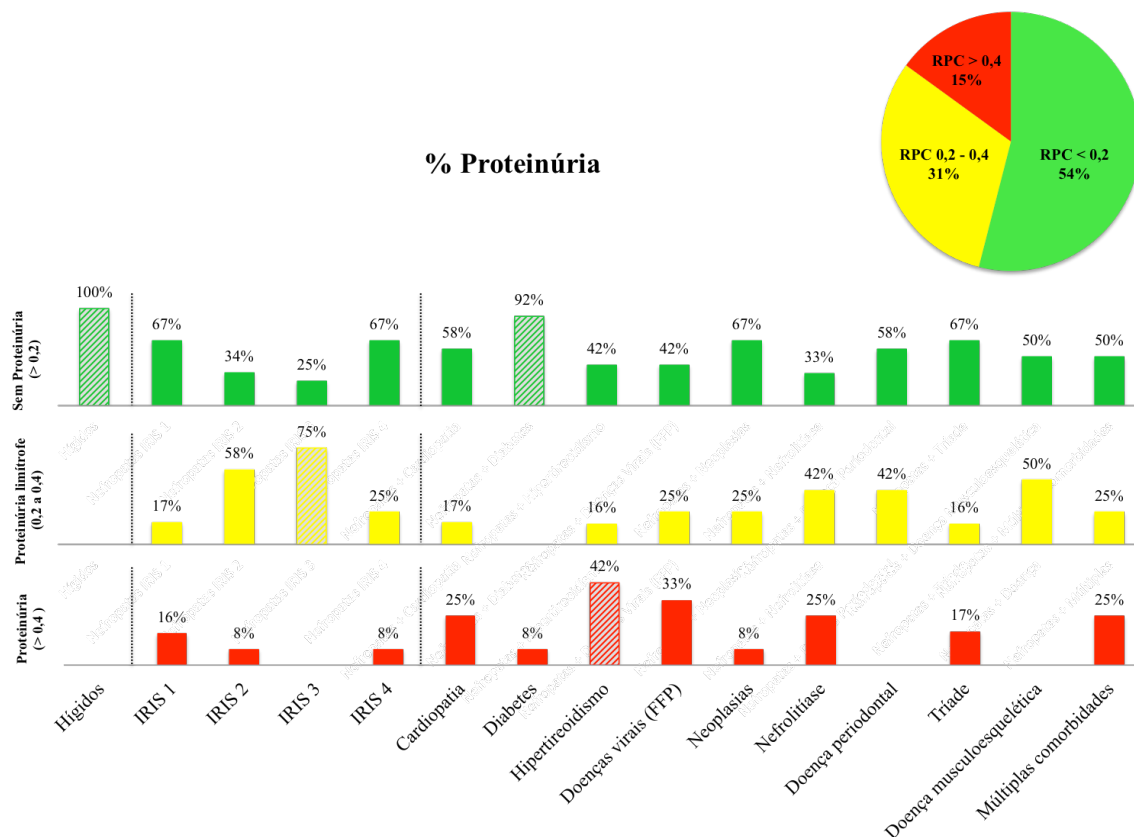


Figura 50. Distribuição percentual total e por grupo de gatos doentes com e sem proteinúria. RPC < 0,2 (sem proteinúria), RPC 0,2-0,4 (proteinúria limitrofe) e RPC > 0,4 (proteinúria).

Alguns estudos (Walker, 2004; Syme et al., 2006; Jepson et al., 2007; King et al., 2007) demonstraram menor sobrevivência dos gatos doentes renais crônicos de acordo com a magnitude da proteinúria.

Pode haver acúmulo de proteínas no tufo glomerular e estimulação da proliferação de células mesangiais, além de produção elevada de matriz mesangial (Jerums et al., 1997). Quantidades excessivas de proteína no filtrado glomerular podem ser tóxicas para as células epiteliais tubulares e podem conduzir a inflamação, fibrose intersticial e morte celular (Tang et al., 1999). Células tubulares proximais normalmente reabsorvem proteína do filtrado glomerular pela endocitose. A albumina e outras proteínas se acumulam nos lisossomos e são então degradadas em aminoácidos. Em condições proteinúricas, o processamento lisossômico excessivo pode resultar em inchaço e ruptura do lisossomo, causando dano enzimático ao citoplasma (Olbricht et al., 1986). Lesão tubular também pode ocorrer como consequência da obstrução tubular por cilindros proteicos (Bertani et al., 1986). A permeabilidade glomerular elevada para proteínas plasmáticas possibilita à célula tubular o contato com a transferrina, com o complemento e com lipoproteínas. A transferrina eleva a captação de ferro pelas células epiteliais. Uma vez dentro da célula, os íons ferro catalisam a formação de espécies reativas de oxigênio que podem causar lesão peroxidativa (Alfrey et al., 1989). As proteínas do complemento podem ser ativadas na borda em escova das células tubulares proximais, resultando na inserção do complexo de ataque à

membrana, seguido pelo dano do citoesqueleto e da citólise (Ong e Moorhead, 1994). Todos esses processos podem danificar irreversivelmente o túbulo proximal e o interstício, resultando na perda de néfrons. A perda de proteína urinária está associada à lesão renal progressiva, e pode, de fato, contribuir para a progressão intrínseca (Remuzzi e Bertani, 1998).

Foi observado, no presente estudo, que dos 35% (n=58) de óbitos ocorridos entre os gatos doentes (n=168), 17% (n=28) eram gatos não proteinúricos, 10% (n=16) eram proteinúricos limítrofes e 8% (n=14) eram proteinúricos, ou seja, 48% (n=28) de todos os doentes que vieram a óbito eram gatos não proteinúricos e 52% (n=30) eram proteinúricos limítrofes e evidentes. Esses resultados sugerem que a proteinúria possa ter influenciado negativamente a sobrevida dos doentes renais, com e sem comorbidades, conforme já observados nos estudos previamente citados.

Entre todos os doentes, o grupo que apresentou maior percentual (92%) de não proteinúria foi o grupo com Diabetes, o grupo IRIS 3 apresentou maior percentual (75%) de proteinúria limítrofe, enquanto que o grupo com Hipertireoidismo teve o maior percentual (42%) de gatos com proteinúria. A proteinúria é um achado comum nos gatos hipertireoideos e está relacionada com a hipertensão glomerular e com a hiper filtração que ocorrem no estado de hiper metabolismo (Syme, 2007), além de diferentes mudanças que ocorrem na fisiologia da proteína tubular (Syme, 2009).

O resultado de baixo percentual de proteinúria encontrado nos gatos DRC com Diabetes é semelhante ao encontrado por Senello et al. (2003), é importante observar que o ponto de corte utilizado por eles, para proteinúria, foi RPC acima de um. Diferentemente dos humanos (Zini et al., 2014), a diabetes em gatos parece não causar lesões glomerulares acentuadas.

Tabela 9. Relação específica entre RPC urinária e albumina sérica.

Relação	p
RPC urinária e albumina sérica	0,000762

Foi observada relação significativa e negativa entre RPC e Albumina sérica, ou seja, quanto maior a RPC, menor a Albumina sérica, demonstrando que apesar da maioria dos gatos apresentarem mais doenças tubulares, doenças glomerulares também estavam presentes.

5.4.12. Pressão arterial

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) (figuras 51 e 52) foi significativamente correlacionada entre pacientes hígidos e doentes renais com ($p=2,20e-16$) e sem ($p=3,42e-04$) comorbidades, correlacionando positivamente com todos os grupos de doença renal com comorbidades, especialmente os doentes com Cardiopatia ($p=2,00e-16$) e os doentes IRIS 3 ($p=0,00134$) e IRIS 4 ($p=1,60e-05$). O único grupo que não teve significância foi o grupo de doentes IRIS 1.

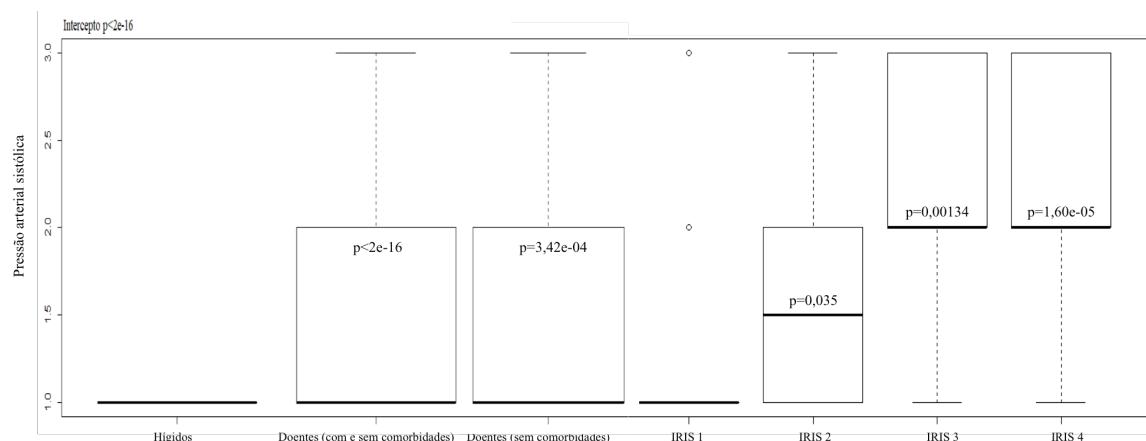


Figura 51. Pressão arterial. Hígidos, doentes (com e sem comorbidades) e doentes sem comorbidades. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão e apenas as classes com valor p significativo são destacadas na imagem.

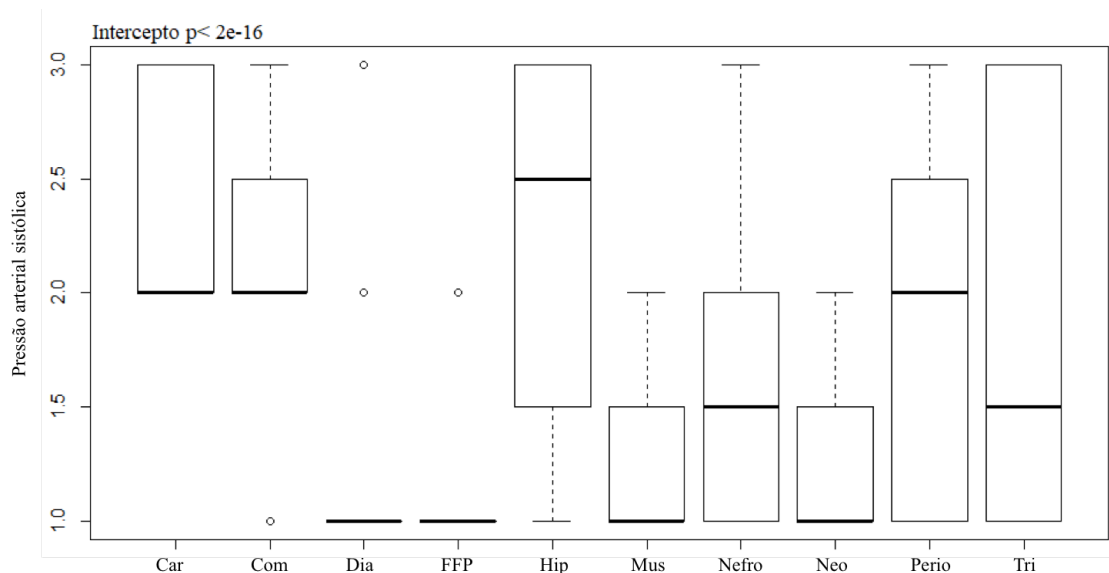


Figura 52. Pressão arterial. Grupos de doentes com comorbidades. Modelo GML, distribuição gaussiana com parâmetro de dispersão adequado ao modelo. A interseção da regressão são destacadas na imagem. Todos os grupos apresentaram significância. Legenda: Car - Cardiopatia; Dia - Diabetes; Hip - Hipertireoidismo; FFP - Doenças virais; Neo - Neoplasias; Nefro - Nefrolitíase; Perio - Doença periodontal; Tri - Triade; Mus - Doença musculoesquelética; Com - Múltiplas comorbidades.

Os grupos doentes com comorbidades, aqueles com Cardiopatia e com Hipertireoidismo, apresentaram o maior percentual de gatos hipertensos, bem como um percentual elevado de proteinúria. A DRC é a condição mais comum associada à hipertensão felina, seguida pelo hipertireoidismo (Sparkes et al., 2016). As cardiomiopatias felinas podem se desenvolver e/ou se agravar em função da hipertensão arterial sistêmica, entretanto, pouco se sabe sobre a prevalência e as consequências de anormalidades cardíacas em gatos acometidos por HAS e/ou hipertireoidismo. Nenhum estudo investigou o resultado desses pacientes com um foco particular no sistema cardiovascular (Spalla et al, 2016).

O percentual encontrado de gatos doentes renais (figura 53) normotensos foi de 48% (n=81) e 52% (n=87) de gatos hipertensos. Jepson et al. (2007) relatou 42 gatos hipertensos em 136 doentes renais, o que representou 31% de animais com HAS, dados semelhantes aos encontrados neste estudo.

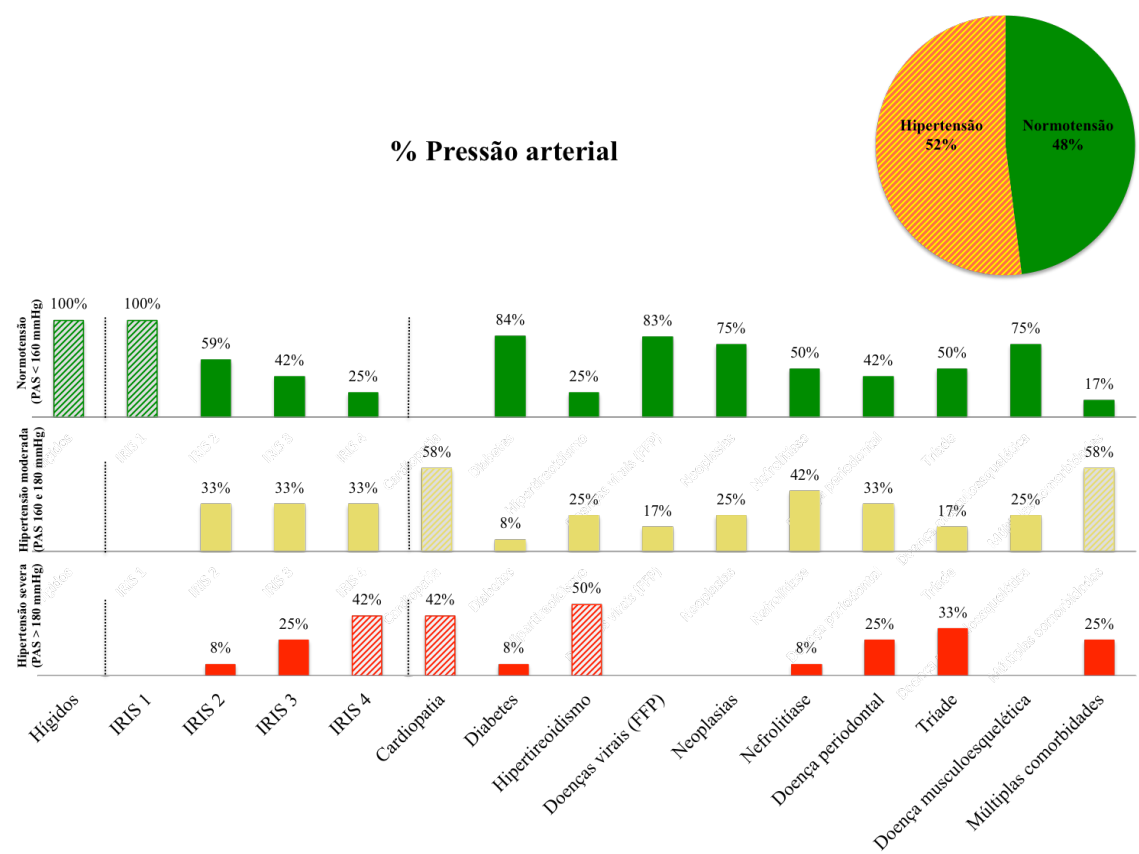


Figura 53. Pressão arterial. Gráficos com percentual de gatos, distribuídos em seus respectivos grupos, que apresentaram valores de Normotensão (PAS abaixo de 160 mmHg), Hipertensão moderada (PAS entre 160 a 180 mmHg) e Hipertensão severa (PAS acima de 180 mmHg).

Azotemia tem sido encontrada em até 74% dos gatos hipertensos, e inversamente entre 19% e 65% dos gatos com DRC têm se mostrado hipertensos (Kobayashi et al., 1990; Littman, 1994; Syme et al., 2002). Entretanto, segundo Kobayashi et al. (1990) e Bijsmans et al. (2015), a prevalência e a gravidade da hipertensão não parecem ser relacionados à gravidade da DRC. No presente estudo (tabela 10), foi observada forte correlação entre Pressão arterial e Creatinina ($p=9,479e-08$), Ureia ($p=1,203e-11$) e RPC urinária ($p=2,44e-06$). Com base nos resultados, é possível inferir que animais em estágios mais avançados da DRC podem ser mais hipertensos.

Tabela 10. Relação específica entre pressão arterial sistólica (PAS) e Creatinina, Ureia, e RPC.

Relação	p
PAS e creatinina	9,479e-08
PAS e ureia	1,203e-11
PAS e RPC	2,44e-06

Segundo Jepson et al. (2007), a proteinúria antes e após o tratamento da hipertensão está fortemente associada à sobrevida em gatos com hipertensão sistólica. O tratamento com besilato de anlodipino pode resultar em uma redução significativa na RPC. A associação entre hipertensão, proteinúria e progressão da doença renal foi estabelecida em pacientes humanos e em cães (Jacob et al., 2003; Jafar et al., 2003; Jacob et al., 2005; Klag et al., 2005). Tal ligação causal não foi comprovada na medicina felina, embora a pressão arterial sistólica tenha sido independentemente relacionada à gravidade da proteinúria em um grupo de gatos com função renal variável (Syme et al., 2006). No entanto, a PAS no momento do diagnóstico não foi um fator de risco independente para a sobrevivência em gatos com doença renal. A forte correlação entre pressão arterial e RPC urinária observada, demonstra ser provável que a proteinúria também possa ser observada em gatos que estejam com aumento de pressão intraglomerular ocasionada pelo aumento sistêmico da pressão arterial.

5.4.13. Sinais clínicos

No que se refere aos sinais clínicos apresentados pelos doentes renais cônicos, com e sem comorbidades, pode-se perceber, na tabela 11, o percentual de cada sinal clínico em cada grupo estudado. A maioria dos sinais clínicos apresentaram correlação alta e significativa em cada grupo.

Tabela 11. Distribuição percentual de sinais clínicos de cada grupo doente renal.

Sinais clínicos	IR 1	IR 2	IR 3	IR 4	Car	Dia	Hip	Vir	Neo	Nef	Per	Tri	Mus	Com
Perda de peso		42	42	67	83	75	75	75	55	55	42	92	50	100
Inapetência Anorexia		50	58	67	42	25	17	50	36	55	75	75	67	58
Ventroflexão cervical			33	42	42	33		17	27	18	17	42	33	50
Prostração			50	50	58	58	8	67	27	36	42	42	33	58
Vômito	8	8	17	75	42	42	25	33	45	64	33	58	42	58
Diarreia				8			17	42	18					8
Constipação			33	25	42	33	17			36	25	42	42	58
Encefalopatia urêmica				8	33					18	8			7
Estomatite urêmica				17	33			8		18				7
Dor				17	33			58		91	8	8	100	58
Náusea			17	58	50	42	33	50	18	55	33	50	42	33
Poliúria Polidipsia	25	25	42	67	58	58	67	17	27	73	42	58	58	67
Desidratação	17	33	33	67	58	67	42	58	55	55	33	58	58	75
Palidez de mucosas			25	100	33	17	8	42	27	27	25	33	25	25
Icterícia								8	9			17		

Legenda: IR 1 - IRIS 1; IR 2 - IRIS 2; IR 3 - IRIS 3; IR 4 - IRIS 4; Car - Cardiopatia; Dia - Diabetes; Hip - Hipertireoidismo; Vir - Doenças virais (FFP); Neo - Neoplasias; Nef - Nefrolitíase; Per - Doença periodontal; Tri - Tríade; Mus - Doença musculoesquelética; Com - Múltiplas comorbidades.

Os sinais clínicos podem ser inespecíficos e se manifestarem tardiamente ao longo da evolução da doença, momento em que ocorrem maiores danos ao tecido renal (Reynolds e Lefebvre, 2013).

Muitos gatos podem permanecer quase que assintomáticos até atingirem estágios mais avançados da DRC. A gravidade e frequência dos sinais clínicos nos estágios IRIS 2 e IRIS 3 é semelhante, entretanto, o estágio IRIS 4 está associado ao aumento da frequência e gravidade dos sinais (King et al., 2006).

Segundo os tutores, os sinais clínicos mais observados são letargia, anorexia, polidipsia e perda de peso, com prevalência maior que 75% (muito elevada); depressão, vômito, fraqueza e poliúria com prevalência de 40 a 75% (elevada); disfagia, desconforto oral, estomatite, halitose e constipação com prevalência de 10 a 39% (moderada); hematuria, disúria, diarreia e sinais neurológicos com prevalência menor que 10% (baixa) (Reynolds e Lefebvre, 2013).

O escore de condição corporal (ECC) apresentou diferença significativa entre hígidos e doentes renais com ($p=2,47e-13$) e sem ($7,30e-07$) comorbidades, sendo mais significativa nos doentes IRIS 4 ($p=0,00444$). Já em relação aos doentes renais com comorbidades, os doentes com Nefrolitíase apresentaram alguns pacientes com sobrepeso ($p=0,000928$), doentes com Doença musculoesquelética foram em geral, gatos com ECC normal, porém com dois indivíduos obesos ($p=0,006342$). Gatos muito magros foram observados apenas entre os doentes IRIS 4 ($p=0,00444$) e os doentes com Neoplasia. A perda de peso pode chegar a ser cerca de 11% do peso corporal inicial, em apenas 6 meses (Greene et al., 2014).

No grupo doente renal IRIS 1, 25% dos gatos demonstraram PU/PD, 17% Desidratação e 8% Constipação e Vômito. Os sinais de desidratação e constipação pertenciam aos mesmos gatos que tinham PU/PD e possivelmente eram consequências da PU/PD (Rubbin, 1997) e quanto aos vômitos, os mesmos eram esporádicos.

Poliúria e polidipsia representam as manifestações clínicas mais precoces e mais comuns da DRC (Polzin, 2011). Gatos com DRC têm maior probabilidade de já apresentar polidipsia e poliúria no ano anterior ao diagnóstico (Bartlett et al., 2010). A polidipsia, que é uma resposta compensatória à poliúria, é mais facilmente reconhecida pelos tutores. Em estágios avançados, a poliúria resulta em desidratação, pois a perda de líquido do corpo excede a ingestão de líquidos (Reynolds e Lefebvre, 2013). King et al. (2007), Boyd et al. (2008) e Chakrabarti (2012) citam que sinais clínicos decorrentes da DRC, em geral, se iniciam a partir do estágio IRIS 2, no entanto, é sabido que a perda de habilidade em concentrar a urina pode estar presente em animais no estágio IRIS 1, embora seja menos comum (Sparkes et al., 2016). A constipação, ao contrário da diarreia, que é incomum, é mais frequente em gatos com DRC do que em cães, sendo atribuída à desidratação, e ao uso de quelantes de fósforo (Reynolds e Lefebvre, 2013).

Segundo Reynolds e Lefebvre (2013), a prevalência de desidratação, bem como perda de peso e caquexia, em gatos doentes renais crônicos é considerada elevada, podendo variar de 40 a 75% segundo alguns estudos (DiBartola et al., 1987; Lulich e Osborne, 1992; Elliott e Barber, 1998; King et al., 2006; Mayer-Roenne et al., 2007).

No grupo IRIS 2, foram observados 50% de inapetência ou anorexia com consequente Perda de peso (42%), 33% de Desidratação, 25% de PU/PD e 8% de Vômito. King et al. (2007) relataram 40,4% de diminuição de apetite e 12% de vômito em gatos doentes renais IRIS 2.

Os sinais gastrointestinais são os indicadores mais proeminentes da uremia e provavelmente representam a principal razão para o tutor procurar um médico veterinário (Reynolds e Lefebvre, 2013). Hipergastrinemia, relatada em gatos com DRC (Golstein et al., 1998) pode induzir hiperacidez gástrica, gastrite urêmica, sangramento gastrointestinal, anorexia e vômitos.

No grupo doente renal IRIS 3, além dos sinais já relatados nos doentes IRIS 1 e IRIS 2, foram observados 58% de inapetência ou anorexia, 42% de perda de peso, 50% de Prostração, 17% de Náusea e 25% de Palidez de mucosas. King et al. (2007) relataram 36,9% de diminuição de apetite, 12% de vômito, 3,1% de encefalopatia urêmica e 6% de diarreia em gatos doentes renais IRIS 3.

No grupo doente renal IRIS 4, vários sinais clínicos estavam presentes e em maiores proporções, 100% de Palidez de mucosas, 75% de Vômito, 67% Poliúria e Polidipsia, 67% de Desidratação ($p=0,0197$), 67% de Inapetência e Anorexia, 67% de Perda de peso, 58% de Náusea, 50% de Prostração, 42% de Ventroflexão cervical, 33% de Desidratação, 33% de Constipação, 17% de Dor, 17% de Estomatite urêmica, 17% de Encefalopatia urêmica e 8% de Diarreia. Além de apresentarem vários sinais clínicos, a grande maioria dos gatos desse grupo tinha todos os sinais. King et al. (2007) relataram 68,8% de diminuição de apetite, 6% de vômito, 6,3% de encefalopatia urêmica em gatos doentes renais IRIS 4.

Além das gastrointestinais, outras complicações clínicas urêmicas como letargia, fraqueza, depressão, tremor, mioclonia, convulsões, miopatias, pericardite urêmica, pneumonite urêmica, hipotermia, anemia e osteodistrofia renal são relatadas. Esses distúrbios são multifatoriais e sua patogênese ainda não foi completamente investigada em gatos (Reynolds e Lefebvre, 2013).

De acordo com Reynolds e Lefebvre (2013), a prevalência de estomatite, pelage ruim, sopro cardíaco, taquicardia, hipotermia e palidez de mucosas, é considerada moderada, variando de 10 a 39% segundo alguns estudos (DiBartola et al., 1987; Lulich e Osborne, 1992; Elliott e Barber, 1998; King et al., 2006; Mayer-Roenne et al., 2007). Enquanto que, segundo os mesmos autores, a prevalência de hipertermia e lesões de retina, é considerada baixa, com menos de 10% de ocorrência.

Perda de peso foi bastante prevalente em todos os grupos de doentes renais com comorbidades. Inapetência e Anorexia foram mais prevalentes nos doentes renais com Tríade e doentes renais com Doença Periodontal. Ventroflexão cervical, Desidratação e Constipação se destacaram nos doentes renais com Múltiplas comorbidades. Prostração e Diarreia foram mais observados nos doentes renais com Doenças virais (FFP). Encefalopatia e Estomatite urêmica apresentaram maior ocorrência nos doentes renais com Cardiopatias. Dor, baseado na escala de Brondini et al. (2012), ocorreu em todos doentes renais com Doença musculoesquelética e em quase todos doentes renais com Nefrolitíase. E por fim, Icterícia ocorreu em apenas 2 doentes renais com Tríade.

Uma estratégia de análise global dos sinais clínicos foi adotada, com o objetivo de testar a hipótese de que animais que apresentam comorbidades apresentam, também, um maior número de sinais clínicos. Foi feito o somatório de sinais clínicos e o vetor gerado foi analisado usando GLM, distribuição gaussiana. Doentes renais IRIS 4 ($p=3,75e-06$), doentes renais com Múltiplas comorbidades ($p=3,75e-06$), doentes renais com Nefrolitíase ($p=1,15e-05$), doentes renais com Tríade ($p=7,34e-05$) e doentes renais com Doença musculoesquelética ($p=0,000155$) apresentaram a maior correlação com número de sinais clínicos (figura 54).

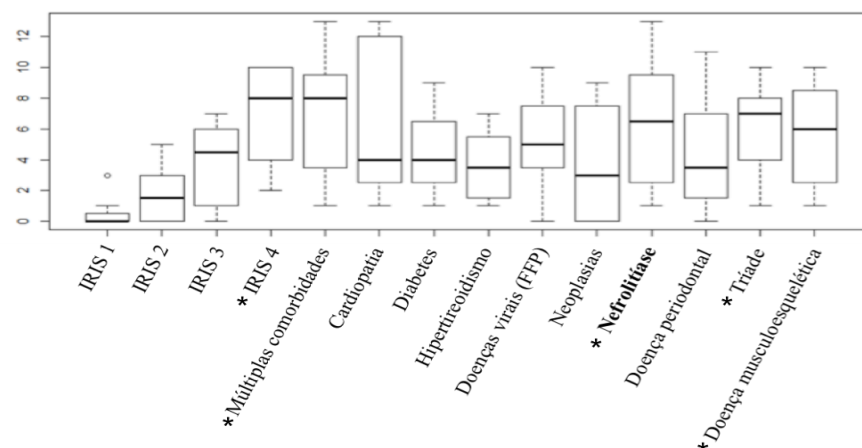


Figura 54. Somatório de sinais clínicos em relação as classes. Números em asterisco indicam as classes com maior significância. Nefrolitíase foi a principal delas.

Algumas observações clínicas foram analisadas univariadamente por meio de GLM, distribuição gaussiana com devida crítica ao modelo para confirmar a distribuição dos dados (tabela 12).

Tabela 12. Relações específicas entre sinais clínicos e variáveis preditoras.

	Dor	Ventroflexão	Náusea	Vômito	Prostração	Desidratação	Palidez de mucosas
Leucócitos Totais	p=0,006468						
Potássio		p=0,006033					
Volume Globular		p=0,010224					p=0,0002448
Ureia			p=1,333e-08	p=4,962e-09	p=2,994e-07		
Densidade						p=4,64e-05	
Hemácias							p=2,2e-16
Hemoglobina							p=1,75e-06

Potássio e Volume Globular correlacionaram com Ventroflexão cervical e/ou Postura plantígrada (figura 55). Palidez de mucosas correlacionou com Hemácias, Hemoglobina e Volume Globular e a Ureia foi relacionada à náusea, vômito e prostração. É possível afirmar que diversas variáveis, são, de fato, correlacionadas a determinados sinais clínicos.



Figura 55. Sinais clínicos e laboratorial de hipocalcemia na DRC. Paciente com postura plantígrada (centro) e ventroflexão cervical de cabeça e pescoço (à direita).

5.4.14. Achados ultrassonográficos e ecodopplercardiográficos

Em relação aos achados de ultrassom abdominal, a matriz de ocorrências foi analisada no modelo univariado (tabela 13) utilizando GLM, distribuição binomial. Foi realizado um levantamento percentual dos achados ultrassonográficos mais prevalentes para cada grupo.

Tabela 13. Distribuição percentual de sinais ultrassonográficos de cada grupo doente renal.

Sinais US	IR 1	IR 2	IR 3	IR 4	Car	Dia	Hip	Vir	Neo	Nef	Per	Tri	Mus	Com
Perda distinção córtico-medular	7	83	75	75	100	67	83	58	100	100	83	67	92	83
Hiperecogenicidade cortical	8	25	8	8	100	50	8	67	67	75	50	75	50	58
Superfície Irregular		25	17	42	25	33	50	33	25	17	33	33	42	50
Calcinose	8		25	17	25	25	8	8	25	42	33		33	8
Infarto renal	8	25	25	25	8	17	17	8				17	25	17
Litíase					42	8	8		8	67	8	17	17	25
Cistos	8		8		17	8				8	8	8	8	8
Espessamento Cortical		8		8	33	17		8	8	8	8	25		
Pielectasia unilateral			8		25	8				58	17	8	8	17
Hipotrofia/plasia Unilateral	8	17			33				8	50	17	17		8
Renomegalia Unilateral	8					17		17	8	8			8	8
Renomegalia Unilateral	8					17		17	8	8			8	8
Renomegalia Bilateral						8		17	8				8	8
Sinal medular	17	8	8					17						8
Adelgaçamento cortical				8	8				8		8			
Adelgaçamento medular			8											
Alteração relação córtico-medular		8	8	17										
Massas					8			8	8					
Hiperecogenicidade medular	8	8								17				
Pielectasia bilateral	8									17				8
Hipotrofia/plasia Bilateral					8							17		
Pielonefrite										25				
Hidronefrose Uni/Bilateral										17				
Esteatite peri-renal										8				

Legenda: IR 1 = IRIS 1, IR 2 = IRIS 2, IR 3 = IRIS 3, IR 4 = IRIS 4, Car = Cardiopatia, Dia = Diabetes, Hip = Hipertireoidismo, Vir = Doenças virais (FFP), Neo = Neoplasias, Nef = Nefrolitíase, Per = Doença periodontal, Tri = Triade, Mus = Doença musculoesquelética, Com = Múltiplas comorbidades.

A DRC pode causar várias alterações ultrassonográficas, como por exemplo, irregularidade na superfície renal, alteração de tamanho, aumento de ecogenicidade medular e/ou cortical, nefrocalcinose, perda da distinção córtico-medular, etc. (Debruyn, 2012). A Perda da distinção córtico-medular, assim como a Hiperecogenicidade cortical, foram os únicos achados de imagem presentes em todos os grupos de doentes renais, com e sem comorbidades.

A Hiperecogenicidade de cortical renal, presente em vários grupos do estudo, não necessariamente é um achado de doença renal, embora seja possível observar um aumento maior de ecogenicidade, quando comparado a exames anteriores, em situações de injúria renal. É também comumente encontrada em animais hígidos e com DRC, ao exame ultrassonográfico, uma vez que o acúmulo de gordura no citoplasma do epitélio tubular cortical pode ocasionar um aumento de ecogenicidade (Drost et al., 2000). Esse acúmulo de gordura intracitoplasmática não está relacionado ao peso corporal e sim, à idade e hormônios (Drost et al., 2000).

O Sinal da medular, uma linha hiperecoica na junção córtico-medular, ocorre devido ao depósito de cálcio no lúmen dos túbulos renais proximais. Pode ser apenas um achado ou estar relacionado à nefrite túbulo intersticial, mineralização secundária à hipercalcemia, necrose tubular aguda e vasculite piogranulomatosa ocasionada pelo vírus da PIF (Debruyn, 2012). O único grupo que se correlacionou com esse achado foi o de doentes com Doenças virais (FFP) ($p=0,00124$), em que 25% do grupo tinha peritonite infecciosa felina.

A Renomegalia, tamanho acima de 4,3 cm (Debruyn, 2012) se correlacionou com o grupo de doentes renais com Doenças virais (FFP) ($p=0,00556$).

Alteração na relação córtico-medular ($p=0,000124$) e Cistos ($p=0,0171$) foram relacionados aos doentes renais sem comorbidades. Infarto renal, embora a literatura (Debruyn, 2012) cite ser mais comumente visto em cães do que em gatos e poder ser um achado incidental em animais idosos, no presente estudo, foi observado em quase todos os grupos de doença renal, com e sem comorbidades.

Hidronefrose unilateral ($p=1,24e-03$), Pielonefrite ($p=3,98e-05$) e Esteatite peri-renal ($p=2,74e-02$) foram associadas aos doentes renais com Nefrolitíase. A obstrução ureteral felina tem como principal causa os cálculos renais (Palm e Westropp, 2011). A presença de cálculo no rim e/ou no ureter (quando migra), pode promover um transtorno anatômico renal muito importante. Como já era esperado, foi observada uma maior quantidade de achados de ultrassom nos doentes renais com Nefrolitíase.

Foi realizada análise de regressão entre achados de ecodopplercardiograma especificamente dos doentes renais com Cardiopatia (tabela 14) e observou-se que o Espessamento de septo interventricular foi significativamente correlacionado ao Cálcio sérico, Regurgitação tricúspide à Pressão arterial e à Creatinina sérica, e, Regurgitação mitral, Velocidade de enchimento e esvaziamento reduzido e Insuficiência tricúspide significativamente correlacionados à Creatinina sérica.

Tabela 14. Achados de ecodopplercardiograma em pacientes doentes renais com Cardiopatia com ocorrência significativa com variáveis preditoras.

Achados de ecodopplercardiograma	Cálcio	PAS	Creatinina
Espessamento de septo interventricular	p=0,04828		
Regurgitação tricúspide		p=0,01434	p=0,03387
Regurgitação mitral			p=0,07286
Velocidade de enchimento e esvaziamento reduzido			p=0,06666
Insuficiência tricúspide			p=0,0004945

Avaliando a ocorrência de achados ecodopplercardiográficos (tabela 15), foi possível notar que o Espessamento de septo interventricular ocorreu em 92% dos pacientes doentes renais com Cardiopatia seguidos pelos achados de Remodelamento concêntrico ventricular esquerdo, Estado hiperdinâmico do ventrículo esquerdo, Diâmetro reduzido de ventrículo, Obstrução dinâmica da via de saída e Regurgitação mitral, com ocorrência acima de 50%.

Tabela 15. Proporção de achados de ecodopplercardiograma em pacientes doentes renais crônicos com Cardiopatia.

	Proporção
Espessamento de septo interventricular	92%
Remodelamento concêntrico ventricular esquerdo	67%
Estado hiperdinâmico ventrículo esquerdo	67%
Diâmetro reduzido de ventrículo	58%
Obstrução dinâmica da via de saída	58%
Regurgitação mitral	58%
Velocidade de enchimento e esvaziamento reduzido	50%
Insuficiência mitral	50%
Fração de encurtamento aumentada	50%
Dilatação de átrio	42%
Função diastólica com padrão restritivo	42%
insuficiência tricúspide	33%
Regurgitação tricúspide	25%
Estase sanguínea	25%
Efusão pleural	17%

Os principais achados ecodopplercardiográficos do presente estudo são principalmente encontrados na cardiomiopatia hipertrófica felina.

A desregulação mineral na DRC pode influenciar o risco de calcificação cardíaca e vascular (Mafra, 2003). Os pacientes com elevado produto Ca x P, como foi o caso do grupo de doentes renais com Cardiopatia (Ca x P = 64), tendem a apresentar calcificação metastática, podendo ocorrer na artéria aorta, com consequente diminuição da sua elasticidade, resultando em hipertensão arterial sistêmica. Esta hipertensão irá induzir uma hipertrofia ventricular esquerda concêntrica, aumentando o risco de doença cardiovascular (Spalla et al., 2016).

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) consiste no espessamento do miocárdio, podendo atingir o septo interventricular, a parede livre do ventrículo esquerdo, além dos músculos papilares (Spalla et al., 2016). A CMH pode também ocorrer e/ou se agravar pela alteração no transporte de cálcio no miocárdio, a sensibilidade miocárdica aumentada às catecolaminas e a produção aumentada de fatores tróficos do miocárdio (Christiansen et al., 2015).

A hipertrofia concêntrica leva à baixa complacência ventricular, ou seja, diminuição da capacidade de distensão e ao desenvolvimento de alterações no relaxamento do miocárdio (Rishniw, 2011). Consequentemente, maior pressão diastólica se faz necessária em função da alteração no padrão de enchimento ventricular esquerdo, devido à maior rigidez e menor distensibilidade ventricular.

O relaxamento miocárdico pode se tornar mais prolongado e incompleto, principalmente se houver isquemia miocárdica e o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva esquerda pode ter início com a progressão da disfunção diastólica (Rishniw, 2011). Atualmente acredita-se que a disfunção diastólica seja a principal alteração deletéria na CMH (Spalla et al., 2016).

Pressões de enchimento do ventrículo esquerdo progressivamente maiores levam ao aumento nas pressões venosa pulmonar e do átrio esquerdo, podendo resultar em dilatação progressiva atrial esquerda, bem como congestão e edema pulmonar (Rishniw, 2011).

As deformidades estruturais do ventrículo esquerdo e/ou dos músculos papilares ou o movimento sistólico anormal valvular mitral levam ao seu fechamento anormal com consequente regurgitação mitral e maior volume e pressão atrial esquerda (Spalla et al., 2016).

5.5. Análise multivariada

O modelo mínimo adotado para a análise das variáveis contínuas foi classe (ou grupo) em função de Relação A/G, T4 Total, Glicose, Frutosamina, Ureia, Cálcio, Hemácias, Lipase imunorreativa, Fosfatase alcalina, Leucócitos Totais, Proteína urinária e Densidade urinária (figura 56).

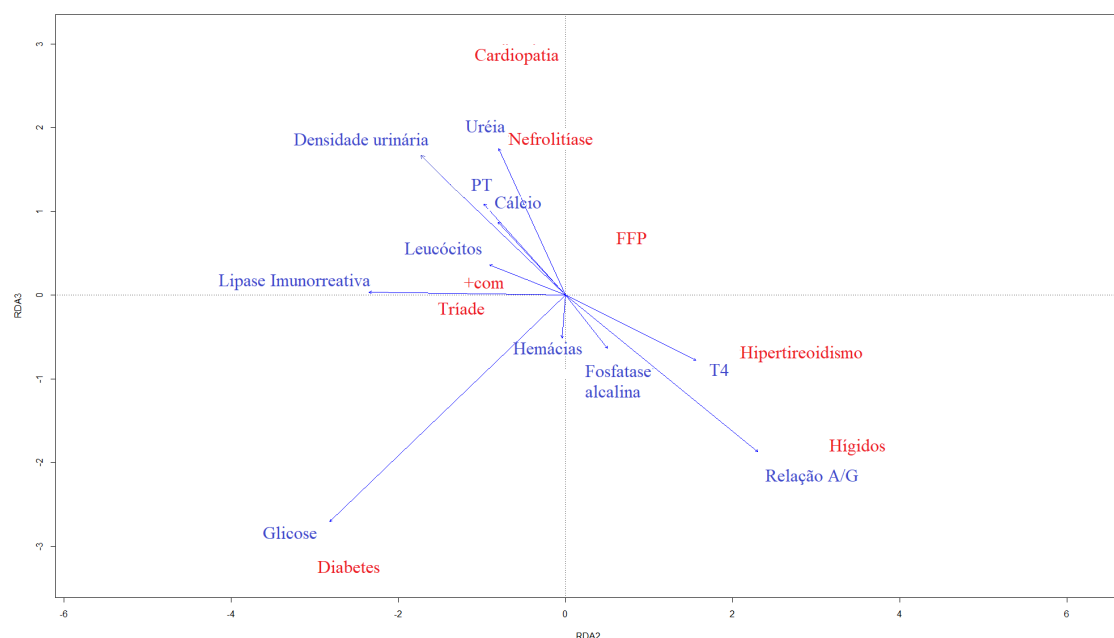


Figura 56. Análise de Redundância entre ocorrência das comorbidades e as variáveis do modelo mínimo selecionado. Primeiro eixo (horizontal) 28,3% de explicação, segundo eixo (vertical) 24,5% de explicação, terceiro eixo (profundidade) 23%, totalizando 71% de explicação nos três primeiros eixos. Análise de variância (ANOVA) dos escores significativos ($p=0,001$). FFP = grupo doentes renais com doenças virais, Mus = grupo doentes renais com doença musculoesquelética, + com = grupo doentes renais com múltiplas comorbidades, PT = proteína total.

É possível perceber, na figura 56, alta correlação entre Relação A/G e animais hígidos, destacando-os dos demais. A média sérica da Albumina e da Globulina ficou dentro do intervalo normal de referência, consequentemente, a média sérica da Relação A/G do grupo de hígidos ficou significativamente maior que a do grupo de Doentes.

A Glicose foi altamente correlacionada aos doentes renais com Diabetes, como já era esperado, enquanto que o T4 Total e a Fosfatase Alcalina (ALP), aos doentes renais com Hipertireoidismo. Foster e Thoday (2000), já haviam observado, em gatos com hipertireoidismo, uma correlação positiva significativa entre o aumento da concentração sérica de T4 Total e ALP.

As Hemácias foram inversamente relacionadas aos doentes renais com Doenças virais (FFP), o que não foi nenhuma surpresa uma vez que, especialmente, os retrovírus, podem induzir vários tipos de anemia nos gatos.

Os doentes renais com Cardiopatia e os doentes com Nefrolitíase apresentaram correlações bastante semelhantes, principalmente em relação ao Cálcio, Ureia e RPC.

Os doentes renais com Tríade e os doentes com Múltiplas comorbidades apresentaram muitas relações significativas, o que os posicionou próximos ao centro do gráfico, porém, destacou-se a correlação dos doentes renais com Tríade com os Leucócitos Totais (não observada na análise univariada, no entanto, com escores significativos na análise multivariada) e Lipase Imunorreativa.

Alguns dos sinais clínicos observados ocorreram de forma esparsa e não puderam ser incluídos no modelo final. Os sinais clínicos selecionados foram Pressão arterial, Perda de peso, Diarreia, Dor, Poliúria/Polidipsia e Palidez de mucosas (figura 57).

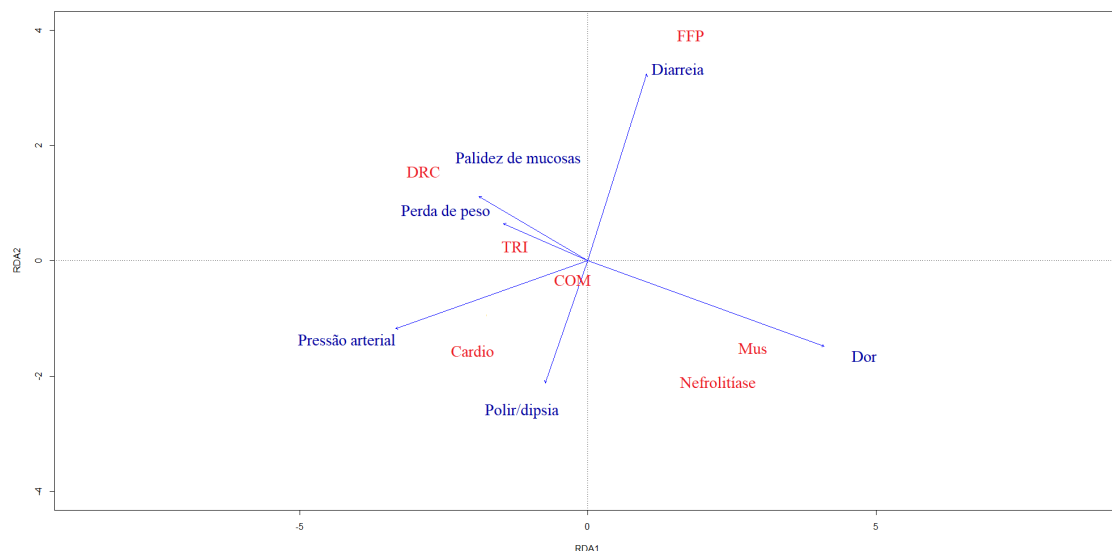


Figura 57. Análise de redundância entre ocorrência das comorbidades e ocorrência dos sinais clínicos. O primeiro eixo (horizontal) apresentou 60% de explicação, o segundo eixo (vertical) 13% de explicação e a análise de variância dos escores (ANOVA) foi significativa ($p=0,001$). FFP = grupo doentes renais com doenças virais, Mus = grupo doentes renais com doença musculoesquelética, COM = grupo doentes renais com múltiplas comorbidades, Cardio = grupo doentes renais com cardiopatia, TRI = grupo doentes renais com tríade felina, DRC = grupos de doentes renais (IRIS 1 a 4) sem comorbidades.

Os doentes renais IRIS 1 a 4 (sem comorbidades) apresentaram correlação com Palidez de mucosas e Perda de peso. Os doentes renais com Tríade também se correlacionaram à Perda de peso.

Observou-se forte correlação entre Diarreia e os doentes renais com Doenças virais (FFP) (figura 57). Embora não seja tão comum a diarreia em gatos com DRC (Reynolds e Lefebvre, 2013), foi possível observar uma maior prevalência em gatos doentes renais com Doenças virais. A diarreia crônica, é bastante comum em gatos acometidos pelos retrovírus e pelo coronavírus por provocarem degeneração celular das criptas das vilosidades intestinais (Chandler et al., 2006).

Os doentes renais com Múltiplas comorbidades e doentes renais com Nefrolitíase foram correlacionados à Poliúria/Polidipsia, bem como os doentes renais com Cardiopatia, que também se correlacionaram à Pressão arterial.

Os doentes renais com Doença Musculoesquelética e os doentes com Nefrolitíase foram fortemente correlacionadas à dor (figura 57).

Como ocorreu com a tabela de sinais clínicos, a ocorrência de achados de ultrassom também foi bastante esparsa e determinados achados foram selecionados: Renomegalia uni-bilateral, Espessamento cortical, Perda da distinção córtico-medular, Alteração da relação córtico-medular, Hidronefrose uni-bilateral, Calcínose, Sinal medular, Pielonefrite e Esteatite peri-renal (figura 58).

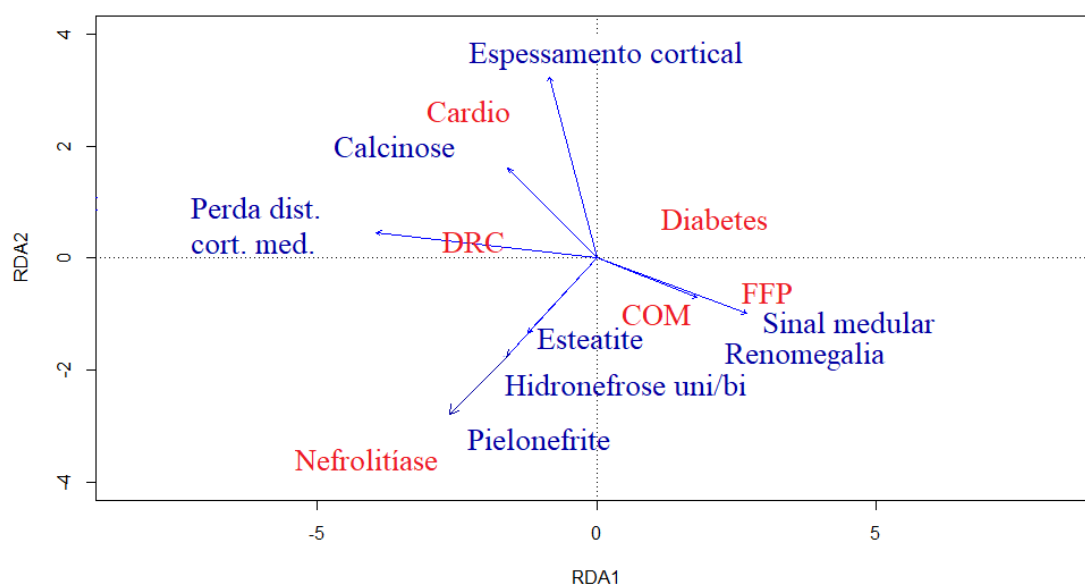


Figura 58. Análise de redundância entre ocorrência dos achados de ultrassom e as comorbidades associadas à doença renal. O primeiro eixo (horizontal) apresentou 74% de explicação, o segundo eixo (vertical) 15% de explicação e a análise de variância dos escores (ANOVA) foi significativa ($p=0,001$). FFP = grupo doentes renais com doenças virais, COM = grupo doentes renais com múltiplas comorbidades, Cardio = grupo doentes renais com cardiopatia, DRC = grupos de doentes renais (IRIS 1 a 4) sem comorbidades.

Observou-se forte correlação entre os doentes renais com Nefrolitíase e achados de Pielonefrite, Hidronefrose e Esteatite peri-renal (figura 58). Destacou-se Espessamento cortical e Calcínose

nos doentes com Cardiopatia e Alteração na distinção córtico-medular nos doentes IRIS 1 a 4 (sem comorbidades).

As variáveis seleccionadas para a análise multivariada entre os doentes renais IRIS 1 a 4 (sem comorbidades) e as variáveis predictoras foram: Albumina, Globulina, Ureia, Creatinina, Fósforo, Amilase, Volume Globular, Densidade urinária, Proteína urinária, RPC e Urocultura (figura 59).

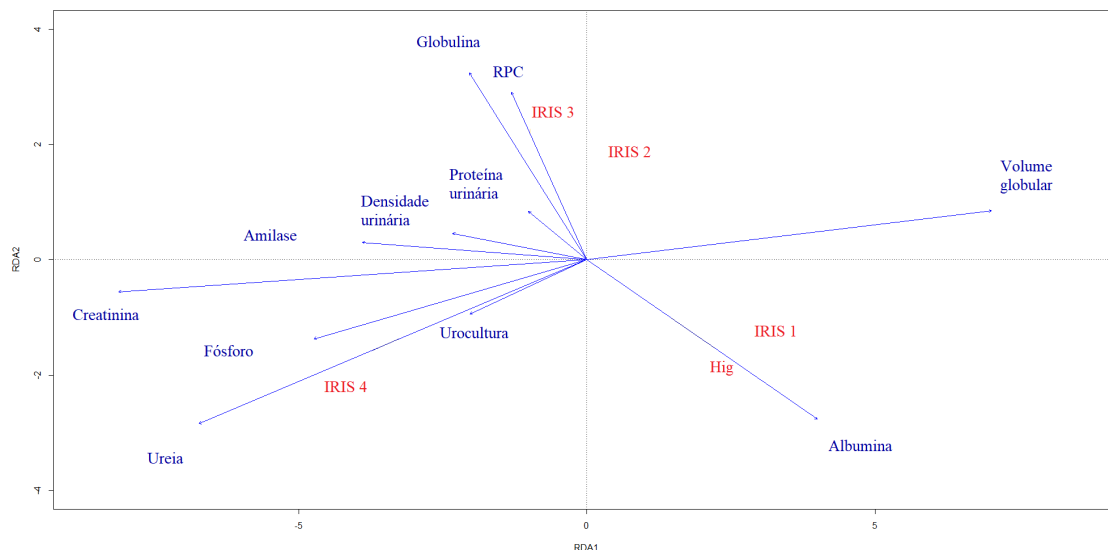


Figura 59. Análise de redundância entre estadiamento IRIS e variáveis predictoras. O primeiro eixo (horizontal) apresentou 41,8% de explicação, o segundo eixo (vertical) 31,9% de explicação, totalizando 72% de explicação nos dois primeiros eixos e a análise de variância dos escores (ANOVA) foi significativa ($p=0,001$). Hig = grupo de gatos hígidos, RPC = relação proteína:creatinina urinária.

Observou-se a forte separação entre hígidos e doentes renais IRIS 1 e IRIS 4 no primeiro eixo (horizontal) sendo que o grupo IRIS 4 foi mais fortemente correlacionado à Ureia, Creatinina e Fósforo, enquanto os grupos IRIS 2 e 3 destacaram-se positivamente, no segundo eixo (vertical), apresentando forte correlação com Globulina e RPC. Como esperado, IRIS 1 correlacionou-se mais a pacientes hígidos que correlacionaram com Albumina (figura 59).

5.6. Particionamento recursivo

Uma árvore de decisão consiste de uma hierarquia de nós internos e externos que são conectados por ramos. O nó interno, também conhecido como nó decisório ou nó intermediário, é a unidade de tomada de decisão que avalia através de teste lógico qual será o próximo nó descendente ou filho. Em contraste, um nó externo (não tem nó descendente), também conhecido como folha ou nó terminal, está associado a um rótulo ou a um valor (Breiman et al., 1984).

Para a escolha do modelo de particionamento recursivo, foi adotado a estratégia de aprendizagem de máquina, na qual, usando um sub conjunto aleatório de 80% dos dados, foi feita a comparação entre o modelo total e esse subconjunto, para cada método de particionamento. O modelo “*Random Forest*” apresentou a maior acurácia e foi adotado para a apresentação do modelo mínimo final.

A árvore de classificação gerada por particionamento recursivo foi capaz de distinguir diversas das comorbidades de forma precisa (figura 60).

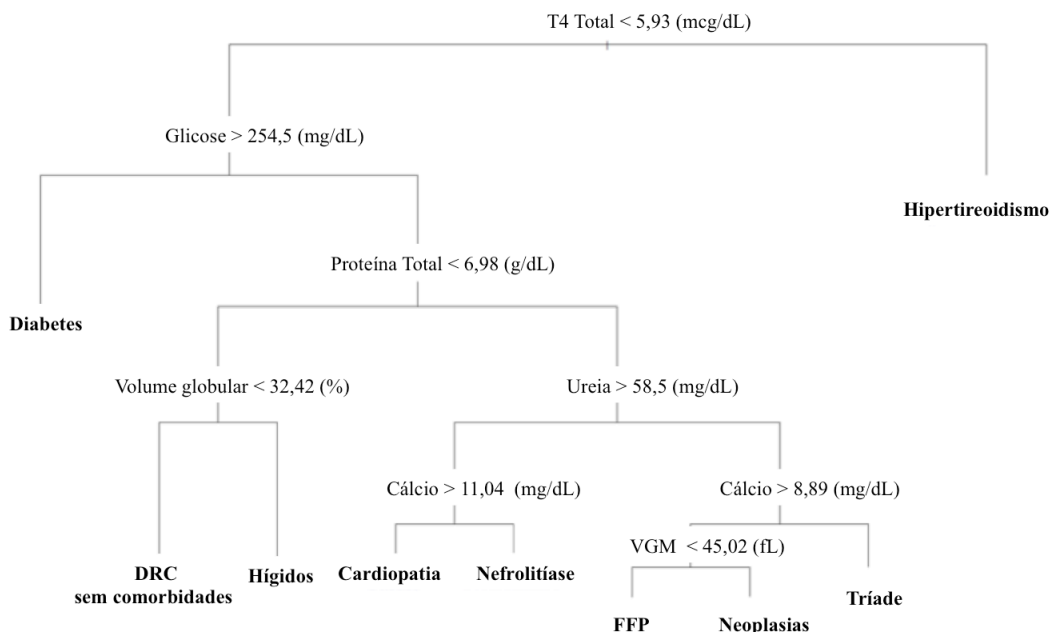


Figura 60. Árvore de classificação gerada pelo modelo “random forest”. Acurácia 0,37 5 ($p \leq 0.001$).

A árvore deve ser lida sempre para a esquerda. O T4 Total gerou o primeiro nó terminal relacionado ao Hipertireoidismo. Os gatos, cujo T4 Total foi abaixo de 5,93 (mcg/dL) foram distribuídos nos demais ramos.

Glicose acima de 254,5 (mg/dL) gerou o segundo nó terminal relacionado à Diabetes. Em seguida, Proteína Total abaixo de 6,985 (g/dL) destacou pacientes hígidos e doentes renais sem comorbidades dos pacientes com comorbidades. Neste ramo, Volume globular abaixo de 32,42 (%) separou doentes de hígidos.

À direita, Ureia gerou dois ramos, ambos determinados pela variável Cálcio. Pacientes com Ureia acima de 58 (mg/dL) e Cálcio acima de 11,04 (mg/dL) foram relacionados à Cardiopatia, enquanto pacientes com Ureia abaixo de 58,5 (mg/dL) e Cálcio menor que 8,89 (mg/dL) foram relacionados a Triade. Nefrolitíase mostrou-se no mesmo ramo que Cardiopatia, como observado pela análise multivariada (figura 56). Doenças virais e Neoplasias foram diferenciadas pela variável VGM ($> 54,02$ fL).

É importante ressaltar que as relações determinadas por este modelo são relações de classificação, não de regressão e que devem ser utilizadas em pacientes doentes renais crônicos portadores de comorbidades. É bastante improvável, por exemplo, que um gato adulto jovem, com menos de sete anos de idade, portador de DRC tenha hipertireoidismo, desse modo, não faz sentido dosar o T4 total. O bom senso deve prevalecer no momento da escolha dos analitos a serem mensurados.

A seguir é apresentado também o diagrama de uma árvore condicional de inferência (figura 61), a qual realiza um particionamento recursivo, porém condicionado às classes determinadas. O modelo começa testando o modelo nulo de independência entre as variáveis e as classes de

respostas (comorbidades). Se o modelo for aceito, o algoritmo seleciona as variáveis com maior importância explicativa às classes de resposta. Essa relação é avaliada de acordo com o valor p entre o modelo nulo e a variável em questão e, então, decide se a variável e a resposta permanecem no modelo. Esse processo é feito de forma recursiva (Hothorn et al., 2006; Hothorn e Zeileis, 2015).

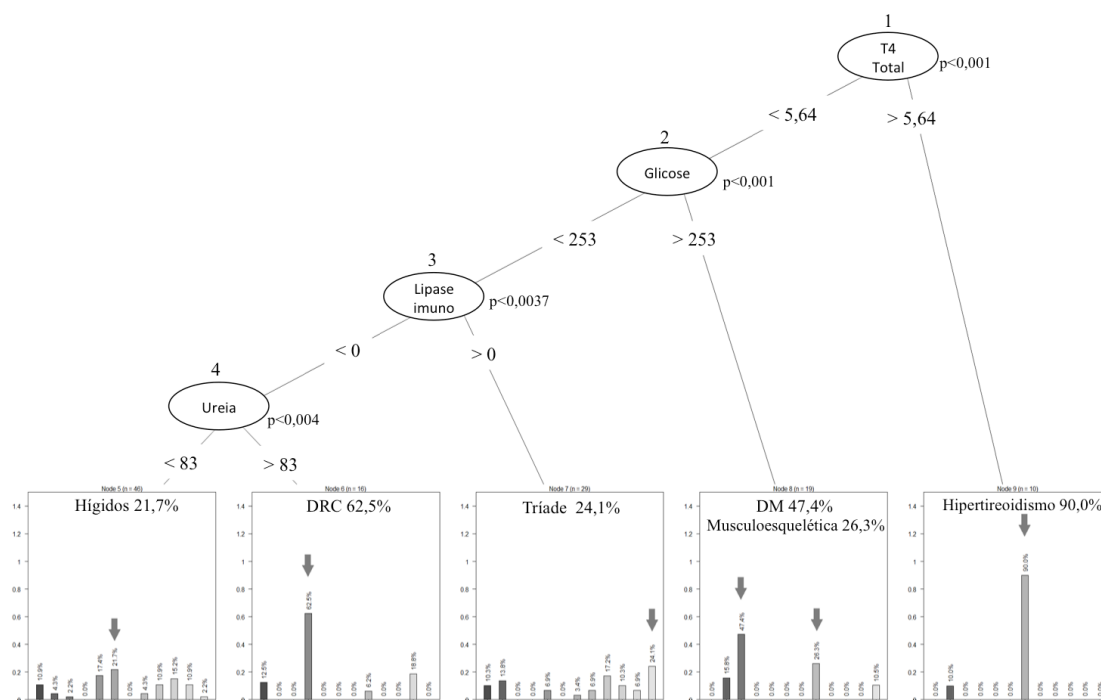


Figura 61. Diagrama da árvore condicional de inferência. Na base, é ressaltada apenas os grupos mais explicativos. A ordem dos grupos na base é: Cardiopatia - Múltiplas comorbidades - Diabetes - DRC (IRIS 1 a 4) - Doenças virais (FFP) - Hígidos - Hipertireoidismo - Doença musculoesquelética - Nefrolitíase - Neoplasia - Doença periodontal - Triade.

Observou-se que, de fato, T4 Total é a principal variável que separa todo o conjunto de dados ($p<0,001$). Pacientes com T4 Total acima de 5,64 (mcg/L) têm um valor de predição de 90%, ou seja, 90% de chance de terem Hipertireoidismo. A Glicose foi então a segunda mais importante ($p<0,001$), destacando pacientes com Diabetes (47,4%) e com Doença musculoesquelética (26,3%) (figura 61).

Lipase Imunorreativa ($p=0,037$) destacou principalmente pacientes com Triade (24,1%). Por fim, Ureia ($p=0,004$) abaixo de 83 (mg/dL) foi relacionada aos pacientes hígidos (21,7%) e acima de 83 (mg/dL) foi relacionada aos pacientes doentes renais IRIS 1 a 4 (sem comorbidades associadas) (62,5%) (figura 61).

5.7. Análise de sobrevivência

A análise de sobrevivência foi realizada utilizando a função `survreg`, pacote “survival”, a qual se baseia em um modelo de regressão probabilístico e possibilita a construção de curvas de sobrevivência baseadas na tabulação do número de eventos (óbitos) em cada tempo. Foi utilizado

o modelo máximo, com 14 grupos, sendo 4 grupos de doentes renais IRIS 1 a 4, sem comorbidades, e 10 grupos de doentes renais com comorbidades. A significância do modelo foi testada por meio de análise de variância, ANOVA, o qual foi significativo ($p=0,003$).

O gráfico é construído a partir de dois parâmetros, o alfa (α) e o tempo médio para óbito (μ) para cada grupo (tabela 16 e figura 62), o qual é calculado pelo antilog do parâmetro estimado de acordo com o modelo adotado. Nas tabelas 17 e 18, observa-se o percentual de gatos doentes renais crônicos com e sem comorbidades e o percentual de cada grupo, respectivamente, que não sobreviveram.

Tabela 16. Parâmetros α e μ gerados pela análise de sobrevivência.

	α	μ
IRIS 1	26	23
IRIS 2	0,1	0,1
IRIS 3	33	30
IRIS 4	42	37
Cardiopatia	51	46
Diabetes	41	37
Hipertireoidismo	38	34
Doenças virais (FFP)	46	44
Neoplasias	44	39
Nefrolitíase	53	48
Doença periodontal	41	36
Triade	42	37
Doença musculoesquelética	26	24
Múltiplas comorbidades	55	50

Tabela 17. Percentual total de gatos hígidos e doentes renais, com e sem comorbidades, que sobreviveram e que evoluíram para o óbito.

	% de Sobrevivência	% de Óbito
Hígidos	100	0
Doentes renais (com e sem comorbidades)	67	33
Doentes renais sem comorbidades	85	15
Doentes renais com comorbidades	58	42

Tabela 18. Percentual total de doentes renais, com e sem comorbidades, distribuídos por grupos, que sobreviveram e que evoluíram para o óbito.

	% de Sobrevivência	% de Óbito
IRIS 1	100	0
IRIS 2	92	8
IRIS 3	83	17
Doença musculoesquelética	83	17
Doença periodontal	67	33
Triade	67	33
Diabetes	67	33
Hipertireoidismo	67	33
IRIS 4	67	33
Neoplasias	58	42
Cardiopatia	50	50
Doenças virais (FFP)	42	58
Nefrolitíase	42	58
Múltiplas comorbidades	33	67

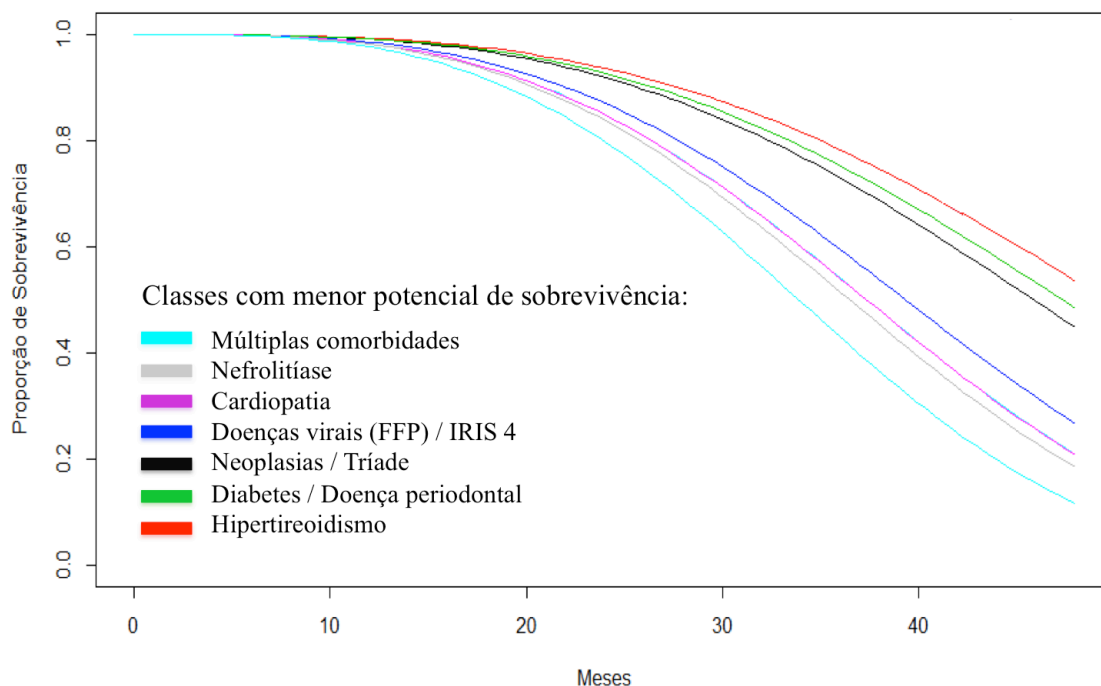


Figura 62. Curvas de sobrevivência geradas por meio dos parâmetros alfa e tempo médio de morte gerados a partir da função de regressão survreg (período de tempo estudado de 48 meses).

De acordo com os dados analisados, os gatos doentes renais crônicos com Múltiplas comorbidades foram o que apresentaram a menor sobrevivência no período de tempo estudado (48 meses) com 67% de óbito, seguido dos doentes renais com Nefrolitíase e doentes renais com Doenças virais (FFP), ambos com 58% de óbito. Doentes renais com Cardiopatia com 50% de óbito, doentes renais com Neoplasias com 42% de óbito, doentes renais IRIS 4, doentes renais com Tríade, doentes renais com Diabetes, doentes renais com Doença periodontal e doentes renais com Hipertireoidismo com 33% de óbito. Doentes renais IRIS 3, e doentes renais com Doença musculoesquelética, ambos com 17% de óbito, e por fim, doentes renais IRIS 2 com 8% de óbito. Doentes renais IRIS 1, bem como os gatos hígidos, não apresentaram óbitos no período de tempo estudado.

Não foram encontrados estudos que correlacionassem a doença renal crônica felina à todas as comorbidades estudadas no presente estudo. O percentual total de óbitos dos gatos doentes renais, com e sem comorbidades, foi de 33%, sendo que quando os dados dos doentes renais são analisados de forma separada, ou seja, grupos de doentes renais com comorbidades e grupos de doentes renais sem comorbidades, é observado que os doentes renais com comorbidades obtiveram um percentual de óbito de 42% enquanto que os doentes renais sem comorbidades de 15%, demonstrando que a comorbidade associada à DRC contribui para o óbito, ou seja, influencia na sobrevida do paciente felino doente renal crônico.

Na tabela 19, é possível observar os valores médios de algumas características zootécnicas, estadiamento, relação proteína:creatinina urinária (RPC) e *status* pressórico dos gatos que vieram a óbito.

Tabela 19. Média de algumas características zootécnicas, estadiamento, relação proteína:creatinina urinária (RPC) e *status* pressórico dos gatos que vieram a óbito.

Classe	n	Peso (kg)	ECC (1-9)	Sexo		Idade (anos)	Estadiamento IRIS	RPC (0-2)	Status pressórico (1-3)
IRIS 2	1	3,01	3,0	50	50	8,0	2	2	2
IRIS 3	2	3,03	4	50	50	8,5	3	1	2
IRIS 4	4	3,26	4	50	50	10,5	4	1	2
Cardiopatia	6	3,14	4	50	50	9,5	3	1	3
Diabetes	4	4,50	5	50	50	12,5	2	1	2
Hipertireoidismo	4	2,99	5	50	50	13,5	2	2	3
Doenças virais	7	3,16	4	29	71	7,5	2	1	1
Neoplasias	5	3,75	5	20	80	13,5	2	0	1
Nefrolitíase	7	3,07	5	57	43	7,0	2	1	2
Doença periodontal	4	2,34	3	33	67	14,0	2	0	2
Triade	4	2,92	4	0	100	14,0	2	1	2
Doença musculoesquelética	2	5,98	5	50	50	15,0	2	0	1
Múltiplas comorbidades	8	3,29	4	22	88	12,0	2	1	2
Total / Média	58	3,42	4	39	61	11,0	2	1	2

Status pressórico: 1 - normotensão (PAS entre 100-160 mmHg), 2 - hipertensão moderada (PAS entre 160-180 mmHg), 3 - hipertensão severa (PAS > 180 mmHg). RPC: 0 - sem proteinúria (RPC < 0,2), RPC: 1 - proteinúria limitrofe (RPC entre 0,2-0,4) e RPC:2 - proteinúria (RPC > 0,4).

No que se refere aos valores médios dos gatos que vieram a óbito, foi observado peso de 3,42 kg, escore de condição corporal de 4 (considerado abaixo do ideal), 61% de machos e 39% de fêmeas, idade média de 10 anos e meio, estadiamento IRIS 2 e hipertensão moderada.

A média de idade dos gatos que morreram era de 11 anos de idade, variando de sete a 15 anos. Foi possível observar que gatos com Doenças virais e Nefrolitíase vieram a óbito com idade de sete a sete anos e meio, enquanto que os gatos dos demais grupos vieram a óbito a partir de oito anos até 15 anos de idade. Jepson et al. (2009) observaram uma maior incidência de DRC em gatos entre nove e 12 anos de idade, tendendo a aumentar com o avançar da idade. Roura (IRIS, 2016) aponta que gatos idosos podem ter outros processos metabólicos como as comorbidades estudadas no presente estudo, e que as mesmas, podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento ou agravamento da DRC.

À exceção dos grupos IRIS 3 e IRIS 4, os gatos dos demais grupos estavam no estágio IRIS 2 quando morreram, o que sugere que a presença de comorbidades na DRC pode diminuir a sobrevida dos felinos doentes crônicos. Os gatos que morreram no grupo dos doentes com Cardiopatia estavam no estágio IRIS 3.

Embora o peso médio dos gatos que vieram a óbito seja praticamente o peso médio de gatos adultos saudáveis, a condição corporal demonstrou ser, na verdade, de gatos considerados magros, abaixo da condição corporal ideal (ECC de 5). Castro et al. (2010) observou caquexia ou magreza em 70% dos gatos com DRC.

Em casos de doença, podendo estar ou não associada à inapetência ou anorexia, há um aumento da necessidade energética para manutenção e reparação tecidual. O desgaste físico e estresse levam o organismo a uma condição inicial de curta duração, hipometabólica, seguida por uma fase prolongada hipermetabólica, na qual as reservas orgânicas são rápida e precocemente esgotadas (Oliveira et al., 2008). Pacientes que não se alimentam de maneira adequada e consequentemente não têm suas necessidades nutricionais supridas ou que não retornam

rapidamente à alimentação acabam evoluindo para um quadro hipermetabólico de desnutrição (Oliveira et al., 2008).

No que se refere ao sexo, 61% dos gatos que morreram eram machos e 39% eram fêmeas. Os grupos que apresentaram mais óbitos de machos foram os doentes renais com Doenças virais, com Neoplasias, com Doença periodontal, com Tríade e com Múltiplas comorbidades enquanto que o grupo que apresentou mais óbitos de fêmeas foi o de doentes renais com Nefrolitíase. Os demais grupos (IRIS 2, IRIS 3, IRIS 4, doentes com Diabetes, com Hipertireoidismo e com Cardiopatia) tiveram 50% de óbitos de machos e 50% de fêmeas.

Quanto à pressão arterial sistólica, foi possível observar que os gatos que vieram a óbito apresentavam valores médios de PAS entre 160 e 180 mmHg, considerados valores de hipertensão arterial. O controle inadequado da pressão arterial e suas implicações sobre a progressão da DRC e a sobrevivência em gatos ainda precisa de mais estudos. Segundo Syme et al. (2006) e Jepson et al. (2007), na DRC felina, a hipertensão sistêmica está associada à proteinúria, mas não é preditiva de sobrevivência. Além disso, não está associada à fibrose intersticial ou à inflamação, sugerindo que a hipertensão não é um fator primário na progressão da doença, pelo menos em gatos que receberam terapia com besilato de anlodipino (Chakrabarti et al., 2013). No entanto, se os gatos permanecerem sem tratamento, a hipertensão pode levar a lesões mais graves (Chakrabarti et al., 2013). No que diz respeito à proteinúria, a média de RPC dos gatos que vieram a óbito foi de proteinúria limítrofe (entre 0,2 e 0,4).

De acordo com o modelo GLM, distribuição gaussiana, modelo binomial e teste qui-quadrado (tabela 20), as seguintes variáveis contínuas e sinais clínicos foram significativamente correlacionados aos pacientes que não sobreviveram.

Tabela 20. Variáveis contínuas significativamente correlacionadas à menor sobrevivência.

Analito	Resposta	P	Sinais clínicos	Resposta	P
Ureia	+	0,000751	Prostração	+	4,42e-06
Neutrófilos Segmentados	+	0,00117	Perda de peso	+	0,000173
Globulina	+	0,0014	Encefalopatia urêmica	+	0,000341
Pressão arterial sistólica	+	0,002326	Dor	+	0,001088
Fósforo	+	0,00463	Estomatite urêmica	+	0,001725
Amilase	+	0,00533	Ventroflexão cervical / Postura plantígrada	+	0,002318
Densidade urinária	+	0,00593	Náusea	+	0,004625
Proteína Total	+	0,0125	Vômito	+	0,002651
RPC	+	0,014	Palidez de mucosas	+	0,01595
Hemoglobina	-	0,0199	Poliúria / Polidipsia	+	0,03762
Volume globular	-	0,0272	Desidratação	+	0,0394
Leucócitos Totais	+	0,0272			
Creatinina	+	0,0314			

Perda de peso, Ventroflexão cervical e/ou Postura plantígrada, Prostração, Vômito, Náusea, Encefalopatia urêmica, Estomatite urêmica, Dor e Hipertensão arterial sistêmica foram os sinais clínicos significativamente mais correlacionados à menor sobrevivência. Alguns desses sinais são mais inespecíficos, podendo estar presente em todas as comorbidades estudadas, como por exemplo, Prostração.

Syme et al (2002) observaram 19,4% de gatos doentes renais hipertensos, enquanto que, no presente estudo foi observada uma prevalência de 52%. Jepson (2011) cita que a hipertensão

arterial sistêmica é diagnosticada em 20 a 65% dos gatos com DRC.

Jepson et al. (2007) relataram 31% de gatos com DRC hipertensos e aqueles que foram tratados com bloqueadores de canais de cálcio, reduziram de forma considerável a pressão arterial e a proteinúria, vivendo mais que os gatos hipertensos não tratados.

No presente estudo, houve uma correlação significativa e positiva da pressão arterial ($p=0,002326$) com a não sobrevivência de gatos doentes renais crônicos (com e sem comorbidades). Isso reforça a necessidade da mensuração de pressão arterial em todos os pacientes portadores de doença renal crônica para que os mesmos possam ser tratados e a sobrevida prolongada.

Elevados valores de RPC foram correlacionados com a menor sobrevivência de gatos doentes renais crônicos no presente estudo e em outros, independente do grau de azotemia (Kuwahara et al., 2006; Syme et al., 2006; King et al., 2007; Chakrabarti et al., 2012). No entanto, Jepson et al. (2009) relataram que a proteinúria foi preditora no desenvolvimento de azotemia em gatos com DRC.

A Perda de peso ($p=0,000173$) se correlacionou fortemente com a não sobrevivência, demonstrando que não pode ser negligenciada, especialmente em gatos de meia idade e idosos (Bellows et al., 2016). Castro et al. (2010) relataram uma prevalência de óbitos de gatos doentes renais crônicos de 45% e Greene et al. (2014) relataram a condição corporal ruim como um fator de risco para a DRC.

Ventroflexão cervical e/ou Postura plantígrada ($p=0,02318$) também foram sinais clínicos determinantes de óbito. Esses sinais foram fortemente correlacionados ao Potássio sérico ($0,006033$) e ao Volume globular ($p=0,010224$).

A Ventroflexão cervical é bastante observada em gatos com fraqueza muscular, geralmente ocasionada por uma poliomiotopia generalizada por hipocalcemia. Embora o Potássio não tenha sido um preditor de óbito, sua correlação com sinais clínicos que predizem óbito deve ser considerada. No presente estudo, foi observado um percentual de 15% de gatos doentes renais crônicos hipocalêmicos e dados da literatura apontam para números semelhantes, entre 15 a 30% dos gatos doentes renais crônicos (Elliot e Barber, 1998), gerando inúmeros prejuízos clínicos ao paciente doente renal felino (Sparkes et al, 2016).

O Volume globular foi uma variável que além de demonstrar correlação com a Ventroflexão cervical, também demonstrou forte correlação com a não sobrevivência. A Hemoglobina ($p=0,0199$) também demonstrou associação significativa com a não sobrevivência, resultado semelhante encontrado por King et al. (2007). A palidez de mucosas ($p=0,01595$) também foi associada significativamente à não sobrevivência e se correlacionou ao Volume globular e à contagem de Hemácias.

É estimado que 30 a 65% dos gatos com doença renal crônica desenvolvam anemia com a progressão da doença (Chalhoub et al., 2011), tendo sido observado um valor sérico médio de Volume globular de 23% (10% abaixo do limite mínimo do intervalo de referência estabelecido nesse estudo) para o grupo de doentes renais crônicos IRIS 4. Segundo Chalhoub et al. (2011), ainda é contraditório se a anemia representa um preditor de sobrevivência em gatos com DRC, mas certamente influencia de forma negativa na qualidade de vida do felino doente renal crônico

(King et al., 2007; Boyd et al., 2008; Jepson et al., 2009). Chakrabarti et al. (2012) relataram que a anemia foi uma variável preditora de progressão de gatos doentes renais crônicos IRIS 2, porém incapaz de prever o desenvolvimento de azotemia (Jepson et al., 2009). Se a hipóxia tecidual renal é o elo entre a anemia e a doença renal crônica, a correção da anemia, além de melhorar a qualidade de vida, pode atrasar a progressão da DRC (Chakrabarti et al., 2012).

Náusea ($p=0,04625$), Vômito ($p=0,02651$) e Prostração ($p=4,42e-06$) foram fortemente correlacionados com a Ureia ($p=0,000751$), que se correlacionou com a Creatinina ($p=0,0314$) e todos se correlacionaram com a não sobrevivência. A magnitude da azotemia tem sido associada significativamente à sobrevivência em gatos com DRC (Kuwahara et al., 2006; Syme et al., 2006; King et al., 2007). Bartlett et al. (2010) descreveram o Vômito como um fator de risco para a DRC, bem como a Perda de peso e de apetite.

Encefalopatia urêmica ($p=0,00034$) e Estomatite urêmica ($p=0,001725$) foram mais observadas nos grupos doentes renais IRIS 4, doentes renais com Cardiopatia e doentes renais com Nefrolitíase, grupos que apresentaram valores significativos e elevados de Ureia e Creatinina, demonstrando serem sinais clínicos mais tardios da DRC, já que sua prevalência tende a aumentar em função da azotemia (Rubbin, 1997).

Foi observado que o Fósforo se correlacionou com a não sobrevivência. A hiperfosfatemia tem sido associada à menor sobrevivência em gatos com DRC (Boyd et al., 2008; Chakrabarti et al., 2012), ao passo que a dieta hipofosfórica tem sido associada à maior sobrevivência (Elliott et al., 2000; Ross et al., 2006).

Poliúria e Polidipsia ($p=0,03762$) e Desidratação ($p=0,0394$) apresentaram associação significativa com a não sobrevivência e foram correlacionadas entre si. Um estudo (Greene et al., 2014) relatou a Desidratação como um fator de risco para a DRC. Gatos não fazem boa polidipsia compensatória à poliúria, tornando-se mais susceptíveis à desidratação (Rubbin, 1997). A desidratação, por sua vez, pode diminuir o fluxo sanguíneo renal tornando-o suscetível à injúria isquêmica (Brown et al., 2016).

O aumento de Leucócitos totais ($p=0,0273$) e Neutrófilos segmentados ($p=0,00117$) foram correlacionados com a não sobrevivência. Resultado semelhante foi encontrado por King et al. (2007) em que elevada contagem de Leucócitos foi associada com menor sobrevida de gatos doentes renais. Muitos grupos apresentaram valores médios próximos do limite superior de normalidade e alguns grupos, valores acima, inclusive com um aumento de Neutrófilos bastonetes, demonstrando que animais desses grupos apresentavam inflamação ativa à despeito da doença crônica já instalada.

A Amilase correlacionou com a não sobrevivência e apresentou, a partir do estágio IRIS 2, valores séricos médios de pelo menos 1,4 vezes os valores estabelecidos para os gatos hígidos, demonstrando ser um bom preditor de doença renal crônica felina.

A Dor foi avaliada de acordo com a escala desenvolvida por Brondani et al. (2012) e foi associada de forma significativa à não sobrevivência, estando correlacionada especialmente aos gatos doentes renais com Nefrolitíase e com Doença musculoesquelética. É um sinal clínico importante, que compromete a qualidade de vida do paciente. No entanto, faltam estudos demonstrando a correlação entre dor e doença renal felina.

Em relação às variáveis significativamente relacionadas ao evento de morte (Tabela 21 e figura 63), foi possível observar incrementos importantes em relação aos animais referência (hígidos).

Tabela 21. Variáveis significativas e preditoras de mortalidade.

	Valor p	Média Hígidos	Média DRC Vida	Incremento DRC Vida	Média DRC Morte	Incremento DRC Morte
Creatinina (mg/dL)	0,0314	0,97	2,23	130%	2,86	195%
Amilase (UI/L)	0,005	1409	2452,6	74,%	3109	121%
PAS (mmHg)	0,002	1	1,54	54%	1,93	93%
Ureia (mg/dL)	0,0007	46,89	61,83	32%	88,84	90%
Globulina (g/dL)	0,0014	2,97	4,39	48%	5,14	73%
RPC urinária	0,014	0	0,44	44%	0,71	71%
Neutrófilos segmentados (mil/mm ³)	0,001	7,19	8,68	21%	11,68	62%
Leucócitos totais (mil/mm ³)	0,027	11,84	13,76	16%	16,19	37%
Fósforo (mg/dL)	0,0046	4,59	5,15	12,%	6,03	31%
Proteína total (g/dL)	0,0125	6,31	7,24	15%	7,79	24%
Relação A/G (g/dL)	0,0038	1,17	0,74	-37%	0,58	-50%
Hemoglobina (g/dL)	0,019	12,01	11,43	-5%	10,4	-13%
Volume Globular (%)	0,027	36,66	35,18	-4%	32,19	-10%

PAS: 1 - normotensão (PAS entre 100 e 160 mmHg), 2 - hipertensão (PAS > 160 mmHg) RPC: 1 - sem proteinúria (RPC < 0,2), RPC: 2 - proteinúria (RPC > 0,2).

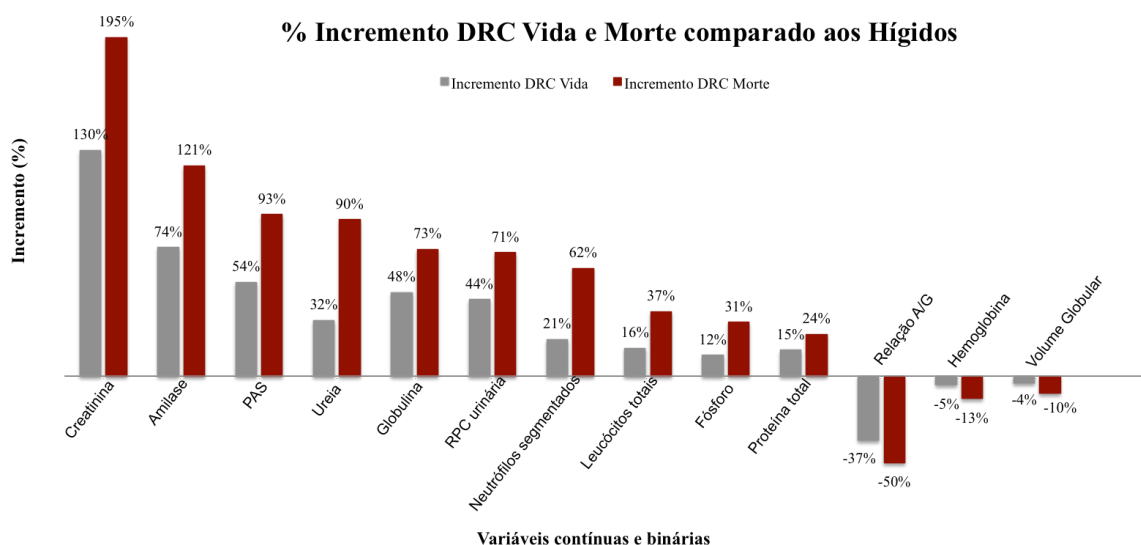


Figura 63. Variáveis significativas e preditoras de mortalidade. Percentual de incremento dos doentes vivos e doentes que vieram a óbito comparado ao hígidos.

A Creatinina apresentou um incremento de 130% nos doentes vivos e alcançou quase 200% (195%) de incremento nos doentes que vieram a óbito, um aumento de 1,5 x em relação aos doentes vivos. O valor sérico médio de morte foi de 2,86 mg/dL.

A Amilase apresentou um incremento de 74% nos doentes vivos e alcançou 121% de incremento nos doentes que vieram a óbito. O valor sérico médio de morte foi de 3.109 UI/L.

A Ureia apresentou um incremento de 32% nos doentes vivos e 90% nos doentes que vieram a óbito, um aumento de 2,8 x em relação aos pacientes vivos. O valor sérico médio de morte foi de 88,84 mg/dL.

Os Neutrófilos segmentados apresentaram um incremento de 21% nos doentes vivos e 63% nos doentes que morreram, um aumento de 3 x em relação aos doentes vivos. O valor sérico médio de morte foi de 11,68 mil/mm³.

Os Leucócitos totais apresentaram um incremento de 16% nos doentes vivos e 37% nos doentes que morreram, um aumento de 2,3 x em relação aos doentes vivos. O valor sérico médio de morte foi de 16,19 mil/mm³.

O Fósforo apresentou um incremento de 12% nos doentes vivos e 31% nos doentes que morreram, um aumento de 2,6 x em relação aos doentes vivos. O valor sérico médio de morte foi de 6,03 mg/dL.

A Proteína total apresentou um incremento de 15% nos doentes vivos e 24% nos doentes que morreram, um aumento de 1,6 x em relação aos doentes vivos. O valor sérico médio de morte foi de 7,79 g/dL.

A Globulina apresentou um incremento de quase 50% (48%) nos doentes vivos e 73% nos doentes que vieram a óbito, um aumento de 1,5 x em relação aos doentes vivos. O valor sérico médio de morte foi de 5,14 g/dL.

A Relação A/G, Hemoglobina e Volume Globular apresentaram valores inferiores em relação aos hígidos.

A Relação A/G apresentou valor 1,4 x menor nos gatos que morreram em relação aos doentes vivos, sendo o valor sérico médio de morte de 0,58 g/dL.

O Volume Globular apresentou valor 3 x menor nos gatos que morreram em relação aos doentes vivos, sendo o valor sérico médio de morte de 32%.

A Hemoglobina apresentou valor 2,6 x menor nos gatos que morreram em relação aos doentes vivos, sendo o valor sérico médio de morte de 10,4 g/dL.

Pressão arterial e RPC foram analisadas como variáveis categóricas, sendo o valor 1 considerado normotensão / sem proteinúria e o valor 2 considerado hipertensão / proteinúria, respectivamente. A pressão arterial apresentou um incremento de 54% nos doentes vivos e 93% nos doentes que vieram a óbito, um aumento de 1,72 x em relação aos doentes vivos. A RPC apresentou um incremento de 44% nos doentes vivos e 71% nos doentes que vieram a óbito, um aumento de 1,61 x em relação aos doentes vivos.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma vez que o principal objetivo do presente estudo foi verificar variáveis preditoras para a doença renal crônica felina e suas comorbidades, foi importante ressaltar as variáveis significativamente alteradas para todos os doentes renais crônicos do estudo (n=168) e não somente aquelas relacionadas apenas aos doentes renais crônicos sem comorbidades.

As variáveis potencialmente relacionadas à ocorrência de comorbidades foram: Proteína Total, AST, ALT, Fosfatase Alcalina, GGT, Bilirrubina Total, Frutossamina, Glicose, Lipase Imunorreativa, T4 Total, Sódio, Potássio, Cálcio, Urocultura, Hipertensão, Perda de peso, Inapetência e Prostração.

Em relação aos achados de ultrassom foi possível destacar alguns achados à comorbidades específicas, como Alteração da relação córtico-medular e doentes renais sem comorbidades; Sinal medular e Doenças virais; Pielonefrite, Esteatite peri-renal, Hidronefrose e Nefrolitíase; Espessamento cortical e Calcínose à Cardiopatia. A comorbidade que mais apresentou sinais ultrassonográficos renais foi a Nefrolitíase.

Uma vez que pacientes doentes renais com Cardiopatia apresentaram fortes correlações com diversas variáveis, foram analisados também os achados de ecodopplercardiograma. Dentre estes, destacou-se o Espessamento de septo interventricular, seguido de Hipertrofia concêntrica esquerda. O Espessamento de septo interventricular foi significativamente relacionado ao Cálcio sérico.

Após verificar o comportamento de todas as variáveis, de forma independente, foram selecionadas aquelas que seriam incluídas no modelo multivariado. Relação A/G foi selecionada devido à maior diferença entre doentes e controle e fraca influência nos doentes sem comorbidades. T4 Total e Glicose, como já sabido, foram analitos diagnósticos para Hipertireoidismo e Diabetes, respectivamente, porém, em função do baixo grau de liberdade, não foi possível excluí-los do modelo final, pois sua remoção ocasionaria diminuição na significância e na explicação do modelo. Cálcio foi selecionado pela sua importância em relação aos pacientes doentes com Cardiopatia, Volume Globular pela forte relação inversa às Doenças virais (FFP), Lipase Imunorreativa devido à sua correlação significativa à Tríade, Fosfatase Alcalina devido à sua correlação com Hipertireoidismo, mostrando-se como um potencial coadjuvante no diagnóstico dessa comorbidade. Leucócitos totais pela sua alta significância entre doentes e hígidos, Densidade e Proteína urinária pela sua melhor contribuição ao modelo e importância no diagnóstico das nefropatias.

Foi possível observar importantes correlações de sinais clínicos e comorbidades/analitos como, Diarreia e Doenças virais; Dor e Doença musculoesquelética/Nefrolitíase, Hipertensão arterial e Cardiopatia; Ventroflexão cervical e Potássio/Volume globular; Leucócitos totais e dor; Náusea, Vômito, Prostração e Ureia. A comorbidade que alterou o maior número de variáveis foi a Nefrolitíase.

Na análise de particionamento recursivo, as variáveis mais importantes para a classificação foram muito semelhantes às observadas previamente na análise multivariada. Observando o comportamento das variáveis no modelo “*random forest*” e na árvore condicional de inferência, foi possível concluir que as variáveis que evidenciaram diferentes comorbidades foram T4 Total,

Glicose, Cálcio, Lipase Imunorreativa, Ureia, Volume Globular, Proteína total e VGM. De fato, diversas dessas variáveis se destacaram ao longo de toda a análise e foram correlacionadas às diferentes comorbidades e classes, tanto no modelo de regressão, quanto no modelo de classificação.

Por fim, por meio da análise de sobrevivência, ficou evidente que a ocorrência de comorbidades influencia no prognóstico do paciente felino doente renal crônico. O óbito, em cerca de 12 meses, ocorre mais frequentemente nos pacientes doentes renais com Múltiplas comorbidades, Nefrolitíase, Cardiopatia, Doenças virais (FFP) e estágio renal avançado IRIS 4.

As variáveis preditoras de sobrevivência em gatos portadores de DRC são: Volume globular, Hemoglobina, Proteinograma, Ureia, Creatinina, Fósforo, Amilase, Leucócitos totais, Neutrófilos segmentados, RPC, Densidade urinária, Hipertensão arterial, Perda de peso, Ventroflexão cervical, Postura plantígrada, Poliúria, Polidipsia, Vômito, Náusea, Prostração, Estomatite urêmica, Encefalopatia urêmica, Desidratação, Palidez de mucosas, Dor.

Embora algumas alterações em analitos e a presença de sinais clínicos observados no presente estudo, sejam comuns à outras doenças, a DRC sempre deve figurar na lista de diagnóstico diferencial de gatos que apresentem tais alterações. Além de ser um dos prováveis diagnósticos, dada a sua alta prevalência na rotina clínica de pequenos animais, a DRC também pode ser a comorbidade presente para a dada doença suspeita inicialmente pelo médico veterinário. Ou seja, é possível que um gato DRC esteja pior em função de uma comorbidade, mas é possível também que um gato com dada comorbidade esteja pior em função da doença renal crônica.

Os conceitos de renoproteção devem sempre ser empregados, de maneira racional, preventiva, bem como curativa. E para isso, conhecer o paciente doente renal crônico e suas variáveis e possíveis comorbidades (bem como as interações entre as mesmas) que representam um melhor ou pior prognóstico de vida é essencial. Desse modo, é possível oferecer uma maior e melhor sobrevida ao gato com DRC.

7. CONCLUSÕES

Nas condições em que este estudo foi realizado, pode-se concluir que:

O estabelecimento de intervalos de referência para gatos domésticos é fundamental para a interpretação dos resultados, sendo divergentes dos observados na literatura.

Paciente felinos com doença renal crônica associada à comorbidades são classificados, em sua maioria, como IRIS 2.

A comorbidade que altera o maior número de parâmetros clínicos em gatos portadores de doença renal crônica é a Nefrolitíase.

A comorbidade que mais altera os parâmetros laboratoriais é a Cardiopatia.

Os achados ultrassonográficos mais frequentes em gatos com doença renal crônica são: perda da distinção córtico-medular, hiperecogenicidade de cortical, superfície irregular, calcinose e infarto renal.

As variáveis que mais predizem desfecho de óbito em gatos portadores de doença renal crônica são: Ureia, Creatinina, Fósforo, Amilase, Leucócitos totais, Neutrófilos segmentados, Proteína total, Globulina, Volume Globular, Hemoglobina, Densidade urinária, RPC e Pressão arterial.

Os sinais clínicos que mais predizem desfecho de óbito em gatos portadores de doença renal crônica são: Prostração, Perda de Peso, Encefalopatia urêmica, Dor, Estomatite urêmica, Ventroflexão cervical/Postura plantígrada, Náusea, Vômito, Palidez de mucosas, Poliúria/Polidipsia e Desidratação.

A elevada prevalência de hipertensão arterial sistêmica reforça a necessidade da mensuração de pressão arterial em todos os pacientes portadores de DRC para que os mesmos possam ser tratados e a sobrevida prolongada.

Se utilizadas com bom senso e de maneira adequada, as árvores de decisão clínico-laboratorial são fundamentais para o diagnóstico e conduta clínica do paciente felino doente renal crônico.

A sobrevida dos gatos doentes renais crônicos é menor quando associada à Múltiplas comorbidades, especialmente, Nefrolitíase e Cardiopatia.

Foi possível não apenas identificar variáveis preditoras de diferentes comorbidades, como também demonstrar a forte influência de sua ocorrência sobre o prognóstico de pacientes felinos doentes renais crônicos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, L.G.; POLZIN, D.J.; OSBORNE, C.A. et al. Effects of dietary protein and calorie restriction in clinically normal cats and in cats with surgically induced chronic renal failure. *American Journal of Veterinary Research*, 54, p.165, 1993.
- ALFREY, A.C.; FROMENT, D.H.; HAMMOND, W.S. Role of iron in tubulointerstitial injury in nephrotoxic serum nephritis. *Kidney International*, 36, p.753-759, 1989.
- ANJOS, T.M.; VEADO, J.C.C.; VALLE, P.G.; MARIANO, R.F et al. Síndrome nefrótica associada ao vírus da leucemia felina em gato: relato de caso. *Archives of Veterinary Science*, 17(1), p.283-285, 2012.
- ANJOS T.M. Avaliação e comparação entre métodos de mensuração de pressão arterial sistólica em gatos hígidos. 2013. 106f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) Escola de Veterinária - UFMG. Belo Horizonte.
- ANJOS, T.M. Nefrologia em Medicina Felina. In: SANTOS K.K.F. *Guia Prático de Nefrologia em Cães e Gatos*, 1ª ed. RJ: JF Livros, p.109-142, 2014.
- ANJOS T.M.; ARAÚJO R.B.; VEADO J.C.C.; LEME, F.O.P. Doença renal crônica: atualidades. *Revista CFMV*, n.62, p.36-38, 2014.
- ANJOS, T.M.; VEADO, J.C.C., CASTRO, M.C.N. et al. Avaliação e comparação entre métodos de mensuração de pressão arterial sistólica em gatos hígidos anestesiados. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 66(4), p.1051-1059, 2014a.
- ANJOS, T.M.; VEADO, J.C.C., ARAÚJO, R.B. Avaliação e comparação entre métodos de mensuração de pressão arterial sistólica em gatos hígidos conscientes. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 68(3), p.611-619, 2016.
- ATKINS, C.E.; GALLO, A.M. KURZMAN, I.D. et al. Risk factors, clinical signs, and survival in cats with a clinical diagnosis of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy: 74 cases (1985-1989). *Journal of American Veterinary Medical Association*, 201, p.613-618, 1992.
- BACKLUND, B.; ZORAN, D.L.; NABITY, M.B.; NORBY, B. et al. Effects of dietary protein content on renal parameters in normal cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13, p.698-704, 2011.
- BAILIFF, N.L.; WESTROPP, J.L.; NELSON, R.W. et al., Evaluation of urine specific gravity and urine sediment as risk factors for urinary tract infections in cats. *Veterinary Clinical Pathology*, 37, p.317-322, 2008.
- BARBER, P.J.; ELLIOTT, J. Feline chronic renal failure: calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *Journal of Small Animal Practice*, 1998; 39, p.108-116, 1998.
- BARBER, P.J.; RAWLINGS, J.M.; MARKWELL, P.J. et al. Incidence and prevalence of bacterial urinary tract infections in cats with chronic renal failure [abstract]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13, p.251, 1999.
- BARTLETT, P.C.; BUREN, J.W.V.; BARTLETT, A.D.; ZHOU, C. Case-Control Study of Risk Factors Associated with Feline and Canine Chronic Kidney Disease. *Veterinary Medicine International*, 9p., 2010.
- BAXTER, K.J.; LEVY, J.K.; EDINBORO, C.H.; VADEN, S.L. et al. Renal disease in cats infected with feline immunodeficiency virus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26, p.238-243, 2012.

- BAZELLE, J.; WATSON, P. Pancreatitis in cats. Is it acute, is it chronic, is it significant? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16, p.395-406, 2014.
- BELLOWS, J.; CENTER, S.; DARISTOLE, L.; ESTRADA, A.H. et al. Evaluating aging in cats. How to determine what is healthy and what is disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18, p. 551-570, 2016.
- BERTANI, T.; CUTILLO, F.; ZOJA, C. et al. Tubulointerstitial lesions mediate renal damage in adriamycin glomerulopathy. *Kidney International*, 30, p.488-496, 1986.
- BIJSMANS, E.S.; JEPSON, R.E.; CHANG, Y.M.; SYME, H.M. et al. Changes in Systolic Blood Pressure over Time in Healthy Cats and Cats with Chronic Kidney Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(3), p.855-861, 2015.
- BIONDO, A.W. Interpretação do leucograma. In: GONZÁLEZ, F.H.D.; SANTOS, A.P. (eds.): *Anais do II Simpósio de Patologia Clínica Veterinária da Região Sul do Brasil*. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. p.29-35, 2005.
- BLANCHET, F.G.; LEGENDRE, P.; BORCARD, D. Forward selection of explanatory variables. *Ecology*, 89, p.2623-2632, 2008.
- BLOOM, A.C.; RAND, J.S. Diabetes and the kidney in human and veterinary medicine. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 43, p.351-365, 2013.
- BOCK, J.S.; GOTTLIEB, S.S. Cardiorenal syndrome: new perspectives. *Circulation*, 121, p.2592-2600, 2010.
- BONAGURA, J.D.; MILLER, M.W.; DARKE, P.G.G. Doppler echocardiography I: pulsed-wave and continuous-wave examinations. *Veterinary Clinical of North America*, v.8, p.1325-1359, 1998.
- BOYD, L.M.; LANGSTON, C.; THOMPSON, K.; ZIVIN, K. et al. Survival in Cats with Naturally Occurring Chronic Kidney Disease (2000-2002). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(5), p.1111-1117, 2008.
- BRADSHAW, J. Normal feline behaviour ... and why problem behaviours develop *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 20, p.411-421, 2018.
- BRAAK, C.J.F.T. Canonical Correspondence Analysis: a new eigenvector technique for multivariate direct gradient analysis. *Ecology*, 67, p.1167-1179, 1986.
- BREIMAN, L.; FRIEDMAN, J.H.; OLSHEN, R.A.; STONE, C.J. *Classification and Regression Trees*. Wadsworth. 1984.
- BROBST, D. Review of the pathophysiology of alterations in potassium homeostasis. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 188(9), p.1019-1025, 1986.
- BRONDANI, J.T.; LUNA, S.P.L.; MINTO, B.W.; SANTOS, B.P.R. et al. Validade e responsividade de uma escala multidimensional para avaliação de dor pós-operatória em gatos. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 64(6), p.1529-1538, 2012.
- BROWN, S.A.; CROWELL, W.A.; BROWN, C.A. et al. Pathophysiology and management of progressive renal disease. *British Veterinary Journal*, 154, p.93-109, 1997.
- BROWN, C.A.; ELLIOTT, C.W.; SCHMIEDT, C.W.; BROWN, C.A. Chronic Kidney Disease in Aged

Cats: Clinical Features, Morphology, and Proposed Pathogeneses. *Veterinary Pathology*, 53(2), p.309-326, 2016.

BUFFINGTON, C.A.; DIBARTOLA, S.P.; CHEW, D.J. Effect of low potassium commercial non-purified diet on renal function of adult cats. *Journal of Nutrition*, 121, p.91-92, 1991.

BRUSKIEWICZ, K.A.; NELSON, R.W.; FELDMAN, E.C. Diabetic ketosis and ketoacidosis in cats: 42 cases (1980-1995). *Journal of the American Medical Association*, 211(2), p.188-192, 1997.

BURANAKARL, C.; MATHU, S.; BROWN, S.A. Effects of dietary sodium chloride intake on renal function and blood pressure in cats with normal and reduced renal function. *American Journal of Veterinary Research*, 65, p.620-627, 2004.

CALLAHAN, C.J.E.; HADDAD, J.L.; BROWN, D.C. et al. Feline cholangitis: a necropsy study of 44 cats (1986-2008). *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13, p.570-576, 2011.

CANEY, S. Weight Loss in the Elderly Cat: Appetite is Fine, and Everything Looks Normal ... *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(9), p.738-746, 2009.

CASTRO, MC.N.; MARCELLO, G.C.G; ALENCAR, N.X. et al. Avaliação da relação proteína-creatinina urinária em gatos com doença renal crônica. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 29,(8), p.1-6, 2009.

CASTRO, M.C.N.; VIEIRA, A.B.; SANTOS, M.C.S.; GERSHONYM L.C. et al. Escore de condição corporal como indicador de prognóstico de gatos com doença renal crônica. *Ciência Rural*, 40(2), p.365-370, 2010.

CHAKRABARTI, S.; SYME, H.M.; ELLIOTT J. Clinicopathological variables predicting progression of azotemia in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(2), p.275-281, 2012.

CHAKRABARTI, S.; SYME, H.M.; BROWN, C.A.; ELLIOTT, J. Histomorphometry of feline chronic kidney disease and correlation with markers of renal dysfunction. *Veterinary Pathology*, 50, p.147-155, 2013.

CHALHOUB, S.; LANGSTON, C.; EATROFF, A. Anemia of renal disease: What is, what to do and what's new. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13, 629-640, 2011.

CHANDLER, E.A.; GASKELL, C.J.; GASKELL, R.M. Feline medicine and therapeutics. 3rd ed. Blackwell Publishing:British Small Animal Veterinary Association. 2004. 736p.

CHEN, Y.T.; SHIH, C.J.; OU, S.M.; Hung, S.C. et al. Periodontal disease and risks of kidney function decline and mortality in older people: a community-based cohort study. *American Journal of Kidney Diseases*, 66(2), p.223-230, 2015.

CHRISTIANSEN, L.B.; PRATS, C.; HYTTEL, P.; KOCH, J. Ultrastructural myocardial changes in seven cats with spontaneous hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17(1), p.220-232, 2015.

CHOI, E.; LEE, C.W. Development of Canine Nephrotic Syndrome Model. *Journal of Veterinary Medical Science*, 66(2), p.169-174, 2004.

CRAWLEY, M.J. The R Book. John Wiley & Sons Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex PO19 8SQ, England. 2012.

- CRENSHAW, K.L.; PETERSON, M.E.; HEEB, L.A.; MOROFF, S.D. et al. Serum Fructosamine Concentration as an Index of Glycemia in Cats With Diabetes Mellitus and Stress Hyperglycemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 10(6), p.360-364, 1996.
- DAVIDSON, A.P.; LING, G.V.; STEVENS, F. et al. Urinary tract infection in cats: a retrospective study 1977-1989. *Californian Veterinarian Magazine*, 46, p.32-34, 1992.
- DEBRUYN, K.; HAERS, H.; COMBES, A.; PAEPE, D. et al. Ultrasonography of the feline kidney - Technique, anatomy and changes associated with disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14, p.794-803, 2012.
- DEGUCHI, E.; AKUZAWA, M. Renal clearance of endogenous creatinine, urea, sodium, and potassium in normal cats and cats with chronic renal failure. *Journal of Veterinary Medical Science*; 59, p.509-512, 1997.
- DIBARTOLA, S.P.; RUTGERS, H.C.; ZACK, P.M; TARR, M.J. et al. Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984). *Journal of American Veterinary Medical Association*, 190, p.1196-1202, 1987.
- DIBARTOLA, S. P. Abordagem clínica e avaliação laboratorial da doença renal. 2004. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. 5. ed. São Paulo: Manole, p.1686-1701.
- DOBSON, A.J. An Introduction to Generalized Linear Models. London: Chapman and Hall. 1990.
- DOW, S.W.; FETTMAN, M.J.; LECOUEUR, R.A. et al. Potassium depletion in cats: Renal and dietary influences, *Journal of Americam Veterinary Medical Association*, 191, p.1569-1575, 1987.
- DROST, W.M.T.; HENRY, G.A.; MEINKOTH, J.H.; WOODS, J.P. The effects of a unilateral ultrasound-guided renal biopsy on renal function in healthy sedated cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 41(1), p.57-62, 2000.
- ECKERSALL, P.D. Proteins, proteomics and the dysproteinemias. In: KANEKO J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. *Clinical biochemistry of domestic animals*. 6th ed. Burlington:Academic Press. p.117-155, 2008.
- ELLIS, S.L.H.; RODAN, I.; CARNEY,H.C.; HEATH, S. et al. AAFP and ISFM Feline Environmental Needs Guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15, p.219-230, 2013.
- ELLIOTT, J.; BARBER, P.J. Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *The Journal of Small Animal Practice*, 39(2), p.78-85, 1998.
- ELLIOTT, J.; RAWLINGS, J.M.; MARKWELL, P.J. et al: Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *Journal of Small Animal Practice*, 41(6), p.235-242, 2000.
- ELLIOTT, J.; SYME, H.M. Response of cats with chronic renal failure to dietary potassium supplementation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, p.418, 2003.
- ELLIOTT, P.; ANDERSSON, B.; ARBUSTINI E.; BILINSKA Z. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*, 29, p.270-276, 2008.
- ÉVORA, P.R.B.; REIS, C.L.; FERREZ, M.A.; CONTE, D.A. et al. Distúrbios do equilíbrio hidroeletrólítico e do equilíbrio acidobásico - uma revisão prática. *Medicina, Ribeirão Preto*, 32, p.451- 469, 1999.

FABRETTI, A. K.; FONSECA, I.C.B.; PANCIERI, I.V.C.; KNUPP, F.C. et al. Avaliação clínica, laboratorial e perfil eletroforético na determinação do prognóstico de cães hospitalizados. *Semina: Ciências Agrárias*, 6(35), p.3113-3126, 2014.

ARROW, B.R.; HUXTABLE, C.R.; MCGOVERN, V.J. Nephrotic syndrome in the cat due to diffuse membranous glomerulonephritis. *Pathology*, 1(1), p.67-72, 1969.

FERREIRA, J.C.; PATINO, C.M. What is survival analysis, and when should I use it? *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 42(1), 77, 2016.

FINCH, N.C.; SYME, H.M.; ELLIOTT, J. Parathyroid hormone concentration in geriatric cats with various degrees of renal function. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 241, p.326-1335, 2012.

FINCH, N.C. Measurement of glomerular filtration rate in cats - Methods and advantages over routine markers of renal function. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16(9), 736-748, 2014.

FINCH, N.C. Hypercalcaemia in cats. *The complexities of calcium regulation and associated clinical challenges. Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(5), p.387-399, 2016.

FINCH, N.C.; SYME, H.M.; ELLIOT, J. Risk factors of development of chronic kidney disease in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.30, p.602-610, 2016.

FINCH, N.C.; SYME, H.M.; ELLIOT, J. Repeated measurements of renal function in evaluating its decline in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, p.1-5, 2018.

FINCO, D.R.; BROWN, S.A.; BROWN, C.A. et al. Protein and calorie effects on progression of induced chronic renal failure in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 59, p-575-582, 1998.

FISHER, M.A. Bidirectional relationship between chronic kidney disease and periodontal disease: a study using structural equation modeling. *Kidney International*, 79, p.347-355, 2011.

FOSTER, D.J.; THODAY, K.L. Tissue sources of serum alkaline phosphatase in 34 hyperthyroid cats: a qualitative and quantitative study, *Research in Veterinary Science*, 68, p.89-94, 2000.

FOSTER, S.F. Urinalysis - making sure it counts. *Proceedings of the ISFM European congresso*, Budapest: Hungary, p.79-86, 2012.

FRAGKOU, F.C.; ADAMAMA-MORAITOU, K.K.; POUTAHIDIS, T.; PRASSINOS, N.N. et al. Prevalence and Clinicopathological Features of Triaditis in a Prospective Case Series of Symptomatic and Asymptomatic Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(4), p.1031-1045, 2016.

FREITAS, G.C.; VEADO, J.C.C.; CARREGARO, A.B. Testes de avaliação de injúria renal precoce em cães e gatos. *Semina: Ciências Agrárias*, 35(1), p.411-426, 2014.

GARRY, F.; CHEW, D.J.; HOFFSIS, G.F. Enzymuria as an index of renal damage in sheep with induced aminoglycoside nephrotoxicosis. *American Journal of Veterinary Research*, 3, p.428-432, 1990.

GEDDES, R.F.; ELLIOTT, J.; SYME, H.M. Relationship between plasma fibroblast growth factor-23 concentration and survival time in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29, p.1494-1501, 2015.

GOLDSTEIN, R.E.; MARKS, S.L.; KASS, P.H.; COWGILL, L.D. Gastrin concentrations in plasma of cats with chronic renal failure. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 213, p.826-828, 1998.

- GOWAN, R.A.; LINGARD, A.E.; JOHNSTON, L.; STANSEN, W. et al. Restrospective case – control study of the effects of long-term dosing with meloxicam on renal function in aged cats with degenerative joint disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13, p.752-761, 2011.
- GRAUER, G.F. Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, Philadelphia, v. 35, n. 3, p. 581-596, 2005.
- GRAUER, G.F. Feline Friendly Article - Feline Chronic Kidney Disease. *Today's Veterinary Practice*, March-April, p.1-6, 2015.
- GREENE, J.P.; LEFEBVRE, S.L.; WANG, M.; YANG, M. et al. Risk factors associated with the development of chronic kidney disease in cats evaluated at primary care veterinary hospitals. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 244(3), p.320-327, 2014.
- GUIMARÃES, R.R.; ORSINI, M.; MELLO, M.P.; EIGENHEER, J.F. et al. Atualização em Neuropatias Periféricas relacionadas às alterações neurais e vasculares ocorrentes na *Diabetes Mellitus* em modelos animais. *Revista Brasileira de Neurologia*, 45(2), p.13-20, 2009.
- HALL, J.A.; YERRAMILLI, M.; OBARE, E.; JEWELL, D.E. Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(6), p.1676-1683, 2014a.
- HALL, J.A.; YERRAMILLI, M.; OBARE, E.; YU, S. et al. Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in healthy geriatric cats fed reduced protein foods enriched with fish oil, L-carnitine, and medium-chain triglycerides. *Veterinary Journal*, 202(3), p.588-596, 2014b.
- HALL, J.A.; YERRAMILLI, M.; OBARE, E.; MELENDEZ, L.D. et al. Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(3), p.808-814, 2015.
- HALL, J.A.; YERRAMILLI, M.; OBARE, E.; ALMES, K. et al. Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in dogs with naturally occurring chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(3), p.794-802, 2016.
- HARTMANN, K. Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection. *Veterinary Immunology Immunopathology*, 143, 190-201, 2011.
- HENRI, C.J.; TURNQUIST, S.E.; SMITH, A.; GRAHAM, J.C. Primary renal tumours in cats: 19 cases (1992-1998). *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1(3), p165-170, 1999.
- HOFFMAN, W.E.; SOLTER, P.F. Chapter 12. Diagnostic enzymology of domestic animals In: J.J. KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. *Clinical Biochemsitry of Domestic Animals*. 6th Edition, Academic Press. p.351-378, 2008.
- HORWITZ, D.F.; RODAN, I. Behavioral awareness in the feline consultation understanding physical and emotional health. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 20, p.423-436, 2018.
- HOTHORN, T.; HORNIK K.; ZEILEIS, A. Unbiased Recursive Partitioning: A Conditional Inference Framework. *Journal of Computational and Graphical Statistics*, 15(3), p.651-674, 2006.

HOTHORN, T.; ZEILEIS, A. partykit: A Modular Toolkit for Recursive Partytioning in R. *Journal of Machine Learning Research*, 16, p.3905-3909, 2015.

HUTTIG, A. Urine collection in dogs and cats (2016) (revised 2016).
<http://www.iris-kidney.com/education/urine-collection.html>

JACOB, F.; POLZIN, D.J.; OSBORNE, C.A. et al. Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 226, p.393-400, 2005.

JACOB, F.; POLZIN, D.J.; OSBORNE, C.A. et al. Association between initial systolic blood pressure and risk of developing a uremic crisis or of dying in dogs with chronic renal failure. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 222, p.322-329, 2003.

JAFAR, T.H.; STARK, P.C.; SCHMID, C.H. et al. Progression of chronic kidney disease: The role of blood pressure control, proteinuria and angiotensin-converting enzyme inhibition. *Annals of Internal Medicine*, 139, p.244-252, 2013.

JERGENS, A.E.; ALLENSPACH, K. Feline Inflammatory Gastrointestinal Disease. In: LITTLE, S.E. *August's Consultations in Feline Internal Medicine*. 7. ed. St. Louis, Missouri:Elsevier, 2016. 12, p.129-137.

JEAPSON, R.E.; ELLIOTT, BRODBELT, D.; SYME, H.M. Effect of control of systolic blood pressure on survival in cats with systemic hypertension. *Journal of veterinary Internal Medicine*, 21, p.402-409, 2007.

JEPSON, R.E.; BRODBELT, D.; VALLANCE, C.; SYME, H.M. et al. Evaluation of predictors of development of azotemia in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, p.806-813, 2009.

JEPSON, R.E. Feline Systemic Hypertension - Classification and pathogenesis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13, p.25-34, 2011.

JEPSON, R.E. Current Understanding of the Pathogenesis of Progressive Chronic Kidney Disease in Cats. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 46, p.1015-1048, 2016.

JERUMS, G.; PANAGIOTOPOULOS, S.; TSALAMANDRIS, C. et al. Why is proteinuria such an important risk factor for progression in clinical trials? *Kidney International*, 52, p.87-92, 1997.

JUNG, K.; MATTENHEIMER H; BURCHARDT, U. Urinary enzymes in clinical and experimental medicine. 1992. Berlin: *Springer-Verlag*.

KLAGE, M.J.; WHELTON, P.K.; RANDALL, B.L. et al. Blood pressure in end-stage renal disease in men. *The New England Journal of Medicine*, 334, p.13-18, 2005.

KING, J.N. GUNN-MOORE, D.A.; TASKER, S.; GLEADHILL, A. et al. Tolerability and efficacy of benazepril in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, p.1054-1064, 2006.

KING, J.N.; TASKER, S.; GUNN-MOORE, D.A. et al. Prognostic factors in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, p.906-916, 2007.

KIDDER, A.C.; CHEW, D. Treatment Options for hyperphosphatemia en Feline CKD: What's Out There? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(11), p.913-924, 2009.

- KITCHELL, B.E.; STROMBECK, D.R.; CULLEN, J.; HARROLD, D. Clinical and pathologic changes in experimentally induced acute pancreatitis in cats. *American Journal of Veterinary Research* 47, p.1170-1173, 1986.
- KITTLESON, M.D. Feline myocardial disease. In: S.J. ETTINGER & E.C. FELDMAN, *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6th ed., Elsevier Saunders, p.1087- 1095, 2005.
- KOBAYASHI, D.L.; PETERSON, M.E.; GRAVES, T.K. et al. Hypertension in cats with chronic renal failure or hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 4, p58-62, 1990.
- KRUTH, S.A.; COWGILL, LD. Renal glucose transport in the cat. *Proceedings of the ACVIM scientific forum*, San diego:USA, p.78, 1982.
- KUWAHARA, Y.; OHBA.; KITO, K.; KUWAHARA, N. et al. Association of laboratory data and death within one month in cats with chronic renal failure. *Journal of Small Animal Practice*, 47, p.446-450, 2006.
- LAFLAMME, D.P. Development and validation of a body condition score system for cats: a clinical tool. *Feline Practice*, 25, p.13-17, 1997.
- LANGSTON, C.E.; REINE, N.J. Hyperthyroidism and the kidney. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21(1), p.17-21, 2006.
- LAPPIN, M.R.; BASARABA, R.J.; JENSEN, W.A. Interstitial nephritis in cats inoculated with Crandell Rees feline kidney cell lysates. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 8, p.353- 356, 2006.
- LASCELLES, B.D.X. Feline Degenerative Joint Disease. *Veterinary Surgery*, 39(1), p.2-13, 2010.
- LAWLER, D.F.; EVANS, R.H.; CHASE, K.; ELLERSIECK, M. et al. The aging feline kidney: A model mortality antagonist? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 8, p.363-371, 2006.
- LEES, G.E.; BROWN, S.A.; ELLIOTT, J. et al. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (small animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19, p.377-385, 2005.
- LEGENDRE, P.; LEGENDRE, L. Numerical Ecology. 3rd English ed. Elsevier. 2012.
- LEKCHAROENSUK, C.; LULICH, J.P.; OSBORNE, C.A. et al. Association between patient-related factors and risk of calcium oxalate and magnesium ammonium phosphate urolithiasis in cats. *Journal of Veterinary Medical Association*, 217, p.520-525, 2000.
- LEKCHAROENSUK, C.; OSBORNE, C.A.; LULICH, J.P. Epidemiologic study of risk factors for lower urinary tract diseases in cats. *Journal of Veterinary Medical Association*, 218, p.1429-1435, 2001.
- LEVY, J.; CRAWFORD, C.; HARTMANN, K.; HOFMANN-LEHMANN, R. et al. 2008 American Association of Feline Practitioners' feline retrovirus management guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10(3), p.300-316, 2008.
- LING, G.V.; RUBY, A.L.; JOHNSON, D.L.; THURMOND, M. et al. Renal Calculi in Dogs and Cats: Prevalence, Mineral Type, Breed, Age, and Gender Interrelationships (1981-1993). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 12, p.11-21, 1998.
- LINK, K.R.; RAND, J.S. Changes in blood glucose concentration are associated with relatively rapid changes in circulating fructosamine concentrations in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10(6), p.583-592, 2008.

- LISTER, A.; MOSS, S.; PLATELL, J.; TROTT, DJ. Occult bacterial lower urinary tract infections in cats - urinalisys and culture findings. *Veterinary Microbiology*, 136, p.130-134, 2009.
- LITTMAN M.P. Spontaneous systemic hypertension in 24 cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18, p.79-86, 1994.
- LUCKE, V.M. Renal disease in the domestic cat. *The Journal of Pathology and Bacteriology*, 95(1), p.67-91, 1968.
- LULICH, J.P.; OSBORNE, C.A.; O'BRIEN, T.D. et al. Feline renal failure: questions, answers, questions. *Compendium On Continuing Education For The Practicing Veterinarian*, Yardley, 14(2), p.127-152, 1992.
- LUTZ, H. Feline retroviruses: a brief review. *Veterinary Microbioogy*, 23, p.131-146, 1990.
- MAFRA, D. Revisão: Minerais e doença renal crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 25(1), p.17-24, 2003.
- MAGGIO F.; DEFRANCESCO T.C.; STKINS C.E. et al. Ocular lesions associated with systemic hypertension in cats: 69 cases (1985-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217, p.695-702, 2000.
- MARINO, C.L.; LASCELLES, B.D.; VADEN, S.L; GRUEN, M.E. et al. Prevalence and classification of chronic disease in cats randomly selected from four age groups and in cats recruited for degenerative joint disease studies. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16(6), p.465-472, 2014.
- MARTINEZ-RUZAFÁ, I.; KRUGER, J.M.; MILLER, R.; SWENSON, C.L. et al. Clinical features and risk factors for developmente of urinary tract infections in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(10), p.729-740, 2012.
- MATHUR, S.; SYME, H.; BROWN, C.A.; ELLIOT, J. et al. Effects of the calcium channel antagonist amlodipine in cats with surgically induced hypertensive renal insufficiency. *American Journal of veterinary Research*, 63(6), p.833-839, 2002.
- MAYER-ROENNE, B.; GOLDSTEIN, R. ERB, H.N. Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 9(2), p.124-132, 2007.
- MCLELAND, S.M.; CIANCIOLO, R.E.; DUNCAN, C.G.; QUIMBY, J.M. A comparison of biochemical and histopathologic staging in cats with chronic kidney disease. *Veterinary Pathology*, 52, p.524-534, 2015.
- MENESES, T.D. Doença periodontal e glomerulonefrite em cães. 2013. 108 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2013.
- MIDKIFF, A.M.; CHEW, D.J.; RANDOLPH, J.F. et al. Idiopathic hypercalcemia in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14, p.619-626, 2000.
- MIYAGAWA Y.; TAKEMURA N.; HIROSE H. Assessments of factors that affect glomerular filtration rate and indirect markers of renal function in dogs and cats. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 72(9), p.1129-1136, 2010.
- MOONEY, C.T.; THODAY, K.L.; DOXEY, D.L. Carbimazole therapy of feline hyperthyroidism, *Journal of Small Animal Practice*, 33(5), p.228-235, 1992.

MOONEY, C.T. Feline hyperthyroidism: diagnostics and therapeutics. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 31(5), p.963-983, 2001.

MOONEY, C.T.; PETERSON, M.E. Feline hyperthyroidism. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*. 3th ed. Gloucester:British Small Animal Veterinary Association, p.95-111, 2004.

MOORES, A.L.; GREGORY, S.P. Duplex gall bladder associated with choledocholithiasis, cholecystitis, gall bladder rupture and septic peritonitis in a cat. *Journal of Small Animal Practice*, 48, p.404-409, 2007.

NASH, A.S.; WRIGHT, N.G.; SPENCER, A.J.; THOMPSON, H. et al., Membranous nephropathy in the cat: a clinical and pathological study. *Veterinary Record*, 105(4), p.71-77, 1979.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *American Journal Kidney Disease*, 39, S1-S266, 2002.

OLBRICHT, C.J.; CANNON, J.K.; GARG, L.C. et al. Activities of cathepsin B and L in isolated nephron segments from proteinuric and nonproteinuric rats. *American Journal of Physiology*, 250, p.1055-1062, 1986.

OLI, A.; TOZON, N.; GUIDI, G.; PISTELLO, M. Renal Alterations in Feline Immunodeficiency Virus (FIV)-Infected Cats: A Natural Model of Lentivirus-Induced Renal Disease Changes. *Viruses*, 4(9), p.1372-1389, 2012.

OLIVEIRA, J.; PALHARES, M.S.; VEADO, J.C.C. Nutrição clínica em animais hospitalizados: da estimulação do apetite à nutrição parenteral. *Revista da FZVA. Uruguaiana*, 15(1), p.172-185, 2008.

ONG, A.; MOORHEAD, J. Tubular lipidosis: epiphenomenon or pathogenetic lesion in human renal disease. *Kidney International*, 45, p.753-762, 1994.

OTTE, C.M.A.; PENNING, L.C.; ROTHUIZEN, J. Feline biliary tree and gallbladder disease: A etiology, diagnosis and treatment. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(5), p.514-528, 2017.

PAEPE, D.; SAUNDERS, J.H.; BAVEGEMS, V., PAES, G. et al. Screening of Ragdoll cats for kidney disease: a retrospective evaluation. *Journal of Small Animal Practice*, 53(10), p.572-577, 2012.

PAEPE, D.; SAUNDERS, J.H.; BAVEGEMS, V.; COMBES, A. et al. Prospective evaluation of ragdoll and control cats for kidney disease by routine laboratory parameters and ultrasonography. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(6), p.1537-1537, 2013.

PAEPE, D.; DAMINET, S. Feline CKD. Diagnosis, staging and screening - what is recommended?. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15, p.15-27, 2013.

PAEPE, D.; GHYS, L.F.E.; SMETS, P.; LEFEBVRE, H.P et al. Routine kidney variables, glomerular filtration rate and urinary cystatin C in cats with diabetes mellitus, cats with chronic kidney disease and healthy cats, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(10), p.880-888, 2015.

PALM, F.; NORDQUIST, L. Renal tubulointerstitial hypoxia: cause and consequence of kidney dysfunction. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 8(7), p.474-480, 2011.

PALM, C.A.; WESTROPP, J.L. Cats and Calcium Oxalate - Strategies for managing lower and upper tract stone disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13(9), p.651-660, 2011.

PEDERSEN, N.C. REVIEW ARTICLE: A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963-

2008. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11, p.225-258, 2009.

PERRY, R.; TUTT, C. Periodontal disease in cats. Back to basics - with an eye on the future. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17, p.45-65, 2015.

PETERSON, M.E.; KINTZER, P.P.; CAVANAGH, P.G. et al. Feline hyperthyroidism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 131 cases. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 183, p.103-110, 1983.

PETERSON, M.E. Diagnostic tests for hyperthyroidism in cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21(1), p.2-9, 2006.

PIMENTA, M.M.; RECHE-JÚNIOR, A.; FREITAS, M.F., KOGIKA, M.M. et al. Estudo da ocorrência de litíase renal e ureteral em gatos com doença renal crônica. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 34(6), p.555-561, 2014.

PIPERS, F.S.; HAMLIN, R.L. Clinical use of echocardiography in the domestic cat. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 176, p.57-61, 1980.

PLIER, M.L.; GRINDEM, C.B.; MACWILLIAMS, P.S.; STEVENS, J.B. Serum Fructosamine Concentration in Nondiabetic and Diabetic Cats. *Veterinary Clinical Pathology*, 27(2), p.34-39, 1998.

POLZIN, D.J. Chronic kidney disease. IN: BARTGES, J.; POLZIN, D.J. *Nephrology and urology of small animals*. Ames:Wiley-Blackwell, p.433-471, 2011.

POLZIN, D.J. Chronic Kidney Disease in Small Animal. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 41(1), p.15-30, 2011.

POLZIN, D.J. Evidence-based step-wise approach to managing chronic kidney disease in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 23(2), p.205-215, 2013.

POUCHELON, J.L.; ATKINS, C.E.; BUSSADORI, C.; OYAMA, M.A. et al. Cardiovascular-renal axis disorders in the domestic dog and cat: a veterinary consensus statement. *Journal of Small Animal Practice*, 56, p.537-552, 2015.

PRUNOTTO, M.; GHIGGERI, G.; BRUSCHI, M et al. Renal fibrosis and proteomics: current knowledge and still key open questions for proteomic investigation. *Journal of Proteomics*, 74, p.1855-1870, 2011.

PUCHOT, M.L.; COOK, A.K.; POHLIT, C. Subclinical bacteriuria in cats: prevalence, findings on contemporaneous urinalyses and clinical risk factors. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(12), p.1238-1244, 2017.

QUIMBY, J.M.; DOWERS, K.; HERNDON, A.K; RANDALL, E.K. Renal pelvic and ureteral ultrasonographic characteristics of cats with chronic kidney disease in comparison with normal cats, and cats with pyelonephritis ou ureteral obstruction. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19, p.784-790, 2017.

R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. 2008. <http://www.R-project.org>.

RAMOS, J.M.C. (2011). Estudo epidemiológico de diabetes mellitus na clínica veterinária de Santa Luzia II do concelho de Guimarães. Universidade Técnica de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária, Lisboa. 72p.

- RAND, J. Current understanding of feline diabetes: Part 1, pathogenesis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, (3), p.143-53, 1999.
- RAND, J.S.; KINNAIRD, E.; BAGLIONI, A.; BLACKSHAW, J. et al. Acute stress hyperglycemia in cats is associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16, p.123-132, 2002.
- REMUZZI, G.; BERTANI, T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *New England Journal of Medicine*, 339 p.1448-1456, 1998.
- REEVE-JOHNSON, M.K.; RAND, J.S.; VANKAS, D.; ANDERSON, S.T. et al. Cutpoints for screening blood glucose concentrations in healthy senior cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(12), p.1181-1191, 2017.
- REPPAS, G.; FOSTER, S.F. Practical urinalysis in the cat. 1: Urine macroscopic examination 'tips and traps'. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18, p.190-202, 2016.
- REYNOLDS B.; LEFEBVRE H.P. Feline CKD. Pathophysiology and risk factors - what do we know? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15, p.3-14, 2013.
- RSHNIW, M.; PION, P.D. Is treatment of feline hypertrophic cardiomyopathy based in science or faith? A survey of cardiologists and a literature search. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13, p.487-497, 2011.
- RISDON, R.A.; SLOPER, J.C.; DE WARDENER, H.E. Relationship between renal function and histological changes found in renal-biopsy specimens from patients with persistent glomerular nephritis. *The Lancet*, 292, p.363-366, 1968.
- RODRÍGUEZ, O.C. Avaliação da Função Renal. IN: RODRÍGUEZ, O.C. *Manual de Nefrologia e Urologia Clínica Canina e Felina*. 1ª ed. São Paulo:MedVet 2012, p.55-64., 246 p.
- RONCO, C.; HAAPIO, M.; HOUSE, A.A. et al. Cardiorenal syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 52, p.1527-1539, 2008.
- RONCO, C.; MCCULLOUGH, P.; ANKER, S. D. et al. Cardiorenal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *European Heart Journal*, 31, p.703-711, 2010.
- ROSOL, T.J.; CHEW, D.J.; NAGODE, L.A.; CAPEN. C.C. Pathophysiology of calcium metabolism. *Veterinary Clinical Pathology*, 24, p.49-63, 1995.
- ROSS, L.A.; FINCO, D.R.; CROWELL, W.A. Effect of dietary phosphorus restriction on the kidneys of cats with reduced renal mass. *American Journal of Veterinary Research*, 43, p.1023-1026, 1982.
- ROSS, S.J.; OSBORNE, C.A.; KIRK, C.A. et al. Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(6), p.949-957, 2006.
- ROSS, S.J.; OSBORNE, C.A.; LEKCHAROENSUK, C.; KOEHLER, L.A. et al. A case-control study of the effects of nephrolithiasis in cats with chronic kidney disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 230(12), p.1854-1859, 2007.
- ROSSERT, J.; FROISSART, M. Role of anemia in progression of chronic kidney disease. *Seminars in Nephrology* 2006; 26, p.283-89, 2006.

ROUDEBUSH, P.; FORRESTER, S.D. What is the evidence? Therapeutic foods for cats with chronic kidney disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 236(4), p.416-417, 2010.

ROURA, X. (IRIS, 2016). Risk factors in dogs and cats for development of chronic kidney disease (2016). http://www.iris-kidney.com/education/risk_factors.html

RUBIN, S.I. Chronic renal failure and its management and nephrolithiasis: a review. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 27(6), p.1331-1354, 1997.

SAVARY, K.C.M.; PRICE, G.S.; VADEN, S.L. Hypercalcemia in Cats: A Retrospective Study of 71 Cases (1991–1997). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(2), p.184-189, 2000.

SENNELLO, K.A.; SCHULMAN, R.L.; PROSEK, R. et al. Systolic blood pressure in cats with diabetes mellitus. *Journal of American Veterinary Association*, 223(2), p.198-201, 2003.

SCHMIDT, D.M.; SCRIVANI, P.V.; DYKES, N.L.; GOLDSTEIN, R.M.; et al. Comparison of glomerular filtration rate determined by use of single-slice dynamic computed tomography and scintigraphy in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 73(4), p.463-469, 2012.

SCHMIEDT, C.W.; BRAINARD, B.G.; HINSON, W.; BROWN, S.A. et al. Unilateral renal ischemia as a model of acute kidney injury and renal fibrosis in cats. *Veterinary Pathology*, 53(1), p.87-101, 2016.

SPALLA, I.; LOCATELLI, C.; RISCAZZI, G.; SANTAGOSTINO, S. et al. Survival in cats with primary and secondary cardiomyopathies. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(6), p.501-509, 2016.

SPARKES, A.H.; CANNON, M.; CHURCH, D.; FLEEMAN, L. et al. ISFM Consensus Guidelines on the Practical Management of Diabetes Mellitus in Cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17, p.235-250, 2015.

SPARKES A.H.; CANEY S.; CHALBOUB S. et al. ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Feline Chronic Kidney Disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18, p.219-239, 2016.

SYME H.M.; BARBER P.J.; MARKWELL P.J. et al. Prevalence of systolic hypertension in cats with chronic renal failure at initial evaluation. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 220, p.1799-1804, 2002.

SYME, H.M.; MARKWELL, P.J.; PFEIFFER, D.; ELLIOTT, J. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(3), p.528-535, 2006.

SYME, H.M. Cardiovascular and Renal Manifestations of Hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37, p.723-743, 2007.

SYME, H.M. Proteinuria in cats: prognostic marker or mediator? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(3), p.211-218, 2009.

TANG, S.; SHEERIN, N.S.; ZHOU, W. et al. Apical proteins stimulate complement synthesis by cultured human proximal tubular epithelial cells. *Journal of the American Society of Nephrology*, 10, p.69-76, 1999.

TAYLOR, S.; SPARKES, A. Feline CKD new horizons - where do we go from here? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v.15, p.45-52, 2013.

TAYLOR, S.S.; SPARKES, A.H.; BRISCOE, K. ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and

- Management of Hypertension in Cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(3) p.288-303, 2017.
- TENNANT, B.C. Hepatic Function In: KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, 6th. Ed. USA:Academic Press. p.379-412, 2008.
- THEISEN, S.K.; DIBARTOLA, S.P.; RADIN, J.; CHEW, D.J. et al. Muscle Potassium Content and Potassium Gluconate Supplementation in Normokalemic Cats With Naturally Occurring Chronic Renal Failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11(4), p.212-217, 1997.
- THERNEAU, T.; ATKINSON, B. Rpart: Recursive Partitioning and Regression Trees. R package version 4.1-13. <https://CRAN.R-project.org/package=rpart>. 2018.
- TREVEJO, R.T.; LEFEBVRE, S.L.; YANG, M.; RHOADS, C. et al. Survival analysis to evaluate associations between periodontal disease and the risk of development of chronic azotemic kidney disease in cats evaluated at primary care veterinary hospitals. *Journal of American Veterinary Association*, 252(6), p.710-720, 2018.
- TUZIO, H. Acute and Chronic renal failure: Urinary problems. IN. LAPPIN, M.R. *Feline Internal Medicine Secrets: Questions you will be asked on rounds, in the clinic, on exams*. Philadelphia:Hanley & Belfus. p.183-202, 2001.
- VALENCIANO, C.A.; DECKER, S.L.; COWELL, L.R. Interpretação de respostas de leucócitos felinos. In: WEISS, D.J.; WARDROP, K.J.; SCHALM, O.W. (Eds.) *Schalm's Veterinary Hematology*, 6.ed, Wiley-Blackwell, Ames, Cap. 49, p. 335, 2010.
- VASKE, H.H.; SCHERMERHORN, T.; GRAUER, G.F. Effects of feline hyperthyroidism on kidney function: a review. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(2), p.55-59, 2016.
- VEADO, J.C.; ROCHA, D.F.; COBUCCI, G.C. et al. Gama glutamiltransferase urinária, proteína urinária e fósforo sérico no diagnóstico precoce da insuficiência renal aguda induzida em cães. In: *Combravet*, 2003.
- VEADO J.C.; SANTOS K.K.F.; ANJOS T.M. *Injúria Renal Aguda*. In: SANTOS K.K.F. *Guia Prático de Nefrologia em Cães e Gatos*, 1ª ed. RJ: JF Livros, 2014, p.23-32.
- VENABLES, W.N.; RIPLEY, B D. *Modern Applied Statistics with S*. New York:Springer. 2002.
- VIANNA, P.T.G. Marcadores biomoleculares da insuficiência renal. In: Ismar Lima Cavalcante; Fernando Antonio de Freitas Cantinho; Alexandre Assad. (Org.). *Medicina Perioperatória*. 1ed. Rio de Janeiro: Sociedade de Anestesiologia do estado do Rio de Janeiro, p.57-61, 2006.
- WALKER, D.S.; SYME, H.M.; MARKWELL, P.; ELLIOTT, J. Predictors of survival in healthy, non-azotemic cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18, p.417, 2004.
- WSAVA GLOBAL NUTRITIONAL GUIDELINES, 2011.
<http://www.wsava.org/WSAVA/media/Documents/Guidelines/WSAVA-Global-Nutritional-Assessment-Guidelines-2011-final.pdf>.
- WATSON, A.D. Urine specific gravity in practice. *Australian Veterinary Journal*, 76(6), p.392-398, 1998.
- WATSON, A.D.J.; LEFEBRE, H.P.; CONCORDET, D. et al. Plasma exogenous creatinine clearance test in dogs; comparison with other methods and proposed limited sampling strategy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16(1), p.22-33, 2002.
- WATSON, A.D.J.; LEFEBRE, H.P.; ELLIOT, J. Urine Specific Gravity (revised 2015).

http://iris-kidney.com/education/urine_specific_gravity.html.

WEI, T.; SIMKO, V. R package "corrplot": Visualization of a Correlation Matrix (Version 0.84). Available from <https://github.com/taiyun/corrplot> 2017.

WEISS, D.J.; GAGNE, J.M.; ARMSTRONG, P.J. Relationship between inflammatory hepatic disease and inflammatory bowel disease, pancreatitis and nephritis in cats. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 6, p.1114-1116, 1996.

WEESE, J.S.; BLONDEAU, J.M.; BOOTHE, D.; BREITSCHWERDT, E.B. et al. Antimicrobial Use Guidelines for Treatment of Urinary Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. *Veterinary Medicine International*, 9p., 2011.

WHITE, J.D.; STEVENSON, M.; MALIK, R.; SNOWN, D. et al. Urinary tract infections in cats with chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(6), p.459-465, 2013.

WORWAG S.; LANGSTON C. Acute intrinsic renal failure in cats: 32 cases (1997–2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(5), p.728-732, 2008.

YABUKI, A.; MITANI, S.; FUJIKI, M. et al. Comparative study of chronic kidney disease in dogs and cats: induction of myofibroblasts. *Research of Veterinary Science*, 88(2), p.294-299, 2010.

XENOULIS, P.G. Current Concepts in Feline Pancreatitis. *Topics in Companion Animal Medicine*, 23(4), p.185-192, 2008.

YU L.; ABENSUR H.; BARROS E.J.G. et.al. Insuficiência renal aguda: diretriz da Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Jornal Brasileiro de Nefrologia, São Paulo*, 24(1), p. 37-39, 2002.

ZEL, M.K.; TOZON, N.; SVETE, A.N. A plasma and erythrocyte glutathione peroxidase activity, serum selenium concentration, and plasma total antioxidant capacity in cats with IRIS stages I-IV. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(1), p.130-136, 2014.

ZINI, E.; BENALI, S.; COPPOLA, L.; GUSCETTI, F. et al. Renal Morphology in Cats With Diabetes Mellitus. *Veterinary Pathology*, 51(6), p.1143-1150, 2014.

9. ANEXO

Tabela Suplementar. Seleção automatizada passo a passo por meio de permutações do modelo máximo.

A. Bioquímica + Hemograma + Urina				
Variável	R2.adj	AIC	valor F	Valor P
Frutosamina	0,3	-93	2,07	0,03
Amilase	0,3	-92,7	2,1	0,03
Lipase Imunorreativa	0,29	-92,5	2,44	0,02
Cálcio	0,29	-92	2,67	0,01
Leucócitos Totais	0,28	-91	3,03	0,01
Neutrófilos Segmentados Absolutos	0,28	-90	2,78	0,005
Densidade urinária	0,27	-89	4,85	0,005
RPC urinária	0,256	-86	6,88	0,005
Ureia	0,23	-81	9,95	0,005
Glicose	0,20	-73	9,89	0,005
Creatinina	0,17	-65	11,4	0,005
T4 Total	0,13	-56	11,2	0,005
Globulina	0,09	-47	21,67	0,005
B. Sinais Clínicos				
Palidez	0,215	-69,8	1,88	0,045
Icterícia	0,212	-69,8	1,88	0,05
Poliúria / Polidipsia	0,21	-69,9	2,55	0,005
Encefalopatia	0,20	-69	3,1	0,005
Diarreia	0,19	-68	4,1	0,005
Escore de condição corporal	0,18	-65,8	4,1	0,005
Inapetência / Anorexia	0,17	-63,6	4,99	0,005
Pressão Arterial	0,15	-60,5	5,8	0,005
Idade	0,14	-56,6	8,76	0,005
Dor	0,10	-49,9	11,28	0,005
Perda de peso	0,06	-40,7	15,14	0,005
C. Achados de Ultrassom				
Alteração relação córtico-medular	0,19	-67	2,34	0,015
Hipotrofia / Hipoplasia Unilateral	0,19	-66	2,73	0,005
Pielonefrite	0,18	-65	2,5	0,02
Renomegalia bilateral	0,18	-65	2,85	0,02
Superfície irregular	0,17	-64	3,57	0,005
Litíase	0,17	-62,3	3,91	0,005
Hiperecogenicidade cortical	0,15	-60,4	9,29	0,005
Perda distinção córtico-medular	0,11	-53	28,7	0,005
D. Modelo Máximo				
Fósforo	0,5	-146,8	2,16	0,025
Icterícia	0,5	-146,3	2,2	0,015
Prostração	0,5	-145,7	2,2	0,03
Litíase	0,5	-145,1	2,4	0,05
Esteatite peri-renal	0,49	-144,3	2,3	0,05
Vômito	0,48	-143,6	2,1	0,02
Constipação	0,48	-143,2	2,2	0,02
Sódio	0,48	-142,6	2,1	0,04
Bilirrubina Total	0,47	-142,3	2,7	0,005
AST	0,47	-141,2	2,3	0,035
GGT	0,46	-140,6	2,2	0,015
Náusea	0,46	-140,1	2,2	0,025
Lipase Imunorreativa	0,46	-139,7	2,6	0,015
Leucócitos Totais	0,45	-138,8	2,7	0,005
Neutrófilos	0,45	-137,8	2,8	0,005
Cálcio	0,44	-136,7	2,7	0,005
Cisto renal	0,44	-135,8	3,1	0,005
Hipotrofia / Hipoplasia nnilateral	0,43	-134,4	3,1	0,005
Inapetência / Anorexia	0,43	-134,4	3,1	0,005
Diarreia	0,42	-131,5	4,07	0,005
Encefalopatia	0,41	-129,1	4,2	0,005
RPC urinária	0,41	-126,6	4,07	0,005
Perda de peso	0,39	-124,3	4,1	0,005
Pielonefrite	0,38	-122	4,2	0,005
Idade	0,37	-119,6	4,97	0,005

Ureia	0,36	-116,4	5,8	0,005
Creatinina	0,35	-112,4	4,3	0,005
Hiperecogenicidade cortical	0,34	-110	7,2	0,005
Volume Globular	0,34	-104,6	8,5	0,005
Glicose	0,29	-97,9	11,6	0,005
Dor	0,26	-88,3	11,2	0,005
T4 Total	0,22	-79,2	12,6	0,005
Globulina	0,18	-68,7	18	0,005
Perda distinção córtico-medular	0,11	-53,2	28,7	0,005

A. variáveis das análises bioquímica + hemograma + urina. B. sinais clínicos. C. achados de ultrassom. D. todas as variáveis. As variáveis foram ordenadas de acordo com o maior coeficiente de correlação (R^2). Em destaque as variáveis que apresentaram correlação entre A, B, C e D.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Título do Projeto:

Variáveis preditoras da doença renal crônica e suas comorbidades em gatos (*Felis catus*).

Nome do pesquisador principal:

Dra. Fabíola de Oliveira Paes Leme.

Protocolo CEUA:

227/2017.

Cronograma:

Serão coletados dados laboratoriais e de imagem de pacientes felinos já atendidos na rotina clínica.

Benefícios:

Identificar fatores de risco e comorbidades que possam resultar em progressão da doença renal felina. Dessa maneira, o emprego mais racional, preventivo, bem como curativo, dos conceitos de renoproteção, oferecerá ao paciente felino nefropata, maior sobrevida e melhor qualidade de vida.

Sua autorização para a inclusão do seu animal nesse estudo é voluntária. Seu(s) animal(s) poderá(ão) ser retirado(s) do estudo, a qualquer momento, sem que isso cause qualquer prejuízo ao(s) mesmo(s). A confidencialidade dos seus dados pessoais será preservada. Os membros da CEUA ou as autoridades regulatórias poderão solicitar suas informações, e nesse caso, elas serão dirigidas especificamente para fins de inspeções regulares. A Médica Veterinária responsável pelo(s) seu(s) animal(is) será Tathiana Mourão dos Anjos, inscrita no CRMV-MG sob o nº. 6450. Além dela, a equipe da Pesquisadora Principal, Fabíola de Oliveira Paes Leme, também se responsabilizará pelo bem estar do(s) seu(s) animal(s) durante todo o estudo e ao final dele. Quando for necessário, durante ou após o período do estudo, você poderá entrar em contato com a Pesquisadora Principal ou com a sua equipe pelos contatos: (031) 3409-2225 emergência: 3409-2000 ou 99102-9000.

Fui devidamente esclarecido(a) sobre todos os procedimentos deste estudo, seus riscos e benefícios ao(s) meu(s) animal(s) pelo(s) qual(is) sou responsável. Fui também informado que posso retirar meu(s) animal(is) do estudo a qualquer momento. Ao assinar este Termo de Consentimento, declaro que autorizo a participação do(s) meu(s) animal(s), identificado (s) a seguir, neste projeto. Este documento será assinado em duas vias, sendo que uma via ficará comigo e outra com o pesquisador.

Identificação do animal: _____ Espécie _____
Raça _____ Idade _____ Sexo _____

Belo Horizonte, ____/____/____

Nome e assinatura do tutor do animal envolvido na pesquisa



Nome e assinatura do pesquisador

Fabiola de Oliveira Paes Leme - CRMV-MG 9471
Escola de Veterinária da UFMG - (31) 3409-2225
Av. Antônio Carlos, 6627 - Pampulha 31270-901 - BELO HORIZONTE - MG

Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) - UFMG

Unidade Administrativa II (Prédio da FUNDEP) Segundo Andar, Sala 2005
Av. Antônio Carlos, 6627 - Pampulha 31270-901 - BELO HORIZONTE - MG
TEL.: 31 3409-4516 Horário de atendimento: de 9:00 às 12:00 e de 14:00 às 17:00



Ficha de Identificação, Anamnese e Exame Clínico

Data:	Dia da Semana:	Horário:	
Dados do (a) Tutor (a)			
Nome:			
Rua / Avenida:		Bairro:	
Cidade:		Estado:	CEP:
Telefones:			
e-mail:			
Dados do Animal			
Nome:			
Sexo: () Macho () Fêmea () Castrado () Inteiro () Cio			
Raça:		Pelagem:	
Data de Nascimento:		Peso:	
Condição Corporal:			
() 1 = Muito Magro     () 7 = Sobre peso    () 3 = Magro  () 5 = Ideal   () 9 = Obeso			

Temperamento: () 1-Apático, quieto () 2-Confuso, medroso, ansioso () 3-Receptivo, calmo, tranquilo () 4-Impaciente, estressado, agitado () 5-Agressivo, bravo, irascível

Manejo durante a mensuração da PA: () 1-Fácil de manipular () 2-Difícil de manipular

Modo habitual de contenção: () Carinho na cabeça () Cangote () Toalha () Bolsa de contenção () Contenção química

Nº de gatos na moradia: () Único () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 () 8 () 9 () 10 () Outros:

Tipo de moradia: () Casa () Apartamento () Abrigo () Gatil () Rua () Sítio () Outros

Tem acesso à rua ou já teve? () Sim () Não

Apetite: () Normal () Mais que o usual () Voraz/Rouba comida () Menos que o usual () Não come () Não sabe

Está comendo por vontade própria? () Sim () Não () Por meio de seringa () Por meio de sonda () Não sabe

Quanto ao peso: () Estável () Perda de peso () Ganho de peso () Não sabe

Tipo de Alimentação: () Ração Seca () Ração Úmida () Comida Caseira

Faz uso de areia sanitária? () Sim () Argila () Sílica Qual? _____ () Não () Jornal () Jardim

Nº de vasilhas sanitárias na casa? () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 () 8 () 9 () 10

Local de micção: () Vasilhas sanitárias () Em outros locais da moradia: Qual? _____

Local de defecação: () Vasilhas sanitárias () Em outros locais da moradia: Qual? _____

Faz uso de alguma medicação? () Sim () Não () Não sabe. Qual? _____ Quando? _____

É alérgico a alguma medicação? () Sim () Não () Não sabe. Qual? _____

Testado FIV/Felv? () Sim () Não () Não sabe. Qual teste, resultado e quando? _____

Vacinação anual em dia? () Tríplice felina () Quádrupla felina () Quíntupla felina () Raiva Quando? _____

Vermifugação em dia? () Sim () Não Qual marca, dose e quando? _____

Ingestão de água: () Normal () Mais que o usual () Menos que o usual () Não ingere água () Não sabe

Vômito: () Sim () Não () Esporádico () Todos os dias () Ocasionalmente no mês () Frequentes há vários anos

Tipo de vômito: () Líquido amarelado () Líquido esbranquiçado () Líquido esverdeado () Líquido com comida digerida ()
Fétido () Odor de fezes () Escuro e em jato Outros _____

Regurgitação: () Sim () Não () Esporádica () Todos os dias () Ocasionalmente no mês () Frequentes há vários anos

Tipo de Regurgitação: () Com formato de charuto de pêlo () Com formato de alimento não digerido

Micção: () 1 a 2 vezes por dia () 3 vezes por dia () Pouca quantidade de urina várias vezes por dia () Dor ao urinar () Goteja urina () Não urina () Não sabe

Urina: () Amarela () Transparente () Vermelha () Marrom () Não sabe

Defecação: () 1 x dia () 2 x dia () 3 x dia () Mais de 3 x dia () Dificuldade para defecar () Não sabe
() Dor para defecar () Não defeca () Não sabe () Coloração Marrom () Preta () Clara

Fezes: () Duras () Moles/Pastosas () Semi-líquidas () Líquidas () Com muco () Com sangue () Não sabe

Outras características ou problemas do animal que julgar importante citar: _____

Hidratação: () Normal () Desidratação < 5% () Desidratação 6-7% () Desidratação 8-9% () Desidratação 10-12%

Mucosa: () Normal () Hipocorada () Ictérica () Cianótica () Hiperêmica

Linfonodos: () Normais () Aumentados Qual (is): _____

Frequência respiratória: _____ mov/min () Normal () Taquipneia () Bradipneia () Dispneia inspiratória
() Dispneia expiratória () Paradoxal () Arquejando ofegante

Frequência cardíaca: _____ bat/min Temp. _____ °C

Som cardíaco: () Normal () Arritmia () Ritmo de galope () Sopro grau _____ Foco _____ () Choque de ponta () Regurgitação mitral () Regurgitação tricúspide

Pressão arterial sistólica: _____ mmHg **Pressão arterial diastólica:** _____ mmHg **Pressão arterial diastólica:** _____ mmHg
Manguito nº: _____ Local da mensuração: _____ Posição para mensuração: _____

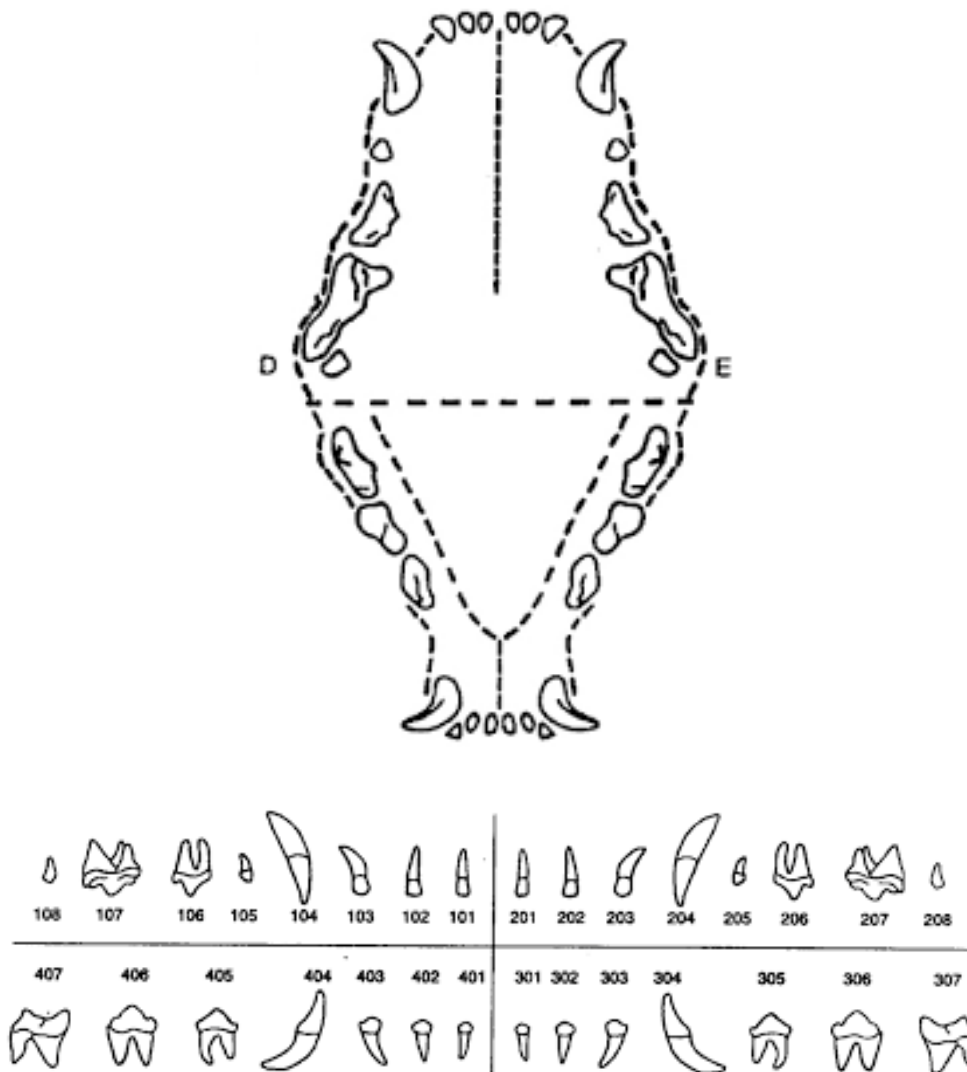
Tórax: Normal () Efusão pleural () Edema pulmonar () Pneumotórax () Fratura de costela () Massa mediastinal

Narinas: () Secreção nasal direita _____ () Secreção nasal esquerda _____ Ruído nasal _____ () Deformadas

Olhos: () Normais () Secreção ocular direita _____ () Secreção ocular esquerda _____
() Conjuntivite D-E () Quemose D-E () Flórida Spots D-E () Sequestro Corneal D-E () Úlcera de córnea D-E () Uveíte

() Descolamento de retina D-E () Galucoma D-E () Hifema D-E () Retinopatia / Coroidopatia D-E () Cegueira D-E

Cavidade oral: () Normal () Cálculo dentário Grau _____ () Periodontite () Complexo gengivite
estomatite () Fratura dentária () Fratura de mandíbula () Fistula oro-nasal () Carcinoma espino-celular () Glossite ()
Úlcera de língua () Outros _____



Ouvidos: () Normais () Cerúmen D-E () Secreção auricular direita _____ () Secreção auricular esquerda
_____ () Sarna Otodécica () Pólipo () Tumor

Pescoço cervical: () Normal () Flexão ventral () Outros () Lobo tireoide não palpável Lobo tireoide direito - Tamanho: ()
0,5 () 0,75 () 1,0 () 1,5 () 2,0 () 2,5 () maior Lobo tireoide esquerdo - Tamanho: () 0,5 () 0,75 () 1,0 () 1,5 ()
2,0 () 2,5 () maior

Abdome: () Normal () Constipado () Obstipado () Massa () Ascite () Gestação () Retenção urinária () Conteúdo líquido () Espessamento intestinal () Dor à palpação

Gênito-urinário: () Normal () Piometra () Trauma peniano () Obstrução uretral () Cistite () DTUIF () DITUIF () Obstrução/Cálculo Uretral () Obstrução/Cálculo Ureteral () Hidronefrose D-E () Hiperplasia mamária () Cálculo Renal D-E () Cálculo Vesical

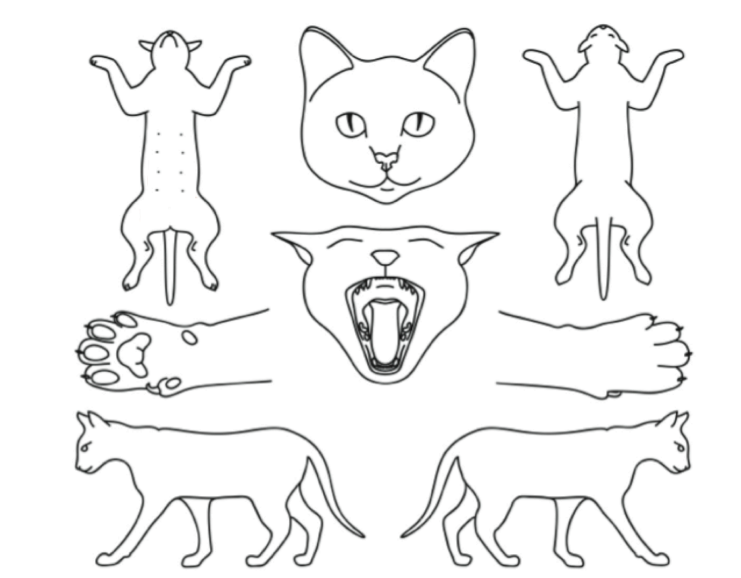
Tumor: () Mama - Qual: _____ () Face _____ Outros: _____

Membros: () Normais () Claudicação - Local: _____ Fratura Local: _____ () Artrose () Displasia () Luxação Outros _____

SNC: () Normal () Ataxia () Nistagmo () Diminuição de propriocepção () Diminuição de sensibilidade () Vocalização () Convulsão () Ventroflexão pescoço () Postura plantígrada () Outros _____

Pele: () Normal () Alopecia () Prurido () Pápula () Pústula () Crosta () Descamação () Nódulo () DAPE () DAPP () Abscesso () Dermatite miliar () Dermatite por lambadura () Úlcera indolente () Placa eosinofílica

Ectoparasitas: () Pulga () Carrapato () Míiase () Berne () Piolho () Sarna Onde?



Diagnóstico diferencial: _____

Diagnóstico provável: _____

Solicitação de exames: _____

Tratamento: _____
