



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

**VALORIZAÇÃO DO ÍNDICE DE RESISTÊNCIA RENAL EM FELINOS
COM DOENÇA RENAL**

LIA TERESA TAMISSA MADEIRA DA COSTA RIBEIRO

CONSTITUIÇÃO DO JURI

Doutor António José de Freitas Duarte

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes Vítor
Villa de Brito

Dr. Pedro Brangança Parreira

Dr. Nuno Manuel Mira Flor dos Santos Félix

ORIENTADOR

Dr. Pedro Brangança Parreira

CO-ORIENTADOR

Dr. Nuno Manuel Mira Flor dos Santos
Félix

2011

LISBOA



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

**VALORIZAÇÃO DO ÍNDICE DE RESISTÊNCIA RENAL EM FELINOS
COM DOENÇA RENAL**

LIA TERESA TAMISSA MADEIRA DA COSTA RIBEIRO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JURI

Doutor António José de Freitas Duarte

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes Vítor
Villa de Brito

Dr. Pedro Brangança Parreira

Dr. Nuno Manuel Mira Flor dos Santos Félix

ORIENTADOR

Dr. Pedro Brangança Parreira

CO-ORIENTADOR

Dr. Nuno Manuel Mira Flor dos Santos
Félix

2011

LISBOA

Nome: Lia Teresa Tamissa Madeira da Costa Ribeiro

Endereço Electrónico: lia.ribeiro@gmail.com

Telefone: 966302987

Número do Bilhete de Identidade: 12609646

Título: Dissertação

Valorização do Índice de Resistência Renal em Felinos com Doença Renal

Ano de Conclusão: 2011

Orientador: Dr. Pedro Bragança Parreira

Co-Orientador: Dr. Nuno Manuel Mira Flor dos Santos Félix

Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária

De acordo com a legislação em vigor, é autorizada a reprodução integral desta tese apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina Veterinária da UTL, 08/11/11

Assinatura:

Agradecimentos

Ao Dr. Pedro Parreira, pela tolerância, amizade, ensinamentos, exigência e confiança que sempre depositou em mim.

Ao Dr. Nuno Félix por me guiar nesta jornada e por toda a sabedoria transmitida.

À Dr. Ana Alves, pelos importantes ensinamentos, carinho e por me fazer sempre sentir que vale a pena abraçar esta profissão.

À professora Isabel Neto, pela disponibilidade e preciosa ajuda que me deu.

A todos os Médicos Veterinários, Enfermeiras e Auxiliares do hospital veterinário SOS Vet que me receberam de braços abertos e fizeram do meu estágio curricular, um período tão feliz e enriquecedor da minha vida.

Aos meus eternos amigos Selma, Nuno, Dora, Pedro, Rita, Adriana e Daniel.

Aos meus Pais, João e Nini por tudo o que sou.

Ao meu irmão Tiago e cunhada Ana, que mesmo distantes, estiveram sempre presente nos momentos difíceis.

Aos meus sobrinhos, Carolina e João simplesmente por existirem.

Ao meu Pai, que desde cedo me incotiu o gosto pela medicina.

Ao meu namorado João, pelo amor incondicional e exemplo de honestidade, espírito de sacrifício e dedicação à profissão.

Valorização do Índice de Resistência Renal em Felinos com Doença Renal

Resumo

A Doença Renal Crónica (DRC) é frequentemente diagnosticada em felinos geriátricos. Um diagnóstico precoce é importante porque permite a introdução da terapêutica que diminui significativamente a sua progressão.

A presente dissertação pretende compreender se as alterações hemodinâmicas renais avaliadas pela técnica de *Duplex Doppler*, através da medição do Índice de Resistência (IR), poderão ser utilizadas para melhorar o diagnóstico de felinos com DRC. A população em estudo consistiu em 6 gatos Persa com DRC e 5 gatos Persa saudáveis, que constituíram o grupo-controlo. A DRC foi diagnosticada com base em parâmetros clínicos e laboratoriais. O IR foi avaliado ao nível das artérias interlobares e arqueadas do rim esquerdo nos 11 animais incluídos no estudo. No grupo-controlo obteve-se um IR ($0,59 \pm 0,06$) semelhante à restante bibliografia consultada. No grupo de animais com doença renal obteve-se um IR superior ($0,75 \pm 0,07$). Comprovou-se haver uma diferença estatisticamente significativa entre o IR das duas populações ($P < 0,05$) através do teste estatístico *Mann-Whitney U* do programa SPSS19. Obteve-se um IR acima do limiar estabelecido para a espécie em 100% dos animais com aumento da concentração de ureia plasmática ($n=5$) e da concentração de creatinina plasmática ($n=4$) e em 80% dos animais proteinúricos ($n=5$) avaliados pelo rácio entre a proteína e a creatinina urinárias.

Observou-se uma nítida tendência para que os valores de IR fossem mais elevados em animais com parâmetros de função renal mais alterados. Dado o reduzido número de animais em estudo, não foi possível estabelecer a correlação estatística entre o IR e os restantes parâmetros de função avaliados.

Acreditamos que a avaliação do IR possa ser útil no maneio clínico das nefropatias felinas mas são necessários mais estudos para avaliar a utilidade do IR como factor de prognóstico. Para tal, deve ser efectuada a sua avaliação numa fase inicial de doença e ao longo da sua progressão.

Palavras-Chave: Doença Renal Crónica, Índice de Resistência, *Doppler*, Ultrassonografia, Gato Persa.

Valuation of Renal Resistive Index in Cats with Renal Disease

Abstract

Chronic Kidney Disease (CKD) is often diagnosed in geriatric cats. An early diagnosis is important as it allows the therapeutic introduction that significantly slows down its progression.

The present dissertation intends to understand whether the renal hemodynamic changes assessed by Duplex Doppler technique, through the measurement of the Resistive Index (RI), can be used to improve the diagnosis of feline CKD. The study population consisted in 6 Persian cats with CKD and 5 healthy Persian cats that constituted the control group. CKD was diagnosed based on clinical and laboratory parameters. The RI was evaluated at the level of the interlobar and arcuate arteries of the left kidney in the 11 animals included in the study. In the control group was obtained an RI ($0,59\pm 0,06$) similar to the rest of the consulted bibliography. In the group of animals with kidney disease it was obtained a higher RI ($0,75\pm 0,07$). It was shown that there is a statistically significant difference between the two populations RI ($P<0,05$) by the Mann-Whitney U statistic test of SPSS19 program. An RI above the limit for the specie was obtained in 100% of the animals with increase concentration of plasma urea ($n=5$) and concentration of plasma creatinine ($n=4$) and in 80% of the proteinuric animals ($n=5$) evaluated through the urinary protein creatinine *ratio*.

It was observed a marked tendency for the RI values to be higher in those animals where the renal function parameters were more increased. Due to the small number of studied animals, it was not possible to establish a statistic correlation between the RI and the rest of the function parameters evaluated.

We believe that the RI evaluation can be usefull in the feline nephropathies clinical management, but more studies are needed to evaluate the utility of the RI as a factor of prognosis. For that, its evaluation in an early phase of the disease and along its progression should be assessed.

Keywords: Chronic Kidney Disease, Resistive Index, *Doppler*, Ultrasound; Persian cat.

ÍNDICE GERAL

Agradecimentos	i
Resumo	iii
Abstract	v
Índice Geral	vii
Índice de Tabelas	x
Índice de Gráficos	xi
Índice de Equações	xi
Índice de Figuras	xii
Abreviaturas e Símbolos	xiii
BREVE DESCRIÇÃO DAS ACTIVIDADES REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DE ESTÁGIO CURRICULAR	xvi
INTRODUÇÃO	1
PARTE I: DOENÇA RENAL CRÓNICA EM FELINOS	2
1. Anatomia e Fisiologia Renal	2
1.1 Sistema urinário	2
1.2 Anatomia e topografia renal	2
1.3 Unidade funcional do rim	3
1.4 Vasculatura renal	4
2. Epidemiologia	5
3. Conceitos	5
4. Apresentação clínica	6
5. Caracterização e estadiamento	7
6. Patogenia	8
7. Etiologia	10
7.1 Doenças hereditárias e familiares	10
7.1.1 Doença do Rim Poliquístico (PKD)	11
7.1.2 Amiloidose Renal	20
7.2 Displasia Renal	21
7.3 Nefrolitíase	21
8. Avaliação da função renal	23
8.1 Avaliação da função glomerular	23
8.1.1 Avaliação da taxa de filtração glomerular (TFG)	23
8.1.1.1 Medição da depuração renal	23
8.1.1.2 Medição da depuração plasmática	24
8.1.1.3 Concentração da creatinina plasmática (c)	25

8.1.1.4	Concentração da ureia nitrogenada sanguínea (BUN)	27
8.1.2.	Permeabilidade selectiva	27
8.1.2.1	Proteinúria	28
8.1.2.2	Microalbuminúria	32
8.1.2.3	Enzimúria	33
8.2	Avaliação da função tubular	33
8.2.1	Balanço mineral e electrolítico	33
8.2.1.1	Eliminação fraccionada de electrólitos	34
8.2.1.2	Capacidade de concentração urinária	34
8.2.1.3	Cauxina	35
8.3	Hipertensão arterial na DRC	36
9.	Diagnóstico imagiológico de doenças renais em felinos	37
9.1	Radiografia simples	37
9.2	Urografia de excreção	38
9.3	Ultrassonografia renal	39
9.4	Cintigrafia renal	40
9.5	Tomografia Computarizada (TC)	41
9.6	Ressonância Magnética (RM)	41
10.	Considerações terapêuticas gerais da DRC	42
10.1	Terapêutica específica	42
10.1.1	Controlo da pressão arterial (PA)	42
10.2	Terapêutica sintomática	43
10.2.1	Dieta	43
10.2.2	Fluidoterapia	44
10.2.3	Terapêutica da hiperfosfatémia	44
10.2.4	Calcitriol	45
10.2.5	Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs)	45
10.2.6	Eritropoietina recombinante humana (EPO)	46
10.2.7	Díálise peritoneal e hemodiálise	46
10.3	Terapêutica genética	47
	PARTE II: HEMODINÂMICA E ULTRASSONOGRAFIA RENAL	48
1.	Princípios hemodinâmicos gerais	48
1.1	Resistência vascular sistémica (RVS)	49
1.2	Fluxo na rede capilar	49

2. Princípios básicos de ultrassonografia (US)	51
2.1 Modo B em tempo real	52
2.2 Princípios físicos de <i>Doppler</i>	52
2.2.1 <i>Doppler</i> espectral	53
2.2.2 Artefactos da técnica <i>Doppler</i>	55
2.2.3 <i>Doppler</i> por onda contínua (CW)	56
2.2.4 <i>Doppler</i> por onda pulsátil (PW)	56
2.2.5 <i>Duplex Doppler</i>	56
3. Avaliação ultrassonográfica da vasculatura renal	57
3.1 <i>Duplex Doppler</i> na avaliação da vasculatura renal	57
3.1.1 Parâmetros velocimétricos	58
3.2 Índice de Resistência (IR) Renal	59
3.2.1 Intervalo de valores normais em felinos	60
3.2.2 Aplicações práticas na medição de IR intra-renal	61
3.2.2.1 Doenças endócrinas	61
3.2.2.2 Doenças hepáticas	62
3.2.2.3 Hipertensão arterial sistémica	62
3.2.2.4 Monitorização pós-transplante renal	63
3.2.2.5 Doenças renais obstrutivas	63
3.2.2.6 Doenças renais não-obstrutivas	65
a) Doença Renal Aguda	65
b) Doença Renal Crónica	66
c) Doença do Rim Poliquístico (PKD)	68
3.2.3 Factores fisiológicos e patológicos a ter em conta na avaliação do IR renal	69
 PARTE III: VALORIZAÇÃO DO ÍNDICE DE RESISTÊNCIA RENAL EM FELINOS COM DOENÇA RENAL	 76
1. Objectivos	76
2. Material e métodos	76
3. Resultados	80
4. Discussão	91
CONCLUSÃO	99
BIBLIOGRAFIA	101
ANEXOS	111

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Alterações clínicas associadas a urémia (adaptado de Squire, 2007).	7
Tabela 2. Sistema de estadiamento de DRC em felinos (adaptado de IRIS, 2009).	26
Tabela 3. Classificação baseada no RPCU para o subestadiamento de DRC em felinos (adaptado de IRIS, 2009).	32
Tabela 4. Eliminação fraccionada de electrólitos em felinos saudáveis (adaptado de DiBartola, 2010).	34
Tabela 5. Intervalo de valores para a densidade da urina em felino (adaptado de DiBartola, 2010).	35
Tabela 6. Subestadiamento da DRC em felinos através da medição da pressão arterial (adaptado de IRIS, 2009).	37
Tabela 7. Média e desvio padrão ($M \pm DP$) de IR nas diferentes artérias renais em felinos saudáveis.	60
Tabela 8. Caracterização do Grupo-Controllo.	80
Tabela 9. Análises laboratoriais efectuadas aos animais do Grupo-Controllo.	81
Tabela 10. Caracterização do Grupo de animais com DRC.	81
Tabela 11. Medição da PAS e da FC avaliada no grupo de pacientes com DRC.	82
Tabela 12. Resultados do hematócrito e proteínas totais séricas no grupo de animais com DRC.	83
Tabela 13. Resultados dos principais parâmetros laboratoriais avaliados em animais com DRC.	84
Tabela 14. Avaliação conjunta dos Principais Achados Ultrassonográficos, média de IR intra-renal e Parâmetros de função renal no grupo com DRC.	86
Tabela 15. Parâmetros hemodinâmicos e de função renal em pacientes com Doença do Rim Poliquístico Felina (FPKD).	88
Tabela 16. Comparação entre as características biométricas e de função renal no grupo de animais saudáveis e no grupo com DRC ($M \pm DP$).	89
Tabela 17. Cirurgias assistidas segundo a área clínica.	111

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribuição de consultas assistidas por área clínica (n=386).	xvii
Gráfico 2. Número de consultas e cirurgias assistidas ao longo do estágio.	xviii
Gráfico 3. Classificação da proteinúria existente (adaptado de Elliott, 2007).	30
Gráfico 4. Relação entre o fluxo e a pressão de perfusão em condições de fluxo laminar (adaptado de Klabunde, 2007).	48
Gráfico 5. Distribuição dos principais sinais clínicos e dados da história pregressa	82
Gráfico 6. Estadiamento e Subestadiamento de acordo com a IRIS – Avaliação do RPCU.	84
Gráfico 7. Estadiamento e Subestadiamento de acordo com a IRIS – Risco de lesão de órgãos-alvo em função da Pressão Arterial.	85
Gráfico 8. Distribuição de valores de IR intra-renal em animais portadores de DRC e em animais saudáveis.	90
Gráfico 9. Valor médio do IR em função da Creatinina plasmática em cada um dos 11 animais incluídos no estudo.	90
Gráfico 10. Valor médio do IR em função da Ureia plasmática em cada um dos 11 animais incluídos no estudo.	90
Gráfico 11. Valor médio de IR em função do RPCU em cada um dos 11 animais incluídos no estudo incluídos no estudo.	91

ÍNDICE DE EQUAÇÕES

Equação 1. Depuração urinária de um soluto (C)	24
Equação 2. Eliminação fraccionada de electrólitos (EF_x)	34
Equação 3. Fluxo sanguíneo (segundo a lei de <i>Ohm</i>)	48
Equação 4. Resistência vascular sistémica (RVS)	49
Equação 5. Resistência ao longo de um tubo (aplicada à rede capilar)	49
Equação 6. Velocidade do som (V)	51
Equação 7. Impedância acústica (Z)	52
Equação 8. Deslocamento de frequência <i>Doppler</i>	52
Equação 9. Índice de Resistência (IR) Renal	59

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Cortes sagitais obtidos por ultrassonografia de um rim com hidronefrose grave pertencente a um felino de 4 semanas de idade com exuberante renomegália unilateral à palpação abdominal.	39
Figura 2. Visualização da estrutura renal bilateral normal por RM em Modo STIR na realização de um estudo de medula espinhal efectuado num gato Persa de 11 anos, paraparésico.	42
Figura 3. Representação esquemática de um transdutor a emitir um feixe <i>doppler</i> num vaso com o respectivo ângulo de incidência (adaptado de Nyland <i>et al.</i> , 2002a).	53
Figura 4. Representação esquemática de fluxo parabólico laminar.	54
Figura 5. Traçado espectral obtido abaixo da linha de base.	55
Figura 6. Fenómeno de <i>Aliasing</i> posteriormente corrigido com aumento da escala de velocidades.	55
Figura 7. Colocação da janela na exibição a duas dimensões para avaliação de uma artéria intra-renal num felino através do <i>doppler</i> colorido.	56
Figura 8. Figura esquemática representando o efeito do aumento da pressão ureteral no diâmetro arteriolar (adaptado de Murphy & Tublin, 2000).	72
Figura 9. Colocação do volume da amostra (janela) em duas artérias intra-renais no rim esquerdo por mapeamento de <i>doppler</i> colorido no animal D2.	87
Figura 10. Técnica de <i>Duplex doppler</i> efectuada ao nível do rim esquerdo no animal D3.	87
Figura 11. Pesquisa de artérias intra-renais no animal D4 com o auxílio do <i>doppler</i> colorido.	88
Figura 12. Corte sagital do rim esquerdo do animal D6 em modo B (escala de cinzento).	88
Figura 13. Correção cirúrgica do prolongamento do palato mole.	112
Figura 14. Correção cirúrgica de estenose das narinas.	112
Figura 15 e 16. Citologia do pavilhão auricular de um gato com carcinoma espino-celular corado com <i>DiffQuick</i> (x1000).	113
Figura 17 e 18. Citologia do líquido cefalo-raquidiano de um cão com meningite bacteriana corado com <i>DiffQuick</i> (x1000).	113
Figura 19 e 20. Citologia de um mastocitoma cutâneo ao nível do dorso, removido cirurgicamente, corado com <i>DiffQuick</i> (x1000).	113

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

® - Marca registada

% - Por cento

°C – Graus Celsius

ν - Frequência

α – Ângulo de incidência

f – Deslocamento de frequência *doppler*

λ – Comprimento de onda

AD-PKD – Forma autossómica dominante da doença do rim poliquístico

BID – A cada doze horas

BUN – Blood urea nitrogen, em português, nitrogénio ureico sanguíneo

B.P.M. – Batimentos cardíacos por minuto

BRA – Bloqueadores dos receptores da angiotensina

C – Concentração de creatinina plasmática

CC – Condição corporal

CMH – Cardiomiopatia Hipertrófica

CW – *Continuous Doppler*, em português *Doppler* por onda contínua

DC – Débito cardíaco

dL - Decilitro

DP – Desvio-padrão

DR – Doença renal

DRA – Doença renal aguda

DRC – Doença renal crónica

DTM – *Dermatophyte Test Medium*

E – Depuração urinária

EF_x - Eliminação fraccionada de electrólitos

ECA – Enzima conversora da angiotensina

EDV – *End Diastolic Velocity*, em português velocidade diastólica final

H.V. SOS Vet – Hospital Veterinário SOS Vet

HVE - Hipertrofia ventricular esquerda

H⁺ - ião hidrogénio

HCO₃⁻ - ião bicarbonato

H₂ – Receptores de histamina tipo 2

F – Fluxo

FAS – Fosfatase alcalina sérica

FIV – Vírus da imunodeficiência felina

FeLV – Vírus da leucemia felina
FC – Fêmea castrada
FI – Fêmea inteira
FPKD – *Feline polycystic kidney disease*, em português doença do rim poliquístico felina
IECAs – Inibidores da enzima conversora da angiotensina
IP – Índice de Pulsatividade
IR – Índice de Resistência
IRIS – *International Renal Interest Society*, em português, sociedade internacional de interesse renal
ITU – Infecção do tracto urinário
Ht - Hematócrito
Kg - Kilograma
M – Média
MC – Macho castrado
MI – Macho inteiro
mg – Miligrama
min – Minuto
mL - Mililitro
mm Hg – Milímetro de mercúrio
m/s – Metro por segundo
Na⁺ - ião sódio
NAC – Clínica de novos animais de companhia
NAG - N-acetil-beta-glucosaminidase
NTA – Necrose tubular aguda
pH – Logaritmo da actividade de hidrogeniões
PA – Pressão arterial
PAM – Pressão arterial média
PAS – Pressão arterial sistólica
PIF – Peritonite Infecciosa Felina
PNA – Péptido natriurético atrial
PSV – Peak Systolic velocity, em português pico de velocidade sistólica máximo
PVC – Pressão venosa central
PKD – *Polycystic Kidney disease*, em português doença do rim poliquístico
PT – Proteínas plasmáticas totais
PTH – Paratormona
PW – *Pulsed Doppler*, em português *doppler* por onda pulsátil
P_x – Concentração plasmática de um soluto
R – Resistência ao fluxo

RPCU – Rácio entre a proteína e creatinina urinárias
RACU – Rácio entre a albumina e a creatinina urinárias
RFLP – *Restriction fragment length polymorphism*
RM – Ressonância magnética
RVP – Resistência vascular periférica
RVS – Resistência vascular sistêmica
RVR – Resistência vascular renal
SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona
SID – a cada vinte e quatro horas
SNC – Sistema nervoso central
S/D – Rácio entre velocidade sistólica máxima e a velocidade diastólica mínima
TC – Tomografia computadorizada
TCM – Transição corticomedular
TFG – Taxa de filtração glomerular
T₃ – Tri-iodotironina
U – Ureia Plasmática
U_x – Concentração urinária de um soluto
U_c – Concentração urinária de creatinina
U_v – Taxa de fluxo urinária
US - Ultrassonografia
V - Velocidade
V_{tm} – Velocidade do som em tecidos moles

Breve descrição das actividades realizadas durante o período de estágio curricular

A presente dissertação surgiu no âmbito do estágio curricular de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, realizado no Hospital Veterinário particular SOS Vet localizado em Almada, entre Setembro de 2009 e Maio de 2010. A investigação clínica prática foi efectuada neste Hospital e no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa.

O estágio foi efectuado num horário alternado (regime rotacional em 3 turnos) com uma carga horária de 40 horas semanais obrigatórias distribuídas entre consulta, cirurgia, laboratório e internamento. O horário estabelecido foi por mim largamente excedido, devido ao aparecimento de inúmeros casos clínicos que despertaram o meu interesse, em particular.

A espécie canina (51,52%) foi a mais representada nas consultas e cirurgias assistidas, porém, não houve uma diferença significativa face à espécie felina (47,97%). A casuística de novos animais de companhia (NAC) foi bastante reduzida (0,51%).

As consultas gerais de medicina interna basearam-se na realização de anamnese, exame físico, auxílio no diagnóstico e terapêutica instituída pelo Médico Veterinário assistente.

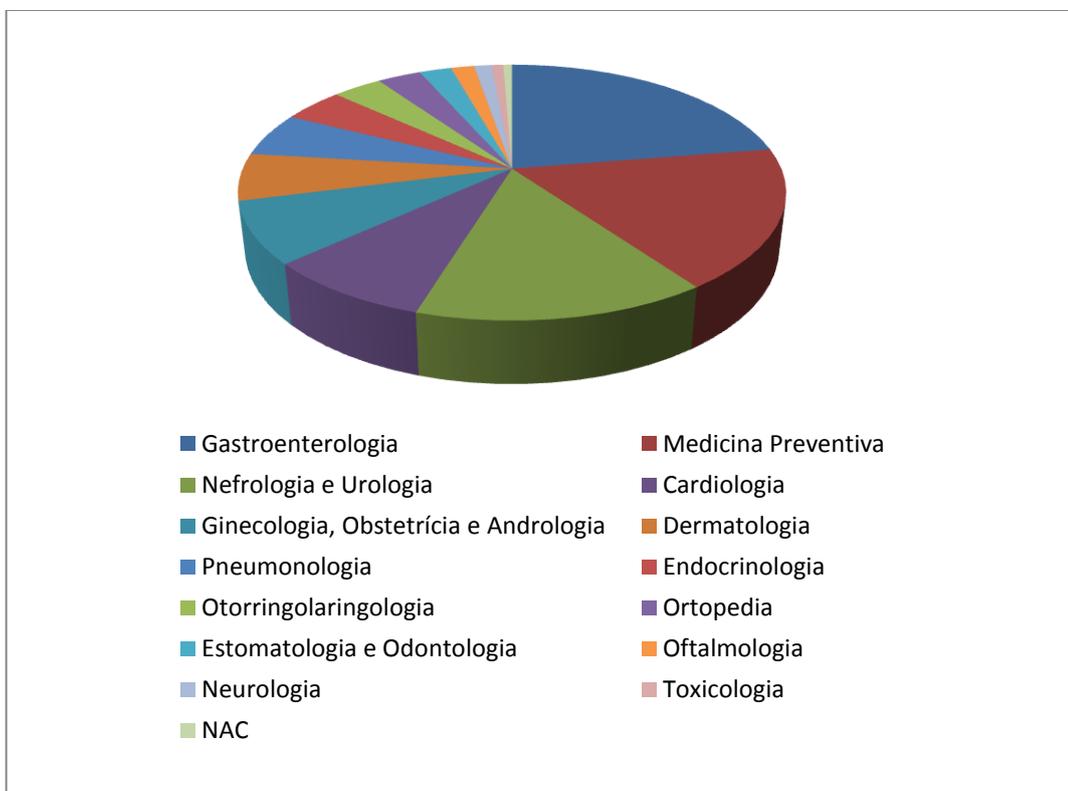
As especialidades clínicas mais representadas nas consultas foram a gastroenterologia, nefrologia, urologia e cardiologia, sendo esta última sobretudo por consultas de referência. A medicina preventiva esteve igualmente em destaque, representado uma área de particular importância no âmbito da saúde pública e bem-estar animal (Gráfico 1).

Especialidades médicas com prevalências inferiores mas ainda assim relevantes, incluíram a dermatologia, caracterizada sobretudo por uma elevada incidência de dermatofitoses, a ginecologia, sendo as neoplasias mamárias um frequente estímulo iatrogénico e a endocrinologia, esta última devido ao diagnóstico e acompanhamento de endocrinopatias. Ainda, as doenças do aparelho respiratório foram representadas de forma importante pelo complexo da coriza infecciosa felina presente em vários animais resgatados das ruas pelos habitantes locais.

Face a uma população geriátrica considerável, os pacientes assistidos possuíam não raras vezes, doenças concomitantes pertencentes às diversas especialidades, tornando a área da medicina interna extremamente aliciante.

A toxicologia clínica, apesar de pouco representada, proporcionou-me a aquisição de conhecimentos e competências importantes no âmbito das emergências veterinárias, estabilização e monitorização de pacientes intoxicados.

Gráfico 1. Distribuição de consultas assistidas por área clínica (n=386)



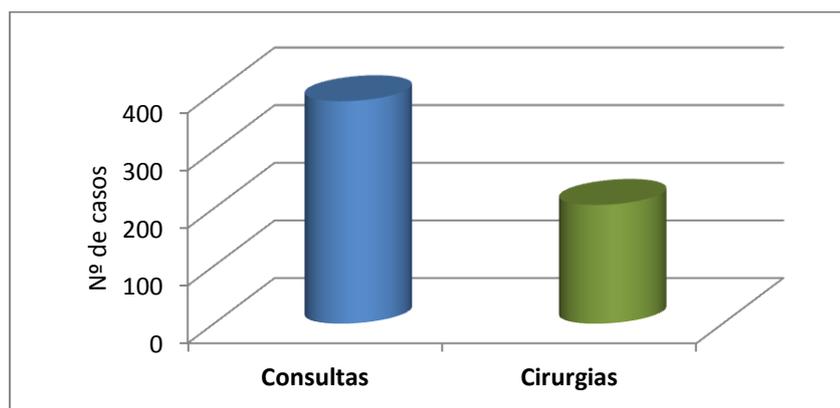
A realização de exames complementares incluiu uma componente laboratorial e imagiológica. Na vertente imagiológica, adquiri competências na execução de radiografias (funcionamento do aparelho de raio-x, posicionamento do animal para obtenção de exame radiológico nos diferentes planos pretendidos e interpretação dos mesmos), auxílio no posicionamento e interpretação de ecografias abdominais, torácicas e ecocardiografias, auxílio na realização de endoscopias ao nível do tracto gastro-intestinal, assim como auxílio na realização de ressonâncias magnéticas para avaliação do sistema nervoso central.

A componente laboratorial consistiu na realização de análises sanguíneas como hemograma, bioquímicas sanguíneas e ionograma. Foram efectuadas várias análises de urina tipo II, diversas citologias de raspagens cutâneas, punções aspirativas de nódulos, punções aspirativas ecoguiadas de vários órgãos internos, medula óssea, esfregaços sanguíneos e líquido cefalorraquidiano (Anexo 2). Foram também efectuadas várias culturas de fungos (DTM) e coprologias. A análise histopatológica de massas e de nódulos removidos cirurgicamente efectuada em laboratório externo era comparada com a análise citológica previamente efectuada e documentada no Hospital.

No internamento hospitalar procedi à monitorização de todos os pacientes, efectuando todos os cuidados necessários à manutenção do seu estado hígido. Para tal, foi efectuada a alimentação entérica e paraentérica dos animais e administrada a medicação necessária por indicação do médico veterinário de serviço. Procedi a recolhas de sangue, cateterizações, instituídas as fluidoterapias adequadas, realizadas curvas de glicemia, medições de pressão arterial, algaliações, lavagens vesicais, enemas, transfusões sanguíneas e todos os tratamentos indicados. De salientar que, face à elevada casuística cirúrgica existente no Hospital, a monitorização pós-cirúrgica era recorrente na área de internamento, com relevância no controlo efectivo da dor.

O presente estágio foi marcado por uma forte componente cirúrgica (34,8%), principalmente dedicada à cirurgia de tecidos moles. Nesta destaca-se com a área de ginecologia e andrologia, tendo sido a ovariectomia, a cirurgia mais assistida ao longo do estágio (ver Anexo 1). A cirurgia do tracto gastro-intestinal assumiu também especial relevância. Nesta área, algumas das intervenções efectuadas ocorreram em regime de urgência, devido à presença de invaginações intestinais ou ingestão de corpos estranhos.

Gráfico 2. Número de consultas e cirurgias assistidas ao longo do estágio.



Na área de cirurgia, a minha função incluiu a preparação do material cirúrgico e do paciente para a cirurgia, procedendo à tricotomia, lavagem e desinfecção da área de intervenção, pré-medicação, indução anestésica, entubação e monitorização anestésica do animal. Foram por mim desempenhadas funções técnicas como ajudante de cirurgia e efectuadas pequenas intervenções como destartarizações, sutura de feridas cirúrgicas e de músculos abdominais, tecido subcutâneo e pele, orquiectomias e ovariectomias em canídeos e felídeos, sempre sob a supervisão do cirurgião de serviço.

O estágio realizado foi pautado por uma forte componente prática, permitindo-me aprofundar de forma dinâmica os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso na área de Clínica e Cirurgia de Animais de Companhia.

INTRODUÇÃO

O presente estudo foi iniciado após um período de estágio no qual a nefrologia teve um realce importante. Tal facto alertou o estagiário para a problemática da doença renal crónica. Mediante uma população de felinos considerável, entendeu-se a importância de efectuar um diagnóstico precoce em nefropatias crónicas com especial ênfase nesta espécie.

Na prática clínica comum, os parâmetros mais frequentemente utilizados para avaliar a função renal, como a concentração sérica de creatinina e ureia e a densidade urinária são marcadores relativamente tardios, apresentando-se alterados apenas quando a taxa de filtração glomerular (TFG) está substancialmente diminuída.

A ultrassonografia (US) renal é um meio de diagnóstico imagiológico cada vez mais comum na prática clínica veterinária capaz de fornecer informações anatómicas valiosas, permitindo o diagnóstico definitivo de determinadas patologias renais.

Nos últimos anos, a presença de proteinúria tem sido apontada como factor de prognóstico em felinos com DRC bem como marcador precoce de lesão renal, sendo recomendável a sua avaliação por um método quantitativo, como o rácio entre a proteína e a creatinina urinárias (RPCU).

Vários estudos têm sido dedicados ao estabelecimento de factores de prognóstico em cães e gatos com DRC, sendo o aumento do RPCU e da pressão arterial exemplo disso mesmo. Para além destes dois factores referidos, o Índice de Resistência (IR) avaliado por US *Doppler* tem sido apontado como marcador de progressão da Doença Renal Crónica (DRC) independentemente da sua etiologia em seres humanos. Poucos estudos têm sido dedicados a esta temática em pequenos animais, nomeadamente em felinos.

Com a presente dissertação pretende-se compreender se a técnica não-invasiva de *Duplex Doppler* com avaliação do IR intra-renal pode vir a ser valorizada no diagnóstico precoce de felinos com Doença Renal.

PARTE I – DOENÇA RENAL CRÓNICA EM FELINOS

1. Anatomia e Fisiologia Renal

1.1 Sistema urinário

É constituído por dois rins, dois ureteres, a bexiga e a uretra (Junqueira & Carneiro, 2004). A principal função do sistema urinário é a manutenção da homeostase de água e electrólitos no sangue, fornecendo um mecanismo eficaz para remover o excesso de água presente no organismo. A excreção de diversos produtos tóxicos do metabolismo é também efectuada pelo rim. Estas duas funções descritas estão intimamente relacionadas, uma vez que a remoção dos produtos tóxicos requer um meio aquoso apropriado, formando-se assim a urina (Junqueira & Carneiro, 2004).

Os nefrónios que constituem o rim executam funções de osmoregulação e excreção através de:

- Filtração da maioria das moléculas de dimensões reduzidas para o ultrafiltrado do plasma;
- Reabsorção selectiva da maior parte da água e de algumas moléculas do ultrafiltrado, não sendo reabsorvidos os produtos a excretar;
- Secreção de alguns produtos de excreção directamente do sangue para a urina;
- Manutenção do equilíbrio ácido-base pela secreção selectiva de hidrogeniões para a urina (Junqueira & Carneiro, 2004);
- Regulação da pressão arterial (Scherk, 2009; Young & Heath, 2001).

Para além disso, o rim tem uma função endócrina, participando na produção e transformação de diversas hormonas, como por exemplo:

- A renina é sintetizada nas células justaglomerulares e é um componente do mecanismo renina-angiotensina-aldosterona, o qual participa na regulação da pressão sanguínea;
- A eritropoietina é uma glicoproteína sintetizada no rim, com a capacidade de estimular a produção de eritrócitos pela medula óssea;
- A vitamina D3 regula o mecanismo do cálcio e é convertida na sua forma activa no rim (Scherk, 2009; Young & Heath, 2001).

1.2 Anatomia e topografia renal

Os felinos domésticos apresentam rins espessos com formato de feijão, superfície lisa ligeiramente achatada ao nível dorsal. São rins mais arredondados que os rins dos

canídeos. Encontram-se inseridos numa cápsula adiposa, sendo cobertos por peritoneu apenas na sua superfície ventral (Ellenport, 1986).

Dentro do peritoneu, cada rim encontra-se coberto por uma fina cápsula fibrosa, a qual mergulha do bordo medial para o interior do hilo, forrando o seio renal e cobrindo os vasos, nervos e a pélvis renal. O seio renal contém a extremidade expandida da pelve renal e gordura (König, Maierl & Liebich, 2004).

Topograficamente, os rins dos felinos são geralmente móveis e localizam-se no espaço retroperitoneal, na região sublombar (Bichard *et al.*, 2006). O rim direito localiza-se ventralmente aos processos transversos da primeira à quarta vértebra lombar, enquanto o rim esquerdo se situa ventralmente aos processos transversos da segunda à quinta vértebra lombar. O pólo cranial do rim direito pode contactar com o fígado, mantendo-se o rim esquerdo a alguns centímetros caudal ao mesmo (Ellenport, 1986).

A estrutura interna do rim é composta por uma zona cortical, mais externamente e por uma zona medular, mais internamente, situando-se a maioria dos nefrónios no cortéx renal. (Osborne & Flether, 1995).

1.3 Unidade funcional do rim

O nefrónio é a unidade funcional do rim e é composto por glomérulo, túbulo proximal, ansa de Henle, túbulo distal e ducto colector. O glomérulo é constituído por um “aglomerado” de capilares altamente ramificados que invaginam na extensão do túbulo proximal. A arteríola aferente entra e ao ramificar-se forma um aglomerado de capilares, saindo do mesmo já como arteríola eferente. As arteríolas entram e saem no pólo vascular. Estes capilares são suportados pelas células mesangiais e pela sua matriz mesangial extracelular circundante (Osborne & Flether, 1995).

No córtex renal situam-se glomérulos e numerosos túbulos, estes últimos estão em íntima “aposição” num escasso interstício que contém os capilares peritubulares, uma escassa matriz e células intersticiais dispersas (Vaden & Brown, 2007).

Os túbulos renais são descritos de acordo com a sua localização anatómica e função. O túbulo contornado proximal recolhe o filtrado do espaço de Bowman e absorve entre 60 e 65% do filtrado, com esta percentagem a ser mantida dentro de um intervalo considerável de valores de TFG. Esta possível variação na TFG evita que os nefrónios distais sejam danificados por uma entrega excessiva de solutos. A absorção tubular é acompanhada pelo transporte activo de iões sódio (Na^+), que por sua vez permite a troca passiva de outros solutos. Este túbulo secreta activamente alguns solutos como os iões hidrogénio (H^+). A percentagem de absorção de solutos que nele ocorre não é uniforme, dependendo do tipo de soluto em questão. Por exemplo, praticamente toda a glicose e aminoácidos são filtrados

e reabsorvidos, ao passo que apenas uma pequena quantidade de bicarbonato (HCO_3^-), sódio e cloro são reabsorvidos (Young & Heath, 2001).

A ansa de Henle é a porção tubular que se segue, estando dividida em 4 segmentos com características de absorção diferentes, permitindo ao rim excretar urina concentrada (Young & Heath, 2001).

O túbulo distal e o túbulo e o ducto colectores são responsáveis pelo controlo de electrólitos como o sódio, o potássio e o cálcio, tendo um papel importante na regulação do equilíbrio ácido-base final e na reabsorção de água, de modo a produzir-se uma urina concentrada (Young & Heath, 2001).

1.4 Vasculatura renal

Mais de 20% do sangue arterial transportado pela aorta abdominal destina-se aos rins (König *et al.*, 2004). As artérias renais são ramos pares da aorta abdominal e surgem geralmente de forma assimétrica ao nível da primeira vértebra lombar. São vasos de calibre considerável, fazendo-se acompanhar pelo plexo de nervos renal, surgindo ao longo dos músculos sublombares e lateral ou caudalmente ao pilar do diafragma. Tal como o rim direito, a localização da artéria renal direita é mais cranial, cruzando-se ventralmente com a veia cava caudal podendo ou não dividir-se próximo do hilo, em dois ramos, um ramo ventral e um dorsal. A artéria renal esquerda surge caudalmente à artéria renal direita, salvo em casos excepcionais, nos quais ambas se posicionam ao mesmo nível. Por vezes a artéria renal esquerda apresenta-se dupla, surgindo separadamente na aorta abdominal, porém uma próxima da outra. As artérias renais, esquerda e direita têm um percurso e padrão semelhantes após a sua saída da aorta (Ghoshal, 1986).

A artéria renal ao penetrar no hilo vai ramificar-se em cinco a sete artérias interlobares, emitindo ramos também para a glândula adrenal, ureter correspondente, gordura peri-renal e cápsula. As artérias interlobares delimitam as pirâmides renais e ramificam-se em artérias arqueadas na junção corticomedular, e finalmente em artérias interlobulares radiais, as quais vão perfundir os lóbulos renais. As artérias interlobulares emitem as arteríolas glomerulares aferentes, que penetram no pólo vascular do glomérulo. Deste surgem como arteríola glomerular eferente, que posteriormente se ramifica numa rede capilar em forma de ansa rodeando o nefrónio. O sangue é direccionado das artérias para o córtex renal através das veias interlobulares, veias arqueadas e interlobares (König *et al.*, 2004).

2. Epidemiologia

A DRC é uma das causas mais frequentes de morte natural e eutanasia em felinos, tendo vindo a aumentar significativamente a frequência com que é diagnosticada (Francey & Schweighauser, 2008).

A DRC pode afectar animais em qualquer idade com prevalências descritas entre 1 e 3% na população total de gatos (DiBartola, 2009; Brown, 2007; Grauer & Atkins, 2007). É contudo mais frequentemente diagnosticada em felinos com idades superiores a 7 anos de idade, observando-se um aumento da sua prevalência com o avançar da idade (DiBartola, 2009; Francey & Schweighauser, 2008), chegando afectar cerca de 35% dos pacientes geriátricos recebidos em centros de referência (Brown, 2007; Grauer & Atkins, 2007). A sua prevalência não parece ser afectada pelo género, pois os gatos machos e fêmeas tendem a ser igualmente afectados (Syme & Dongen, 2009).

3. Conceitos

O termo *urémia* refere-se a um conjunto de sinais clínicos adversos que se desenvolvem por diminuição da função excretora renal. Já o termo *azotémia* define um aumento de produtos nitrogenados não-proteicos (ureia e creatinina) na corrente sanguínea, a qual pode surgir por inadequada perfusão sanguínea renal (azotémia pré-renal), por falência renal intrínseca (azotémia renal) ou devido a uma obstrução/ruptura do tracto urinário (azotémia pós-renal) (Squire, 2007).

Os termos *insuficiência renal* e *falência renal* retratam uma diminuição da função renal em diferentes graus. Segundo Squire (2007), o termo *insuficiência renal* retrata uma diminuição da função renal em grau reduzido, não sendo suficiente para despoletar a azotémia, mas suficiente para levar a uma perda da reserva renal. Nesta fase pode ocorrer perda da capacidade em concentrar urina. O mesmo autor define o termo *falência renal* como uma diminuição da função renal suficiente para gerar azotémia, associada geralmente a uma incapacidade em concentrar urina.

O grau de manifestações urémicas, depende não só do grau de falência renal, mas também da velocidade a que a deteriorização ocorre, pois quando esta é rápida, os sinais clínicos associados são mais graves que nos casos com uma progressão gradual. Assim, apesar de a azotémia ser um indicador útil de falência renal, é importante compreender que a urémia não provém de uma acumulação lenta de produtos de detritos metabólicos, mas sim da diminuição e alteração das funções renais e metabólicas envolvidas (Squire, 2007).

Em pacientes moderadamente azotémicos, a capacidade funcional do rim pode não estar diminuída o suficiente para haver sinais evidentes de urémia. Exemplo disso, são os casos de azotémia pré-renal não complicada em que não se verificam manifestações urémicas.

Pelo contrário, pode afirmar-se que *todos os pacientes urémicos, são azotémicos*. A DRC avançada é a causa mais comum de urémia, porém, outras condições como a doença renal aguda e obstrução do tracto urinário podem estar na sua origem (Squire, 2007).

A doença renal (DR) é definida pela presença de alterações funcionais ou estruturais (microscópicas ou macroscópicas) em um ou ambos os rins. A doença renal pode afectar glomérulos, túbulos, interstício ou a vasculatura. Certas doenças renais podem estar associadas a alterações bioquímicas sem alterações morfológicas detectáveis. Outras porém podem estar associadas a alterações morfológicas renais com efeitos variáveis na função renal (Polzin, 2010).

A DRC é a forma mais reconhecida de doença renal em cães e gatos. É definida pela presença de lesões renais há pelo menos 3 meses, com ou sem diminuição da TFG ou por uma redução superior a 50% na TFG de forma persistente com a duração mínima de 3 meses (Polzin, 2010).

A descrição de *insuficiência renal* e de *falência renal* não têm sido definidos de forma uniforme pelos diversos autores. Esta terminologia tem vindo a ser substituída pelo sistema de estadiamento para a DRC proposto pela *International Renal Interest Society*, descrito mais adiante (Polzin, 2010).

4. Apresentação Clínica

Os sinais clínicos mais comuns em gatos com DRC são a anorexia, a letargia e a perda de peso (DiBartola, 2010). Ao exame clínico, a má condição corporal e a desidratação são frequentemente evidentes (DiBartola, 2010). Outros achados incluem a inapetência, ulceração oral, ptialismo, mucosas pálidas (devido a anemia) e a obstipação (Syme & Dongen, 2009). A poliúria, polidipsia e vômitos são menos frequentes que nos canídeos. Os gatos podem permanecer assintomáticos mesmo na presença de um grau moderado de insuficiência renal (DiBartola, 2010; Syme & Dongen., 2009). Na tabela 1 são referidas as principais alterações que podem surgir em animais urémicos.

Tabela 1. Alterações clínicas associadas a urémia (adaptado de Squire, 2007).

Alterações hidro-electrolíticas	Alterações hematológicas	Alterações gastro-intestinais
<ul style="list-style-type: none"> - PU/PD; - Desidratação; - Azotémia; - Hiperfosfatémia; - Acidose metabólica; - Hipercalemia ou Hipocaliemia. - Hipercalcemia ou hipocalcemia 	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia não-regenerativa normocítica normocrômica; - Disfunção plaquetária; - Linfopénia; - Neutrofilia; 	<ul style="list-style-type: none"> - Anorexia; - Halitose; - Ulceração oral/estomatite; - Gastrite; - Ulceração gástrica. - Hemorragia gastro-intestinal.
Alterações cardiovasculares e pulmonares	Alterações endócrinas e metabólicas	
<ul style="list-style-type: none"> - Hipertensão arterial; - Pneumonite urémica; - Alterações neuromusculares; - Fraqueza, letargia; - Depressão; - Polimiopatia hipocaliémica; - Encefalopatia urémica; - Polineuropatia periférica. 	<ul style="list-style-type: none"> - Balanço nitrogenado negativo (perda peso, catabolismo proteico); - Hiperparatiroidismo secundário; - Osteodistrofia; - Resistência periférica à insulina; - Hipertrigliceridémia; - Diminuição da T3 (tri-iodotironina); - Aumento ligeiro do cortisol plasmático e da ACTH. 	

Quando a suspeita inicial incide numa afecção renal, a palpação abdominal é um passo importante no exame físico, podendo revelar possíveis alterações na morfologia renal. Os rins são mais facilmente palpáveis nos gatos que nos cães, e facilmente deslocados da sua posição original por palpação. As alterações detectadas podem ser numéricas (agnésia renal), de localização (ectopia renal), de consistência, presença de dor, alterações de forma e de tamanho (por exemplo: a renomegália bilateral é comum em patologias como linfoma renal e peritonite infecciosa felina, entre outras). As alterações morfológicas renais podem não ser acompanhadas de azotémia, salientando a importância de uma detecção precoce (German, 2007).

5. Caracterização e estadiamento da DRC

Numa fase inicial, deve-se investigar que tipo de azotémia presente:

- pré-renal;
- renal;
- pós-renal.

Caso a sua causa primária seja de origem renal (intrínseca), esta deve ainda ser caracterizada como:

- aguda;
- crónica descompensada (agudização da DRC);
- crónica.

Em 1998 foi formada a *International Interest Society (IRIS)*, a qual formulou um sistema de estadiamento da DRC em cães e gatos, baseado na função renal. Este tem vindo a ser reformulado ao longo dos anos, à luz dos novos conhecimentos que têm surgido. O sistema de estadiamento foi criado para facilitar e melhorar a abordagem clínica terapêutica individual e a elaboração de protocolos terapêuticos adequados, sendo apenas aplicável a animais com doença renal crónica estável. O estadiamento é efectuado com base nos níveis de creatinina plasmática. Pode ser efectuado sendo um subestadiamento baseado nos valores do rácio entre a proteína e a creatinina urinárias (RPCU) e na pressão arterial (PA) (Elliott & Watson, 2010). Estes temas serão abordados mais adiante.

6. Patogenia

A elevada incidência de DRC enfatiza a sua importância e estudo detalhado na prática clínica. A DRC pode dever-se a um largo espectro de afecções primárias, algumas das quais são iniciadas por processos agudos potencialmente reversíveis, se for efectuado um diagnóstico precoce e a monitorização terapêutica adequada (Squire, 2007). Noutros casos, contudo, são doenças caracterizadas por um curso crónico, embora seja possível, embora seja possível através do seu diagnóstico precoce e terapêutica adequada, retardar a progressão da doença (Francey & Schweighauser, 2008).

A falha na função renal é clinicamente evidente quando pelo menos 75% dos nefrónios em ambos os rins se encontram danificados, daí resultando o desenvolvimento da azotémia, desequilíbrio hidro-electrolítico e ácido-base (Brown, 2007). Estima-se contudo que 30% dos gatos com DRC numa fase inicial permaneçam não-azotémicos. (DiBartola, 2009)

Os rins são órgãos com funções endócrinas e participam no catabolismo de várias hormonas, tendo o desequilíbrio nas mesmas, um papel importante no desenvolver da DRC. Por exemplo: uma diminuição da produção de eritropoietina contribui para o desenvolvimento de anemia não-regenerativa característica da DRC e para a diminuição do metabolismo e excreção da hormona paratiroide, os quais podem respectivamente contribuir para a presença de osteodistrofia e gastrite (Grauer & Atkins, 2007). O hiperparatiroidismo secundário é um mecanismo compensatório que pode surgir numa tentativa de manter os normais níveis de cálcio e o fósforo (Grauer & Atkins, 2007).

Independentemente da etiologia primária da DRC afectar os glomérulos, os túbulos, o tecido intersticial ou a vascularização renal, a lesão torna-se irreversível após o aparecimento de fibrose de substituição (cicatrização). Atendendo ao carácter interdependente destes constituintes, todo o nefrónio se torna não-funcional (Atkins & Grauer 2008; Grauer & Atkins 2007). Para além disso, as várias respostas fisiológicas e morfológicas dos tecidos, a possível ocorrência de vários agentes patológicos em simultâneo e a impossibilidade de renovação de tecidos irreversivelmente destruídos, impedem por vezes a determinação do diagnóstico etiológico subjacente, quando o animal já se encontra num estado avançado de destruição do tecido renal (Polzin, 2010; Atkins & Grauer, 2008).

As agressões renais capazes de reduzir a perfusão capilar glomerular normal, originam atrofia, degeneração e necrose das células tubulares. Desta forma justifica-se que, quando embora apenas uma pequena porção renal possa ser lesada inicialmente, esta acabe por afectar o rim remanescente. Como a reparação tecidular neste órgão consiste na deposição de tecido fibroso não funcional, ocorre uma diminuição progressiva no tamanho dos rins bem como da sua função. Com a progressão da doença, alterações sucessivas, como a atrofia, fibrose e mineralização dos nefrónios afectados, além de conduzirem a alterações funcionais, acabam também por mascarar a origem da lesão inicial (Polzin, 2010).

Mais de metade dos exames histopatológicos dos rins de gatos com idade avançada apresentam nefrite tubulointersticial crónica de etiologia desconhecida e natureza degenerativa. A qual se caracteriza por infiltração intersticial de linfócitos e células plasmáticas, fibrose intersticial, atrofia tubular, dilatação tubular e esclerose glomerular. As alterações tubulointersticiais estão associadas à redução progressiva da taxa de filtração glomerular (TFG) (DiBartola, 2009). Este diagnóstico é relativamente inespecífico e inclui um número considerável de doenças renais diferentes, difíceis de distinguir por histopatologia (DiBartola, 2009; Francey & Schweighauser, 2008). A nomenclatura “tubulointersticial” refere-se a alterações decorrentes que são externas ao glomérulo e à rede capilar. Apesar de a fisiopatologia não ser ainda completamente conhecida, assume-se no entanto que a agressão tubular promova fenómenos inflamatórios a nível intersticial e posterior fibrose. Assume-se também que a lesão glomerular possa ocorrer devido à propagação de mediadores inflamatórios que advém do interstício pelos capilares peritubulares ou secundariamente a uma destruição vascular (Grauer & Atkins, 2007).

Nos rins de animais com DRC observa-se a presença uma heterogeneidade morfológica entre os nefrónios, com alterações que variam de uma atrofia intensa com substituição por tecido cicatricial fibroso a hipertrofia compensatória acentuada (Grauer & Atkins, 2007). Esta hipertrofia compensatória dos nefrónios não consegue manter a função renal por muito tempo, ocorrendo azotémia moderada quando menos de 25% da população de nefrónios original está funcional. Nos últimos estadios da doença, apenas 5 a 10% dos nefrónios estão funcionais (Grauer & Atkins, 2007).

Apesar de se tratar de um processo irreversível, a DRC pode desenvolver-se em períodos de semanas, meses a anos, sendo possível a sobrevivência do animal com a manutenção de uma reduzida fracção de tecido funcional (entre 5 a 8%) (Brown, 2007). Devido à sua elevada prevalência em felídeos, torna-se assim imperativo, o conhecimento das principais patologias renais que podem afectar esta espécie e que culminam frequentemente no desenvolvimento de DRC.

7. Etiologia

A DRC pode surgir como consequência de variadíssimas causas, incluindo as de carácter hereditário, infeccioso, tóxico, tumoral, traumático ou imunomediado. Geralmente apenas é diagnosticada quando o declínio da função renal é notório, sobretudo em animais de idade avançada. Na maioria das vezes o diagnóstico etiológico permanece desconhecido. Alguns autores admitem a hipótese de ser apenas uma consequência do normal processo de envelhecimento felino (Norsworthy, 2011). Num estudo retrospectivo realizado em 74 gatos com DRC, verificou-se que 53% dos animais apresentava nefrite intersticial crónica e que embora a prevalência da mesma aumentasse com a idade, foi diagnosticada em animais entre os 9 meses e os 22 anos de idade (DiBartola, Rutgers, Zack & Tarr, 1987). O diagnóstico de nefrite intersticial crónica é pouco específico e de difícil distinção de outros diagnósticos pela análise histopatológica (DiBartola, 2009). Se a DRC surgir num animal jovem deve suspeitar-se de causas hereditárias e congénitas.

7.1 Doenças Hereditárias e Familiares

Uma insuficiência na função renal pode manifestar-se em animais jovens tendo provável origem congénita, juvenil ou familiar. As doenças congénitas estão presentes desde o nascimento e derivam de qualquer anomalia genética e/ou exposição a factores externos *in útero* e num período neonatal precoce (Vaden, 2010; Layssol, Queu & Lefebvre, 2007). Nestes pacientes é importante descartar possíveis causas infecciosas ou potencialmente nefrotóxicas (Layssol *et al.*, 2007).

O termo familiar indica uma frequência relativa de uma doença mais elevada que o esperado, no seio de uma raça específica ou população, não sendo necessariamente de origem genética (Wisner, 2009; Layssol *et al.*, 2007).

Um diagnóstico precoce das nefropatias familiares torna-se imperativo em raças predispostas, permitindo uma correcta selecção de reprodutores saudáveis. Há uma grande diversidade de doenças renais familiares, descobertas em maior número nos canídeos, contudo a doença do rim poliquístico é a nefropatia hereditária mais comum em canídeos e felídeos (Layssol *et al.*, 2007).

As doenças renais com uma forte componente hereditária têm sido identificadas num grande número de cães e gatos. A patogénese e os defeitos genéticos implicados apenas foram determinados num número limitado de nefropatias familiares em cães e gatos. Com avanços tecnológicos actuais prevêem-se progressos na avaliação genética destas espécies (Lees, 2007).

As intervenções terapêuticas por este tipo de doenças centram-se na tentativa de abrandar a taxa de progressão das mesmas, combater a urémia uma vez presente, e prevenir ou tratar as complicações associadas à DRC (ex. infecção do tracto urinário) (Vaden, 2010; Lees, 2007).

As doenças familiares mais importantes nos felinos são a doença do rim poliquístico e a amiloidose renal (Lees, 2007).

7.1.1 Doença do Rim Poliquístico (PKD)

✓ Etiologia

A doença do rim poliquístico (*Polycystic Kidney Disease* - PKD) caracteriza-se pelo desenvolvimento de quistos ao longo da medula e córtex renais, preenchidos por líquido de constituição variável, os quais vão distorcendo a arquitectura renal, tornando os rins cada vez maiores e de forma irregular (Vaden, 2010; Wisner, 2009). A evolução clínica é variável, e verifica-se um aumento nas dimensões dos quistos ao longo do tempo, culminando em falência renal e doença renal crónica. A patologia é conhecida em seres humanos e noutras espécies de mamíferos para além do gato, apresentando várias semelhanças nas diferentes espécies (Wüthrich, Serra & Kistler, 2009; Young, Biller, Heergesel, Roberts & Lyons, 2004; Lyons *et al.*, 2004; Eaton, Biller, DiBartola, Radin & Wellman, 1997). Concomitantemente podem surgir quistos em órgãos como o fígado e o pâncreas (Young *et al.*, 2004).

Embora tenha sido descrita nas últimas 4 décadas em gatos Persa e noutras raças de pêlo comprido, foi apenas em 1990, que Biller, Chew e DiBartola demonstraram que se tratava de uma doença hereditária nesta espécie. Em 1996, Biller, Eaton, Pflueger, Wellman e Radin determinaram o seu carácter autossómico dominante, não relacionado com o sexo, embora um estudo mais recente tenha determinado uma elevada frequência da mutação em machos (Lee, Chen, Hsu, Ou & Wong, 2010).

Os seres humanos podem ser afectados tanto pela forma autossómica recessiva como pela forma autossómica dominante. A forma autossómica dominante (AD-PKD) representa a doença genética mais comum em seres humanos, podendo afectar entre 1 em cada 200 a 1000 indivíduos (Wüthrich *et al.*, 2009; Lyons *et al.*, 2004; Young *et al.*, 2004). Na forma autossómica dominante existe uma mutação ao nível do gene PKD1 em 85% dos casos e no gene PKD2 nos restantes 15% (Young *et al.*, 2004; Eaton *et al.*, 1997). Por sua vez, um estudo realizado em 7 linhagens de felinos da raça Persa afectados, sugeriu que a doença

do rim poliquístico felina (*Feline Polycystic Kidney Disease* - FPKD) ocorria, como na maioria dos seres humanos a partir de uma mutação ao nível do gene PKD1 (Lyons *et al.*, 2004). O gene PKD1 é codificador de uma proteína, a policistina-1 (DiBartolla, 2009), cuja expressão máxima nos tecidos em desenvolvimento ocorre numa fase precoce da embriogénese, diminuindo ao longo do tempo (Belibi & Edelstein, 2010). A policistina-1 parece desempenhar um papel importante em vários processos biológicos, nomeadamente no desenvolvimento renal. O epitélio ciliar renal projectado no lúmen das células epiteliais tubulares também contribui para a formação das policistinas, as quais vão induzir a cistogénese quando modificadas pela mutação (Belibi & Edelstein, 2010).

Noutro estudo efectuado por análise de PCR a 81 gatos, dos quais 48 sofriam de FPKD, verificou-se que em todos os animais afectados, a ocorreu uma translocação na posição 3284 do exão 29 no gene PKD1, resultando numa mutação STOP. Esta provocou uma perda de 25% na terminação da proteína codificada. Esta mutação foi confirmada em todos os casos pela técnica de RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*), não tendo sido identificada em nenhum dos 33 animais não afectados. Não foram detectados animais homocigóticos, sugerindo que nestes indivíduos a mutação é letal na fase embrionária (Lyons *et al.*, 2004). Porém, um estudo recente detectou homocigotia no gene em questão, em dois felinos (Bonazzi *et al.*, 2009).

Tais descobertas permitiram o desenvolvimento de testes genéticos para o diagnóstico precoce da doença em felinos, através da identificação de um polimorfismo presente num único nucleótido no exão 29 do gene PKD1 felino (DiBartola, 2009; Lyons *et al.*, 2004).

Apesar de esta mutação específica não ter sido identificada em humanos, sabe-se que ocorre uma quebra na região similar da proteína em questão (Lyons *et al.*, 2004). Foi também demonstrado que quando a doença surge em felinos, a mutação encontrada é a mesma para todas as raças. Embora esteja presente numa frequência muito mais elevada na raça Persa e raças derivadas desta como o Exótico de Pêlo Curto e o Himalaias (Vaden, 2010; Lyons *et al.*, 2004).

Recentemente dois estudos revelaram a existência de discrepância entre o diagnóstico ultrassonográfico de FPKD e o teste genético em questão (Lee *et al.*, 2010; Bonazzi *et al.*, 2009). Um terceiro estudo revelou discrepância entre a análise histopatológica e o teste genético efectuado em determinados animais (Helps, Tasker & Harley, 2007).

Helps (2007), Bonazzi (2009) e Lee (2010) sugeriram a possível existência de outras mutações genéticas na população felina afectada por FPKD.

Na última década foram efectuados vários estudos em países como Austrália, Eslovénia, Itália, França e Espanha com o objectivo de caracterizar epidemiologicamente esta doença felina. Nos referidos estudos, o diagnóstico foi efectuado por ultra-sonografia com prevalências entre os 36% e os 47,3% na raça Persa e na raça Exótico de Pêlo Curto (Domanjko-Petric, Cernec & Cotman, 2008; Bonazzi *et al.*, 2007; Barrs *et al.*, 2003; Barthez,

Rivier & Begon, 2003; Espada *et al.*, 2002; Beatty & Malik, 2001). Num destes estudos, realizado na Eslovénia por Domanjko-Petric e seus colaboradores (2008) todos os animais estudados com resultado positivo ao exame ecográfico, foram também submetidos ao teste genético, obtendo-se 100% de resultados positivos. Porém este resultado difere de outros estudos que demonstraram valores de especificidade e sensibilidade ultrassonográfica no diagnóstico de FPKD distintos (referidos adiante).

DiBartola (2009) sugere que esta doença afecte cerca de 25 a 30% da população de gatos Persa, com Vaden (2010) a afirmar que a FPKD afecta 16% das restantes raças. Tornando-a a doença hereditária mais prevalente em felinos (Helps *et al.*, 2007). Até à data, não foram publicados estudos atendendo à prevalência desta doença no nosso país.

✓ Diagnóstico

A suspeição de FPKD pode surgir pela detecção de rins aumentados à palpação abdominal (Pagès, 2002) e à radiografia abdominal. Em casos avançados, a arquitectura renal pode mesmo estar alterada na urografia intravenosa (Wisner, 2009). Em países como Inglaterra e Estados Unidos, os testes genéticos são apontados, como a melhor forma de detecção precoce (às 8 semanas) de gatos portadores da doença (Vaden, 2010). Habitualmente, o diagnóstico de FPKD é efectuado por ultrassonografia, na qual os quistos surgem, a nível da zona cortical e medular, sob a forma de estruturas esféricas anecogénicas, de paredes lisas e reforço acústico consistente com o tamanho da lesão (Vaden, 2010; Biller *et al.*, 1996). O diagnóstico de FPKD pode ser efectuado com este método imagiológico às 6, 7 ou 8 semanas, desde que efectuado por um examinador experiente e um aparelho de alta resolução (Vaden, 2010; Wisner, 2009; Domanjko-Petric *et al.*, 2008; Biller *et al.*, 1996). O diagnóstico definitivo não deve no entanto ser efectuado antes das 36 semanas de idade (DiBartola, 2009; Wisner, 2009). Um estudo efectuado a partir de uma colónia de 62 gatos Persa, avaliou os animais a partir das 7 semanas de idade por ecografia e comparou os resultados desta com a histopatologia renal após a eutanásia. Concluiu-se que o exame ultrassonográfico apresentava uma especificidade de 100%. Já quanto à sensibilidade aumentava ao longo do tempo, sendo de 75% às 16 semanas de idade, de 91% entre as 16 e as 36 semanas de idade (Biller *et al.*, 1996) e a 98% a partir da 43ª semana de idade (Vaden, 2010).

Os quistos podem igualmente ser detectados por tomografia computadorizada (TC) com contraste, sendo este meio de diagnóstico por vezes utilizado para quantificar o grau lesional da doença (Wisner, 2009).

Em Medicina Humana, a avaliação da TFG é considerada essencial para quantificar a progressão da DRC. Contudo, dada a grande capacidade compensatória dos nefrónios e ao facto de o aumento de tamanho dos quistos preceder a urémia, nos pacientes com PKD a monitorização da doença deve ser efectuada por Ressonância Magnética (RM), através da

qual, se avalia do volume dos quistos e do volume total renal. Sendo a ultrassonografia considerada pouco precisa para este fim, alguns autores compararam a progressão no volume renal com o declínio da TFG, verificando a existência de correlação significativa entre as duas variáveis, concluindo assim que o aumento acelerado do volume renal está associado a uma rápida diminuição da função renal. Além disso verificou-se também que a hipertensão, a proteinúria e a diminuição no fluxo sanguíneo renal estão associados ao aumento do volume renal (Wütrich *et al.*, 2009).

✓ Caracterização Clínica

Em dois estudos (Eaton *et al.*, 1997; Biller *et al.*, 1996) efectuou-se a caracterização clínica e anatomo-patológica (pós-necrópsia) das lesões causadas por esta doença em gatos Persa ou cruzados de Persa. Ambos os estudos concluíram que os animais afectados pela doença permanecem clinicamente saudáveis durante a maior parte da sua vida. A insuficiência renal pode surgir após um número variável de anos (em média aos 6 anos de idade, podendo surgir dos 3 aos 10 anos) (Vaden, 2010; Biller *et al.*, 1996). Dada a grande variabilidade fenotípica desta doença, após estabelecer-se o diagnóstico de FPKD, não é possível prever o momento em que a função renal irá declinar (Vaden, 2010). Quando a insuficiência renal se instala, os pacientes podem apresentar quadro clínico variável, sendo frequente a anorexia, letargia e desidratação, bem como poliúria, polidipsia e vômitos (Eaton *et al.*, 1997; Biller *et al.*, 1996).

✓ Anatomo-patologia

As lesões morfológicas caracterizam-se pela presença de quistos em todo o rim, os quais aumentam com a idade. Os quistos renais podem apresentar um diâmetro variável (de inferiores a 1 milímetro a superiores a 20 milímetros). O número de quistos é também variável, podendo estar presentes mais de 200 quistos por rim (Eaton *et al.*, 1997; Biller *et al.*, 1996). Os rins com um elevado número de quistos ou quistos de grandes dimensões, apresentam-se de forma irregular. O líquido neles contido é geralmente límpido ou ligeiramente amarelado, sendo frequente a presença de fibrina e sangue (Eaton *et al.*, 1997). Em seres humanos, o líquido cístico parece em parte derivar do filtrado glomerular e de secreção transepitelial (Martinez & Grantham, 1995).

✓ Histologia e Ultra-estrutura

Histologicamente, os quistos renais diferem bastante entre si. Na sua maioria são revestidos por uma única camada de epitélio cubóide ou escamoso, podendo conter ou não células epiteliais degeneradas. Apesar de alguns estarem envolvidos por fibrose intersticial e inflamação comprimindo o parênquima adjacente, é de salientar que, na maioria das vezes, tal não se observou (Eaton *et al.*, 1997). Assim, foram observados quistos de grandes

dimensões sem lesões adjacentes, no entanto as populações de felinos testados eram relativamente jovens, não estando a sua maioria numa fase avançada da doença (Eaton *et al.*, 1997).

Não se encontrou relação entre o tamanho da lesão quística e a morfologia do seu epitélio. Em seres humanos, os quistos apresentam as membranas basais espessadas, tal não foi observado no estudo acima referido. Esta diferença pode indicar que os quistos em felinos são diferentes ou pode simplesmente reflectir o facto de os gatos utilizados no estudo serem muito jovens, sem a doença se manifestar totalmente. Com efeito, para além dos quistos, a nefrite tubulointersticial é frequente em animais afectados por FPKD e quando presente, esta é constituída por uma infiltração intersticial de linfócitos e plasmócitos, de carácter multifocal a generalizado. Esta patologia é frequentemente acompanhada de fibrose intersticial e associada a atrofia e regeneração tubuloepitelial (Eaton *et al.*, 1997).

Em felinos com nefrite tubulointersticial crónica grave, observou-se a presença de inflamação adjacente aos quistos ou em focos não adjacentes aos mesmos. Na espécie humana e em roedores, a inflamação intersticial parece estar associada à síntese e degradação anormais de componentes da matriz extracelular, promovendo a sua remodelação (Cowley, 2004; Martinez & Grantham, 1995).

De salientar a presença de células epiteliais proliferativas projectadas no interior do lúmen cístico e de focos de hiperplasia epitelial tubular confirmados em dois felinos jovens (Eaton *et al.*, 1997).

✓ Patogenia

Apesar de não se conhecerem totalmente os mecanismos patogénicos implicados na formação dos quistos, há evidência de que a proliferação aumentada de epitélio tubular contribui para a cistogénese, quer em felinos, quer em humanos (Eaton *et al.*, 1997). Esta proliferação epitelial é modelada por vários factores endócrinos, parácrinos e autócrinos (Martinez & Grantham, 1995). Em seres humanos, em estudos com culturas de células verificou-se que o epitélio cístico prolifera mais rapidamente, que o epitélio cortical de um rim normal. Sabe-se também que o epitélio cístico é mais sensível a mediadores proliferativos como o factor de crescimento epidérmico, mas menos sensível ao efeito anti-proliferativo de outros factores. Nos gatos, esta proliferação aumentada foi apenas observada em animais jovens, sugerindo que a sua contribuição na cistogénese é de natureza intermitente, tendo surgido apenas numa fase inicial do curso da mesma. Em seres humanos, verificou-se uma perda de polaridade do epitélio cístico com translocação da bomba Na/K ATPase da membrana basolateral para a membrana luminal das células. Esta permanecendo activa promove a secreção de líquido para o interior do lúmen e a dilatação quística. A referida translocação, apesar de observada em pacientes felinos, não se verificou em todos os casos. Em pacientes felinos acredita-se portanto que existam outros

mecanismos promotores da cistogénese para além da modificação da posição da bomba Na/K ATPase (Eaton *et al.*, 1997). Em ambas as espécies o local de origem anatómica das formações císticas varia. *Ao estudar a ultra-estrutura em rins de felinos com FPKD, comprovou-se que os quistos podem surgir a partir de qualquer segmento do nefrónio, o qual não se diferencia normalmente, perdendo as suas características normais.* Entre outros factos a apoiar esta hipótese, está a confirmada variável concentração de sódio nos vários quistos pertencentes a um só paciente. Facto que pode reflectir a variação da concentração de sódio existente ao longo dos diferentes segmentos do nefrónio (Eaton *et al.*, 1997).

✓ Lesões Extra-renais

A PKD, tanto em seres humanos como em felinos está associada a lesões extra-renais, sobretudo a nível hepático. A prevalência de pacientes com alterações renais e hepáticas concomitantes variou consideravelmente no estudo efectuado por Biller (1996) e no estudo efectuado por Eaton (1997), podendo esse facto advir de factores familiares intrínsecos às colónias de gatos propositadamente estabelecidas. No 1º estudo efectuado, dos 62 gatos portadores de FPKD, apenas 2 apresentaram quistos hepatobiliares de pequenas dimensões (3,22%). Neste estudo também se diagnosticou hiperplasia biliar moderada a grave generalizada e fibrose biliar em 10 animais (Biller *et al.*, 1996). No segundo estudo, dos 23 gatos afectados pela FPKD, 11 apresentavam lesões hepáticas concomitantes, dois deles (8,69%) com 1 ou 2 quistos hepáticos não associados a outras lesões hepatobiliares (Eaton *et al.*, 1997). Bonazzi e seus colaboradores (2007) descreveram a presença de quistos hepáticos em 5,9% dos pacientes com FPKD testados por ultrassonografia.

Para além do fígado, outros órgãos podem ser afectados pela PKD. Em 60% dos humanos, a hipertensão arterial pode surgir mesmo antes de qualquer alteração presente na função renal (Eccer & Schrier, 2009). A presença de hipertensão arterial não foi documentada em felinos com FPKD. Um estudo por monitorização ao longo do tempo de 6 pacientes felinos (6 anos de idade) com FPKD, demonstrou que estes permaneceram normotensos ao longo da mesma (Miller, Lehmkuhl, Smeak, DiBartola & Radin, 1999). É de salientar que nenhum dos animais incluídos neste estudo apresentava função renal alterada. A Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE) foi diagnosticada em 48% dos seres humanos com ADPKD hipertensos (Eccer *et al.*, 1999). Mesmo seres humanos jovens pacientes, normotensos e com a função renal preservada, apresentaram o Índice de Massa Ventricular Esquerda aumentado, assim como outras alterações detectadas por exame ecocardiográfico consistentes com disfunção diastólica precoce (Schrier, 2009). Em Medicina Veterinária até a data apenas foi efectuado um estudo com a avaliação ecocardiográfica de 14 gatos Persa portadores de FPKD (Pedersen, Pederson, Häggstrom, Koch & Ersboll, 2003), não tendo sido diagnosticada Cardiomiopatia Hipertrofica (CMH) ou Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE) em nenhum deles. Eaton e seus colaboradores (1997) por avaliação anatomo-

patológica de 22 gatos Persa portadores de FPKD demonstraram a presença de HVE num animal de 4 meses de idade, e dilatação cardíaca biventricular e hidrocefalia moderada num animal de 10 anos de idade. Segundo os autores, estes achados poderam estar relacionados com a alteração genética presente.

✓ Lesões Renais Secundárias

Bonazzi e seus colaboradores (2007) efectuaram um estudo epidemiológico em Itália avaliando 288 gatos Persa e 44 Exóticos de Pêlo Curto. Mediante o exame ecográfico para despiste de FPKD, observaram-se frequentemente outros achados como cálculos na pélvis renal e sinal medular renal, bem como a presença de sedimento urinário na bexiga. Este último foi mais prevalente em animais adultos. Segundo os autores, estes achados não estavam relacionados com a presença de FPKD, uma vez que existe uma elevada incidência destes em animais destas raças. A presença de nefrolitíase é um achado clínico comum em pacientes com PKD humano (Kajander, Ciftcioglu, Miller-Hjelle & Hjelle, 2001; Miller-Hjelle *et al.*, 1997). Para explicar esta ocorrência surgiram estudos que defendem o envolvimento de um agente infeccioso, a nanobacterium quer na formação de litos, quer na lesão tubular (Kajander *et al.*, 2001; Miller-Hjelle *et al.*, 1997). A nanobacterium foi cultivada a partir do líquido presente nos quistos renais de pessoas portadoras de PKD e ao ser injectado directamente em rins de ratos, resultou na formação de nefrólitos (Kajander *et al.*, 2001). Quando administrada por via endovenosa em ratos e coelhos, passou rapidamente para a via urinária causando lesões a nível dos túbulos colectores renais. Assim, surgiu a hipótese experimental de que uma vez estabelecido a lesão tubular por estes agentes, uma regeneração tecidual deficiente possa contribuir para formação de quistos (Kajander *et al.*, 2001). Para além da nanobacterium, outros agentes têm sido associados ao desenvolvimento de quistos renais. Já em 1997, um estudo referia a presença de endotoxinas bacterianas e fúngicas no tecido renal e líquido cístico em indivíduos com PKD (Miller-Hjelle *et al.*, 1997). Tais estudos, referem haver uma maior vulnerabilidade em certos indivíduos para estes agentes infecciosos, podendo ter um papel cumulativo na evolução reconhecidamente multifactorial desta doença (Kajander *et al.*, 2001; Miller-Hjelle *et al.*, 1997). Outro estudo efectuado em seres humanos com PKD descreveu uma diminuição da excreção urinária de amónia, mesmo em pacientes com manutenção de uma TFG normal. Acredita-se que esta se deva a um defeito de aprisionamento medular, contribuindo para a ocorrência de nefrolitíase, de inflamação intersticial e desenvolvimento de formações quísticas (Torres, Keith, Offord, Kon & Wilson, 1994). Até ao momento não foram efectuados estudos em relação ao papel de determinados agentes infecciosos, nem em relação à excreção urinária de amónia em felinos com FPKD.

✓ Terapêutica

O aumento do volume cístico contribui directamente por fenómenos de compressão e indirectamente por fibrose, inflamação intersticial e apoptose tubular para a diminuição da filtração glomerular (Wüthrich *et al.*, 2009; Cowley, 2004).

Tendo em conta que a TFG diminui apenas quando a distorção da arquitectura renal é já avançada, é essencial a procura de terapêuticas eficazes que precedam o aumento dos quistos renais, uma vez que estes acabam por substituir a massa de parênquima renal ainda intacta (Wüthrich *et al.*, 2009). As investigações mais recentes efectuadas centram-se na compreensão dos mecanismos patogénicos intrínsecos à doença, nomeadamente nos mecanismos celulares e moleculares envolvidos na cystogénese, de modo a poderem desenvolver-se terapêuticas eficazes que inibam a formação e crescimento cístico, e deste modo, a progressão da doença (Belibi & Edelstein, 2010).

Comprovou-se que a actividade da renina plasmática e os níveis de aldosterona e vasopressina plasmática, estavam significativamente aumentados em pacientes com AD-PKD humanos com pressão arterial e função renal preservada, sugerindo que existe activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) numa fase inicial da doença (Ecder & Schrier, 2009). Para além da actividade simpática renal estar aumentada (King *et al.*, 2003) com conseqüente vasoconstrição renal, a produção alterada de policistinas pode também contribuir para a remodelação vascular renal (microcirculação) em pacientes humanos muito jovens (Ecder & Schrier, 2009). Um estudo efectuado a 6 felinos adultos com PKD normotensos e sem função renal alterada revelou que os níveis de SRAA e de função renal semelhantes aos valores encontrados nos 6 felinos saudáveis pertencentes ao grupo-controlo (Miller *et al.*, 1999). Neste mesmo estudo, foi administrado Enalapril (0,5 mg/Kg SID) por via oral durante uma semana, decrescendo a actividade de ECA (Enzima Conversora da Angiotensina) e de PNA (Peptídeo Natriurético Arterial), com uma ligeira alteração na TFG e no fluxo de plasma renal efectivo em ambos os grupos, tendo por isso efeitos mínimos na função renal (Miller *et al.*, 1999). Pedersen e seus colaboradores (2003) observaram um rácio aldosterona/renina significativamente mais alto em gatos Persa com PKD, por diminuição do nível de renina plasmática, uma vez que não houve alteração significativa dos valores séricos de aldosterona e de PNA, quando comparados com gatos Persa saudáveis. No entanto, os gatos com FPKD incluídos no estudo apenas apresentavam uma pressão arterial ligeiramente superior aos animais do grupo controlo. Torna-se assim imperativo, a realização de mais estudos nos felinos portadores de APKD, pois ao contrário das restantes doenças que culminam em DRC, a hipertensão acentuada não se verifica nestes casos (Scherk, 2008).

Em seres humanos com PKD, uma excreção de proteína urinária aumentada está associada a um aumento na taxa de progressão da doença. Tendo-se comprovado o efeito anti-albuminúrico e renoprotector do enalapril (IECA) nesta espécie (Ecder & Schrier, 2009).

Porém, comprovou-se que a terapêutica combinada de um IECA (lisinopril) e um bloqueador dos receptores de angiotensina (telmisartan) é mais efectiva no retardar da progressão da doença (Ecder & Schrier, 2009). Estudos semelhantes com vista a demonstrar efeitos semelhantes em felinos com FPKD não foram ainda efectuados.

Tanto em humanos como em ratos, a activação da via mTOR está relacionada com a proliferação aberrante de células epiteliais dos túbulos renais existente no AD-PKD. Assim surgiram estudos que demonstram que inibidores de mTOR como sirolimus (rapamicina) e everolimus, são drogas seguras e promissoras com um potente efeito anti-proliferativo, retardam significativamente o crescimento cístico, preservando assim a função renal nos roedores já testados e em pessoas ainda em tratamento (Belibi & Edelstein, 2010; Ecder & Schrier, 2009).

Em 1994, Keith, Torres, Johnson e Holley efectuando estudos em ratos demonstraram que uma dieta rica em sódio foi associada a um aumento acelerado do peso renal, ao passo que uma dieta pobre em sódio conduziu a uma atenuação no desenvolvimento cístico. Em 2004, Cowley (2004) descreveu os benefícios associados à administração de glucocorticoides em roedores com PKD, devido às suas propriedades anti-inflamatória e anti-fibrótica. Estas permitiram reduzir a velocidade de progressão da doença quística e a deteriorização da função renal. Estes resultados sugerem que nos ratos, o desenvolvimento de AD-PKD pode ser modulado por factores farmacológicos e nutricionais.

Para além das terapêuticas farmacológica e nutricional, quando os quistos atingem grandes dimensões pode ser necessária a drenagem do líquido cístico por punção percutânea ecoguiada com o objectivo de descomprimir o parênquima renal (Pagès, 2002).

A escleroterapia ecoguiada com etanol a 95% é um procedimento efectuado em medicina veterinária como terapêutica de quistos únicos e simples a nível hepático e renal (Gonzalez *et al.*, 2009; Soler, Agut, Laredo, Pallares & Seva, 2007). Esta técnica foi efectuada mediante anestesia geral numa gata Persa de 6 anos com FPKD, apresentado múltiplos quistos em ambos os rins e ligeiramente azotémica. Uma semana após a intervenção, a azotémia desapareceu e o diâmetro dos quistos foi reduzido de 0,62 a 2,69 cm para 0,4 a 0,8 cm, não se observando qualquer alteração dimensional ao fim de 6 meses (Gonzalez *et al.*, 2009).

Os animais de companhia como o gato doméstico, constituem um modelo adequado para um grande número de doenças hereditárias humanas. Sabe-se que mais de 30 doenças hereditárias felinas são homólogas às humanas, havendo entre ambas as espécies uma grande semelhança biológica e anatómica (Young *et al.*, 2004). No caso da PKD, para além possuírem um modo de transmissão hereditário idêntico, tem também uma grande similaridade clínica. Tal como nos humanos, também nos gatos está presente uma enorme variabilidade fenotípica, uma ampla variação em termos de tempo de progressão e

gravidade da doença. A influência de vários factores genéticos e ambientais está igualmente presente em ambas as espécies (Lyons *et al.*, 2004; Young *et al.*, 2004; Eaton *et al.*, 1997).

7.1.2 Amiloidose Renal

A amiloidose refere-se a um grupo de doenças em que ocorre deposição de material fibrilar insolúvel no espaço extracelular, sendo este resultado da polimerização de proteínas de conformação beta. Foram identificados alguns tipos de proteínas diferentes nos animais de companhia, sendo a mais comum a substância amiloide A (Vaden, 2010; German, 2007; Layssol *et al.*, 2007).

A deposição de substância amorfa pode ocorrer nos espaços extracelulares de vários órgãos e tecidos, como a glândula tiróide, adrenal, coração, fígado, tracto gastrointestinal, pâncreas ou baço, embora nas formas familiares de amiloidose sistémica reactiva, tanto em cães como em gatos, o envolvimento renal seja predominante (Lees, 2007; Pàges, 2002).

A amiloidose é mais comum em cães, sendo menos frequente em gatos, à excepção de determinadas raças como a Abissínia, a Siamesa e a Oriental de Pêlo Curto (Vaden, 2010; Dibartola, 2009; German, 2007). Nestas duas últimas, as sequências de aminoácidos da proteína amilóide AA são ligeiramente diferentes, daí resultando uma variação no principal órgão alvo de deposição. Assim, nestas raças surge frequentemente a nível hepático, conduzindo por vezes à sua ruptura e hemorragia (Vaden, 2010; Dibartola, 2009; German, 2007).

No gato Abissínio, a amiloidose familiar é provavelmente hereditária com um traço autossómico dominante (German, 2007). Os primeiros depósitos surgem entre os 9 e os 24 meses de idade primariamente no interstício medular (German, 2007). Quando já se verifica um envolvimento medular acentuado, os depósitos podem interferir com o normal fluxo sanguíneo renal por compressão vascular, daí resultando o surgimento de fibrose medular e necrose papilar (DiBartola, 2009). Os gatos afectados desenvolvem a DRC geralmente entre 1 e 5 anos de idade. A formação de depósitos glomerulares é geralmente moderada na forma familiar da doença, contudo, pode também ser mais acentuada, conduzindo a um grau de proteinúria variável (Vaden, 2010; Dibartola, 2009; German, 2007).

O diagnóstico deve ser feito por biópsia e avaliação histopatológica, recorrendo-se ao corante vermelho do Congo ou vermelho Syrius através dos quais é possível identificar os depósitos de substância amilóide (German, 2007).

As opções de tratamento existentes são limitadas devido à conformação proteica (beta) da substância ser naturalmente resistente à degradação. A terapêutica com colchicina é utilizada em humanos com o objectivo de prevenir e retardar a amiloidose renal, tendo sido já usada com algum sucesso em canídeos da raça Shar Pei (Vaden, 2010). Outra substância terapêutica sugerida é o dimetilsulfoxido (Vaden, 2010). Em qualquer dos casos,

tem se verificado uma resposta terapêutica fraca, especialmente quando a DRC já se instalou. Deve optar-se por uma terapêutica sintomática atendendo ao grau de insuficiência renal, combatendo as complicações secundárias daí decorrentes (Vaden, 2010; Pàges, 2002; German, 2007).

7.2 Displasia Renal

A displasia renal resulta de uma diferenciação anormal que leva a desenvolvimento não organizado do parênquima renal (Vaden, 2010; Wisner, 2009; Lees, 2007).

Esta afecção deve ser investigada em qualquer paciente jovem que desenvolva algum grau de insuficiência renal (Wisner, 2009). Foi descrita em pelo menos 23 raças de canídeos e em felídeos de raça Persa, no entanto a sua origem familiar foi apenas descrita para um reduzido número de raças caninas (Lhasa Apso e Shih-Tzu) (Wisner, 2009; Lees, 2007).

Por outro lado, o diagnóstico de “displasia renal” em animais jovens com DRC precoce, pode camuflar a presença de doenças familiares que também afectam desenvolvimento renal, permanecendo assim por classificar (Vaden, 2010; Lees, 2007).

Nenhum teste genético para o diagnóstico de displasia renal foi validado até à data, devendo o diagnóstico ser efectuado por biópsia (Vaden, 2010; Lees, 2007). Esta revela normalmente a presença de glomérulos e túbulos imaturos, geralmente em bandas radiais, adjacentes ao tecido histologicamente normal. Estes achados histológicos permitem o diagnóstico definitivo (Vaden, 2010; Layssol *et al.*, 2007; Lees, 2007).

É comum o aparecimento secundário de uma certa hipertrofia renal compensatória, nefrite, fibrose intersticial, pielonefrite entre outros processos patológicos (Layssol *et al.*, 2007; Lees, 2007).

Ao exame ecográfico, o rim displásico pode evidenciar um contorno irregular, pélvis dilatada e forma de “halter”. É comum a observação de uma arquitectura renal interna bastante alterada dependendo do grau de afecção, e nem sempre é possível a distinção entre a medula e o córtex renal (Vaden, 2010; Wisner, 2009).

7.3 Nefrolitíase

A prevalência de nefrolitíase em gatos tem aumentado drasticamente nas últimas 3 décadas (DiBartola, 2009). Ao longo deste período tem-se assistido a uma mudança no tipo de urólitos ao longo das várias localizações do tracto urinário, verificando-se um aumento significativo da percentagem de urólitos de oxalato de cálcio e uma diminuição da percentagem de urólitos de estruvite, segundo estudos estatísticos efectuados em amostras analisadas no Minnesota Urolith Center (Lulich & Osborne, 2007). Para justificar esta alteração surgiram várias hipóteses, tais como: maior acidificação das rações comerciais;

alterações nas dietas com maior conteúdo de cálcio, magnésio, fósforo ou oxalato; e menor ingestão de água, como consequência de um estilo de vida cada vez mais sedentário (Lulich & Osborne, 2007).

A urolitíase não deve ser encarada como uma doença de causa única, mas como uma síndrome, que se manifesta pela interação de vários factores familiares, congénitos e adquiridos. A combinação destes factores pode aumentar o risco de precipitação de metabolitos na urina, sob a forma de urólitos (Lulich & Osborne, 2007). Nem todos os factores de risco são conhecidos, contudo, alguns estudos sugeriram a raça, o sexo, a idade, presença de determinadas patologias anatómicas, funcionais ou metabólicas, infecções do tracto urinário, dieta, pH da urina, entre outros. O reconhecimento dos factores de risco inerentes a cada caso pode minimizar a formação de urólitos e a sua recorrência (Lulich & Osborne, 2007).

Uma vez formados os urólitos podem passar ao longo dos vários componentes do tracto urinário e ser excretados, podem dissolver-se espontaneamente, continuar a crescer ou tornar-se inactivos (sem crescimento). As infecções do tracto urinário podem surgir como causa ou consequência de urólitos. Apesar de nem todos os urólitos activos estarem associados a sinais clínicos e na sua maioria também não estarem associados a infecções do tracto urinário (ITU), se se mantiverem por longos períodos no tracto urinário podem surgir sequelas tais como infecções, disúria, obstrução urinária parcial ou total e formação de pólipos (Lulich & Osborne, 2007).

Actualmente, existem vários protocolos para a prevenção e dissolução de urólitos, os quais devem ser praticados tendo em conta a análise quantitativa dos seus constituintes (Lulich & Osborne, 2007). Os procedimentos urológicos minimamente invasivos têm vindo a ganhar espaço na medicina veterinária (Westropp, 2008). Em seres humanos com urólitos renais e ureterais, a litotripsia intra e extracorporal têm sido utilizada com menos riscos de perda de função renal do que a terapêutica cirúrgica (Westropp, 2008). Nos pequenos animais a técnica específica a eleger, deve ter em conta não só o tipo de urólitos, como a especificidades do aparelho urinário da espécie e do género do paciente em questão (Westropp, 2008).

Os urólitos depositados no tracto urinário superior são na sua maioria compostos por oxalato de cálcio, em que a única resolução possível é cirúrgica (Lulich & Osborne, 2007). A remoção cirúrgica, nomeadamente de urólitos ureterais está associada a um risco considerável. Caso um urólito obstrua completamente o ureter num paciente com DRC compensada, pode haver declínio abrupto da função renal (Lulich & Osborne, 2007). É assim recomendável a monitorização cuidada de animais com doença renal concomitante, inicialmente restabelecendo o volume de fluidos, corrigindo as alterações ácido-básicas e electrolíticas. Segundo DiBartola (2009), A DRC ocorre em aproximadamente 75% dos

gatos com nefrolitíase. Além disso a DRC persiste após a resolução da obstrução por cirurgia em 50% dos gatos afectados (DiBartola, 2009).

Num estudo retrospectivo foram avaliados 14 gatos com DRC média a moderada, dos quais 7 apresentavam nefrolitíase concomitante (Ross, Osborne, Lekcharoensuk, Koehler & Polzin, 2007). Foram efectuadas análises hematológicas, bioquímicas e urianálise na altura do diagnóstico e 12 e 24 meses mais tarde. O estudo demonstrou que a nefrolitíase não esteve associada a uma maior incidência de crises de urémia, a um aumento da taxa de mortalidade ou a um aumento da taxa de progressão da doença. Neste estudo, os autores recomendam uma monitorização cuidada de animais com DRC avançada e nefrolitíase concomitante, sem implicar necessariamente o recurso à cirurgia (Ross *et al.*, 2007).

8. Avaliação da função renal

A avaliação clínica de eventuais alterações no tracto urinário deve focar-se separadamente na identificação da patologia primária e na avaliação de lesões na função renal causadas por essa mesma patologia. Assim, segundo Brown (2003), a estrutura renal e a função renal devem ser avaliados separadamente. As alterações na função renal são frequentemente analisadas a partir de testes que avaliam a *taxa de filtração glomerular* (TFG), a *permeabilidade glomerular selectiva*, o *equilíbrio e troca de solutos a nível renal* e a *capacidade em concentrar urina* (Brown, 2003).

8.1 Avaliação da função glomerular

Quantidades maciças de filtrado glomerular estão constantemente a ser formadas, com um gasto energético importante associado ao transporte dos solutos filtrados e reabsorção de água. A avaliação da TFG surge como um parâmetro central de avaliação da função renal, uma vez que a formação de filtrado glomerular constitui o evento primário que conduz à formação de urina e à excreção de resíduos nitrogenados (Brown, 2003). Nos gatos, o intervalo de valores de TFG considerado normal é de 2,5 a 3,5 ml/min/kg de peso vivo, podendo estes variar ligeiramente consoante os métodos de análise (DiBartola, 2010).

8.1.1 Avaliação da taxa de filtração glomerular (TFG)

8.1.1.1 Medição da depuração renal

A depuração renal de uma determinada substância é definida como o volume de plasma filtrado pelo glomérulo a cada minuto, para a quantidade de substância que é excretada na urina a cada minuto. A determinação da TFG pela medição da depuração urinária num

intervalo de tempo estabelecido surge como o método mais fidedigno para avaliar a função renal, embora existam outros métodos de execução mais simples e com elevada sensibilidade e especificidade (DiBartola, 2010).

A depuração ou *clearance* urinária (E) é calculada a partir da colheita de urina total (Equação 1).

$$E = (U_v \cdot U_c) / P_c \quad \text{Equação 1}$$

E = depuração urinária

U_v = taxa de fluxo urinário

U_c = concentração de soluto na urina

P_c = concentração de soluto no plasma

A inulina é um polímero de frutose usado laboratorialmente na avaliação da TFG, mediante o cálculo da sua depuração urinária, por ser livremente filtrada, não metabolizada, nem reabsorvida ou excretada (DiBartola, 2010; Brown, 2003). Assim, a administração parentérica de inulina e a medição da sua depuração urinária é considerado o “*gold standard*” para avaliar a TFG em humanos e em várias espécies, incluindo os felinos. Um marcador endógeno alternativo da TFG é a depuração de creatinina urinária (2 e 5 mL/minuto/kg em gatos), contudo este método exige uma recolha de urina total produzida no intervalo de tempo estabelecido (12 ou 24 horas), caso contrário surgirá um valor falsamente diminuído de depuração de creatinina urinária (DiBartola, 2010).

Dado o elevado tempo e perícia necessários para efectuar este tipo de medições, não são frequentemente utilizados na prática clínica comum, constituem no entanto uma opção válida que não deverá ser desvalorizada (Brown, 2003).

8.1.1.2. Medição da depuração plasmática

A depuração plasmática pode ser avaliada pela administração endovenosa de várias substâncias, como o iohexol (Brown, 2003). Este é um composto iodado, solúvel em água, não tóxico, não metabolizado em água e que é quase 100% excretado nas primeiras 24 horas após a sua administração. A sua depuração plasmática pode ser determinada através de medições seriadas da concentração deste composto no plasma, sendo um método tecnicamente mais fácil de executar, sem ser necessária a recolha de urina. Este método dá-nos uma informação mais precisa acerca da TFG que a medição das concentrações plasmáticas de creatinina (C) e ureia (U), apesar de menos fiável que a avaliação da depuração renal de inulina e de creatinina (DiBartola, 2010).

8.1.1.3 Concentração de creatinina plasmática (C)

A creatina produzida no fígado é transportada para as células musculares, sofrendo posteriormente uma decomposição irreversível originando a creatinina. Nos felinos a creatinina é apenas excretada a nível renal (Brown *et al.*, 2007).

Este parâmetro é frequentemente utilizado na prática clínica veterinária para o diagnóstico de disfunção renal, uma vez que o valor sérico desta aumenta à medida que a função renal decresce (Syme & Dongen, 2009). Este fenómeno deve-se ao facto de a creatinina plasmática ser livremente filtrada pelos glomérulos e não ser absorvida pelos túbulos renais, excepto em situações de obstrução parcial ao fluxo de urina (Lefebvre, Braun & Watson, 2002).

Vários factores podem influenciar o valor de creatinina plasmática, tais como o índice de massa muscular, o sexo, a raça ou o tipo de alimentação. Idealmente, o animal deve permanecer em jejum para a realização desta análise, pois apenas neste caso a concentração de creatinina plasmática permanece estável ao longo de 24 horas. Outro factor a ter em conta é o estado de hidratação do animal, devendo este permanecer constante entre duas recolhas consecutivas para a sua correcta interpretação. As condições de recolha e tratamento da amostra, bem como o método de análise eleito vão igualmente influenciar o seu valor. De entre os métodos existentes, o método enzimático parece ser o de eleição devido à sua maior especificidade (Lefebvre *et al.*, 2002).

O valor de creatinina plasmática deve ser interpretado tendo em conta vários factores e em conjunto com outros dados. Caso o valor se encontre no limite superior do intervalo considerado, devem ser avaliados outros parâmetros essenciais como a densidade da urina, para se estabelecer o diagnóstico de disfunção renal (Lefebvre *et al.*, 2002). O valor de creatinina apenas se encontra acima do intervalo de referência, quando mais de 75% dos nefrónios não estão funcionais (Lefebvre *et al.*, 2002). Não se observa um aumento significativo da creatinina em estadios iniciais de doença. Pelo contrário, quando a TFG já se apresenta bastante diminuída, observa-se um aumento considerável da creatinina plasmática (Lefebvre *et al.*, 2002).

A interpretação deste parâmetro permanece um desafio para os clínicos, nomeadamente em valores próximos do limite máximo de referência, podendo a repetição da análise, aumentar a sensibilidade da mesma (Lefebvre *et al.*, 2002).

O melhor parâmetro para avaliar a função renal é a TFG, todavia, por questões de ordem financeira e técnica, o estadiamento proposto pela IRIS é baseado no valor de creatinina plasmática (Tabela 2). De acordo com o valor de creatinina plasmática, o estadiamento é efectuado em 4 estadios (Elliott & Watson, 2010).

Tabela 2. Sistema de estadiamento de DRC em felinos (adaptado de IRIS, 2009).

Estadio	Creatinina plasmática (mg/dl)	Comentários
-	<1,6	Em risco de desenvolver doença renal: Ponderar uma avaliação clínica e laboratorial regular e adoptar medidas que permitam reduzir os factores de risco.
I	<1,6	Não-azotémico: Alterações renais podem estar presentes, como incapacidade em concentrar urina, palpação renal alterada, achados imagiológicos anormais, proteinúria persistente de origem renal, alterações na biópsia renal.
II	1,6 - 2,8	Azotémia renal ligeira: Sinais clínicos geralmente ausentes ou ligeiros.
III	2.9 - 5,0	Azotémia renal moderada: Sinais clínicos sistémicos podem estar presentes.
IV	>5,0	Azotémia renal grave: Sinais clínicos sistémicos estão geralmente presentes.

Nos primeiros estádios (I e II), uma porção significativa do parênquima renal pode estar lesionado, sem que se verifique qualquer aumento na concentração plasmática de creatinina. Como tal, outras alterações devem ser tidas em consideração, para classificar um animal no estadio I (Elliott & Watson, 2010). Nos estádios iniciais, os pacientes geralmente não evidenciam outros sinais clínicos indicadores de diminuição da função renal para além da poliúria e polidipsia. Os gatos em estadio II podem apresentar alguma perda de peso e de apetite. Nos indivíduos que permaneçam sem proteinúria e hipertensão, a função renal tende a manter-se estável (Polzin, 2010).

Os animais que se encontrem em estadio III apresentam sinais clínicos que espelham a disfunção renal presente. Já os pacientes em estadio IV apresentam azotémia renal grave (Polzin, 2010).

Apesar de inevitável, a forma de progressão da DRC pode variar. Em muitos pacientes evolui ao longo de 4 estádios. Porém, noutros, a doença permanece estável num dos mesmos, podendo o animal falecer antes da sua progressão, por outra causa (Elliott & Watson, 2010).

Tendo em conta o estadio em que o animal se encontra, a IRIS propõe algumas recomendações terapêuticas chave, tendo como principais objectivos, o diagnóstico cada vez mais precoce da doença renal, a aplicação de medidas preventivas em indivíduos susceptíveis de virem a desenvolver este síndrome e o conhecimento de todos os mecanismos subjacentes e intrínsecos em cães e gatos.

8.1.1.4 Concentração de ureia nitrogenada sanguínea (BUN)

O ciclo da ureia ocorre a nível hepático a partir de amónia, estando envolvida no metabolismo de aminoácidos e excreção nitrogenada, sendo posteriormente filtrada de forma passiva pelos glomérulos. Alguns segmentos do epitélio tubular renal são permeáveis à ureia e como tal, esta surge no fluido tubular. Mais tarde, ela é passivamente reciclada durante o processo de concentração urinária (Brown, 2003). Assim o valor de ureia nitrogenada sanguínea (BUN) é reflexo não só da TFG como da produção hepática de ureia e da taxa de fluxo tubular renal (Brown, 2003), sendo o seu valor considerado normal entre 15mg/dL e 35mg/dL nos gatos (DiBartola, 2010).

Inúmeros factores podem aumentar a BUN sem haver qualquer tipo de alteração na TFG, como a presença de hemorragia gastro-intestinal concomitante, catabolismo aumentado (ex.infecção ou estado febril), desidratação ou uma refeição rica em proteína. Pelo contrário, animais com insuficiência hepática ou *shunt* porto-sistémico, em estado anabólico, poliúricos ou sujeitos a dietas pobres em proteína podem apresentar valores de BUN baixos, independentemente da TFG (Heiene & Lefebvre, 2007; Brown *et al.*, 2003). Assim, a interpretação deste parâmetro bioquímico deve ser feito tendo em conta o contexto clínico e nutricional do paciente.

8.1.2 Permeabilidade selectiva

A barreira de filtração glomerular é constituída pelo endotélio fenestrado do capilar glomerular, a membrana basal glomerular e os podócitos (Brown *et al.*, 2003). Por sua vez, os processos pediculados dos podócitos, os diafragmas das fendas existentes entre eles, o endotélio e a membrana basal estão negativamente carregados (Young & Heath, 2001). Esta barreira permite a passagem de água e de determinados electrólitos para o espaço urinário, impedindo que macromoléculas deixem o plasma (Brown *et al.*, 2003). Com o glomérulo a funcionar como um filtro selectivo de acordo com a dimensão, configuração estérica, carga molecular e peso das partículas. Em condições fisiológicas, apenas as proteínas plasmáticas de baixo peso molecular são completamente filtradas pela membrana basal. Caso exista alguma lesão nesta barreira, ocorrerá um aumento na filtração de proteínas plasmáticas, com a passagem de proteínas de moderado a elevado peso molecular (Elliot & Grauer, 2007).

A principal proteína existente na urina é a albumina. Outras proteínas como enzimas, imunoglobulinas, mioglobulinas, podem estar presentes numa quantidade superior a 50% do total de proteínas na urina (Elliot & Grauer, 2007).

A permeabilidade selectiva deve ser avaliada para o estudo da função glomerular pelos métodos a seguir descritos.

8.1.2.1 Proteinúria

Em 1995, Brown e Brown realizaram um estudo experimental que consistia na ablação cirúrgica de três quartos do rim em 6 gatos saudáveis, comparou os valores de vários parâmetros morfológicos e funcionais 4 a 6 semanas após a cirurgia. Os resultados obtidos demonstraram haver um aumento do rácio de filtração glomerular nos nefrónios remanescentes, com aumento da pressão efectiva de filtração e do coeficiente de ultrafiltração, associados a uma hipertensão glomerular. Morfologicamente observou-se uma hipertrofia glomerular, expansão da matrix mesangial e a ocorrência de proteinúria, tal como foi descrito em humanos com afecção renal.

Apesar de a progressão da DRC ser inevitável e de alguns agentes etiológicos e mecanismos fisiopatológicos permanecerem incompreendidos, numerosos estudos ao longo dos anos 90 demonstraram uma correlação significativa entre o grau de proteinúria e o grau de progressão da doença renal em humanos (Bruzzi, Benigni & Remuzzi, 1997; Burton & Harris, 1996). Assim, surgiu a hipótese de a proteinúria para além de ser um marcador de disfunção glomerular, constituir ela própria um agente que condiciona a taxa de progressão, sendo causadora directa de lesão, nomeadamente nas células tubulares renais (Benigni & Remuzzi, 2001; Bruzzi *et al.*, 1997; Burton & Harris, 1996). Uma filtração anormalmente aumentada de proteínas de médio e elevado peso molecular através da membrana basal, vai posicioná-las em contacto com o mesângio e com as células tubulares. Por sua vez, comprovou-se que a presença de lipoproteínas irá danificar a função das células mesangiais, contribuindo de forma importante para a ocorrência de esclerose gomerular (Bruzzi *et al.*, 1997). A presença de lípidos ligados à albumina e às lipoproteínas podem induzir stress oxidativo nas células tubulares, contribuindo para a formação de fibrose tubular (Bruzzi *et al.*, 1997). Para além disso, a reabsorção de proteínas de elevado peso molecular estimula as células tubulares proximais a produzirem uma matriz constituída por proteínas, citoquinas e mediadores vasoactivos que promovem a inflamação intersticial e a proliferação de fibroblastos, culminando todos estes fenómenos num processo cicatricial irreversível (Petrić & Stojimirović, 2008; Benigni & Remuzzi, 2001; Burton & Harris, 1996). Estudos realizados em ratos proteinúricos com doença renal, demonstraram um aumento consistente na expressão de genes codificadores de moléculas vasoactivas e pró-inflamatórias, bem como um constante aumento dos seus péptidos correspondentes no tecido renal (Benigni & Remuzzi, 2001).

Tais factos têm vindo a ser comprovados em seres humanos, e têm-se identificado proteínas específicas com efeito citotóxico para as células tubulares renais, aparecendo todas elas na urina em estados proteinúricos (Benigni & Remuzzi, 2001). Quando as células proximais tubulares se encontram expostas a uma sobrecarga proteica em geral, e em particular a uma sobrecarga de albumina, induzem uma desregulação na secreção de

endotelina-1 e outras citocinas, que quando excessivamente aumentadas afectam gravemente a microcirculação renal (Benigni & Remuzzi, 2001).

Estudos realizados nos últimos anos sugerem que tal como nos humanos, a proteinúria persistente de origem renal (Syme, Markwell, Pfeiffer & Elliott, 2006) ou extra-renal está associada a morbilidade e mortalidade em gatos (Kuwahara *et al.*, 2008; Lees, Brown, Elliott, Grauer & Vaden, 2005). Os rins podem funcionar como órgãos “sentinela” de inúmeras afecções sistémicas, visto que muitos processos patológicos noutros sistemas orgânicos se reflectem em lesões renais e consequente proteinúria persistente. Deste modo, a proteinúria é um indicador de lesão endotelial renal, mas também de toda a circulação sanguínea (Lees *et al.*, 2005).

Se a urina de cães e gatos saudáveis for analisada, serão detectadas pequenas quantidades de proteína. Com efeito, o termo proteinúria refere-se à detecção de uma quantidade excessiva de proteína na urina (Lees *et al.*, 2005). Vários métodos podem ser utilizados na detecção da mesma em animais de companhia. Destes, inclui-se a urianálise convencional, a determinação do rácio proteína/creatinina urinárias (RPCU) ou do rácio albumina/creatinina urinárias (RACU) e por último a detecção de albumina urinária (microalbuminúria) (Lees *et al.*, 2005). Todos os métodos referidos têm um papel relevante na prática clínica, devendo não raras vezes ser utilizados de forma complementar, sem que um necessariamente substitua o outro (Lees *et al.*, 2005).

A urianálise constitui um meio auxiliar de diagnóstico importante, rápido e barato, quer em afecções do tracto urinário, quer de outros sistemas orgânicos. A urianálise consiste num exame macroscópico e microscópico. A presença de proteína nas tiras de urina é detectada pelo aumento do pH da amostra através de um indicador colorimétrico (azul de bromofenol). A elevação do pH ocorre devido à carga negativa de um tipo de proteína particular, a albumina. No entanto, este teste é pouco sensível a outros tipos de proteínas como globulinas e proteínas Bence-Jones. Resultados falsos positivos podem ocorrer na presença de uma urina alcalina ou de bactérias produtoras de urease. Por outro lado, resultados falsos negativos podem resultar de urinas muito ácidas ou diluídas, devendo a proteinúria detectada desta forma ser sempre avaliada em conjunto com a densidade específica da urina. A presença de sangue ou hemólise intravascular deve ser descartada se se detectar proteinúria com este método. Caso seja detectada proteinúria na tira de urina, é aconselhada a sua avaliação através de um método quantitativo (Wamsley & Alleman, 2007).

A recolha do volume total de urina produzida em 24 horas é um procedimento de difícil execução em animais de companhia (Kuwahara *et al.*, 2008). Comprovou-se que o RPCU está correlacionado com a perda de proteína urinária em 24 horas, sendo por isso utilizado

na avaliação da proteinúria em cães e gatos. Por se tratar de um rácio, anula à partida a incerteza associada à maior ou menor concentração de urina (Kuwahara *et al.*, 2008).

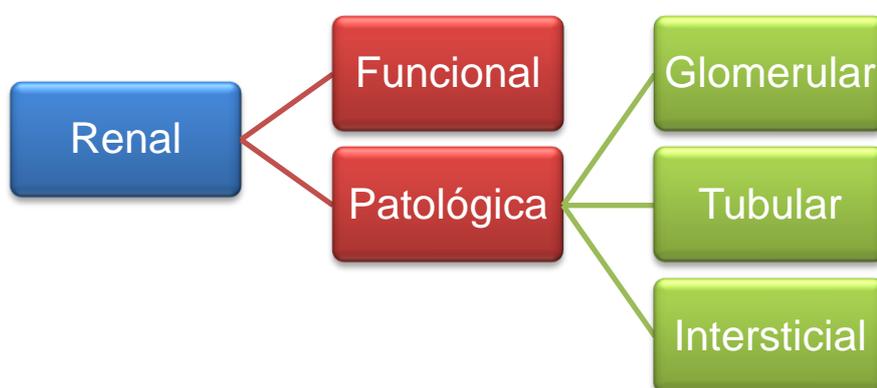
Em cães e gatos proteinúricos, com resultado negativa na cultura de urina e sem achados de origem inflamatória no exame de sedimento urinário, demonstrou-se que RPCU e o RACU estão correlacionados entre si de forma significativa, tendo ambos valor prognóstico comprovado em felinos portadores de DRC (Kuwahara *et al.*, 2008).

Nos felinos, a nefrite tubulointersticial é um processo patológico frequente nem sempre associada a uma evidente proteinúria. De um modo geral, a proteinúria observada em felinos com DRC é relativamente baixa (Syme *et al.*, 2006). Este é o parâmetro melhor correlacionado com a mortalidade e o único que revelou aumentar de forma consistente com a progressão da doença em gatos (Kuwahara *et al.*, 2008). Outros estudos, porém, sugerem que no estadio final da doença, a proteinúria pode diminuir, devido à perda progressiva do número de nefrónios activos, reduzindo-se assim a perda de proteína por área de superfície (Elliott & Grauer, 2007). Assim, se estivermos perante uma fase terminal de doença renal e o grau de proteinúria for considerável, esta é ainda mais grave para os nefrónios remanescentes (Elliott & Grauer, 2007).

A colheita de urina para a classificação da proteinúria deve ser efectuada por cistocentese, descartando assim possíveis causas extra-urinárias e de origem pós-renal (Elliott & Grauer, 2007).

A avaliação da proteinúria deve ser feita tendo em conta 3 elementos chave, sendo eles: a sua localização (Gráfico 3), persistência e magnitude (Elliott & Grauer, 2007; Lees *et al.*, 2005).

Gráfico 3. Classificação da proteinúria existente (adaptado de Elliott, 2007).



A proteinúria de origem funcional pode surgir como resposta a fenómenos transitórios nomeadamente febre ou exercício físico. É por isso de natureza transitória e de quantidade moderada, desaparecendo quando causa adjacente é resolvida (Lees *et al.*, 2005).

A proteinúria patológica é atribuível a lesões renais de natureza funcional ou estrutural independentemente da sua duração e magnitude (Lees *et al.*, 2005). A proteinúria de origem glomerular é secundária a lesões que alteram a permeabilidade selectiva das paredes dos capilares glomerulares, caracterizando-se pela sua natureza tipicamente persistente, com magnitude variável (de microalbuminúrica a grave) (Lees *et al.*, 2005). A proteinúria tubular está associada a lesões que impedem a normal recuperação de proteínas plasmáticas filtradas nos glomérulos e presentes nos túbulos, sendo tipicamente persistente e constituída principalmente por proteínas de baixo peso molecular e por uma pequena quantidade de proteína de médio peso molecular, como a albumina. Por último, a proteinúria de origem intersticial ocorre devido a determinadas doenças inflamatórias ou processos patológicos (como a nefrite intersticial aguda) que promovam a exsudação de proteínas para o espaço urinário, dado que estas proteínas tipicamente passam para o este através dos capilares peritubulares (Lees *et al.*, 2005).

É importante identificar a origem da proteinúria, pois quando é de origem patológica esta pode derivar de um aumento da taxa de filtração glomerular, presença de complexos auto-imunes, inflamação vascular nos capilares glomerulares, bem como secundariamente a lesão tubulointersticial com diminuição da reabsorção de proteínas do filtrado (Elliott, 2007). A sua ocorrência está geralmente associada à presença de um sedimento urinário inactivo, que contudo poderá apresentar depósitos hialinos. Nos casos em que deriva de hemorragia, doenças inflamatórias e infiltrativas (como neoplasia, pielonefrite ou leptospirose) surge normalmente associada a sedimento urinário activo (Elliott, 2007).

Nos felinos, a proteinúria raramente atinge valores de $RPCU \geq 1,0$. Se tal ocorrer, esta constitui uma forte suspeita de doença glomerular, aparecendo por vezes em fase terminal de doença. Em doentes renais crónicos, quanto menor o valor de RPCU melhor será o prognóstico (Elliott, 2007). Um estudo efectuado por Lees e seus colaboradores (2005) associou a presença de um $RPCU \geq 0,43$ persistente a um maior risco de mortalidade independentemente da causa a que está associada. Mesmo em gatos não azotémicos, a proteinúria está associada a uma taxa de sobrevivência reduzida (Elliott, 2007).

Segundo a já referida IRIS (2009), o subestadiamento da DRC pode ser feito com base no grau de proteinúria existente, devendo esta ser mensurada em todos os casos usando o método RPCU (Tabela 3) sem evidência de hemorragia ou inflamação no trato urinário. A proteinúria deve ser avaliada após a medição das proteínas plasmáticas, a fim de descartar eventuais causas pré-renais e disproteinémias (Elliott, 2007; Lees *et al.*, 2005). Idealmente este subestadiamento deve ser efectuado com base em três amostras de urina, num período de pelo menos duas semanas (Elliott, 2007).

Tabela 3. Classificação baseada no RPCU para o subestadiamento de DRC em felinos
(adaptado de IRIS, 2009)

RPCU	Classificação
<0,2	Não proteinúrico
0,2-0,4	Resultado duvidoso: Reavaliar passado 2 meses
>0,4	Proteinúrico

A classificação de um animal como “proteinúrico” assume maior significado em estadios mais avançados da doença, dado que, há uma redução na capacidade dos túbulos renais em filtrar proteínas à medida que a massa de nefrónios funcionais decline (Elliott & Watson, 2010).

Os pacientes na categoria “resultado duvidoso”, devem ser reavaliados após dois meses, para se efectuar a reclassificação apropriada. A medição do RPCU está também indicada na avaliação à resposta terapêutica, para reduzir a hipertensão e em casos de proteinúria pré-existente (Elliott, 2007).

8.1.2.2 Microalbuminúria

É definida como a presença de albumina na urina, em quantidades indetectáveis pelos métodos semi-quantitativos (entre 1 e 30 mg/dL) (Grauer, 2005). Em animais saudáveis, apenas uma quantidade reduzida de albumina é filtrada pelo glomérulo, com a maioria a ser metabolizada e reabsorvida pelo túbulo contornado proximal. Assim, a albumina é excretada na urina em quantidades inferiores a 1 mg/dL, (Grauer, 2005).

Este parâmetro é largamente utilizado em Medicina Humana como marcador de hipertensão intra-gomerular, de lesão vascular generalizada e de disfunção endotelial (Grauer, 2005). Várias etiologias podem levar à sua presença de microalbuminúria, a qual surge aumentada imediatamente antes da doença renal se manifestar em pacientes com hipertensão e com diabetes *mellitus* (Grauer, 2005).

A microalbuminúria persistente tem sido apontada como um bom indicador de estadios iniciais de DRC em cães e gatos, particularmente em doenças glomerulares. É também considerada como um bom indicador em algumas condições patológicas de origem infecciosa, inflamatória, metabólica e cardiovascular (Grauer, 2005). Contudo, foi detectada microalbuminúria em cerca de 14% dos gatos aparentemente saudáveis. Além disso, a microalbuminúria esteve presente em mais de metade dos gatos geriátricos testados. Estes dados podem dificultar a interpretação clínica deste parâmetro (Wamsley, 2010).

8.1.2.3 Enzimúria

A N-acetil-beta-glucosaminidase (NAG) é uma enzima lisossomal de elevado peso molecular, presente em muitos tecidos orgânicos, que não ultrapassa a barreira glomerular (Sato *et al.*, 2002). Esta enzima pode ser um marcador precoce de lesão tubular, dado ter uma elevada actividade nas células tubulares próximas renais. Experimentalmente, observou-se um aumento de NAG e das suas iso-enzimas em gatos em estadio inicial de doença renal aguda induzida por sulfonamida (Sato *et al.*, 2002). Contudo, um estudo clínico efectuado em gatos geriátricos com DRC, conclui que a medição de NAG é melhor indicador da actividade lisossomal do que marcador de lesão activa das células tubulares proximais, devendo a sua interpretação ser feita com prudência (Jepson, Vallance, Syme & Elliott, 2010b).

8.2 Avaliação da função tubular

O rim é um órgão de conservação de água por excelência. Este órgão tem a capacidade de produzir urina altamente concentrada ou pelo contrário bastante diluída conforme as necessidades do organismo num determinado momento. A capacidade em concentrar urina depende de vários factores como a capacidade de resposta de factores hipotalâmicos a alterações da osmolaridade plasmática, a libertação da hormona Arginina-Vasopressina da neuro-hipófise e a resposta do nefrónio distal à mesma resposta. Assim, é essencial haver uma determinada quantidade de nefrónios funcionais para que ocorra uma resposta adequada à Arginina-Vasopressina (DiBartola, 2010).

Além disso, é fundamental que seja mantida uma hipertonicidade medular pelos sistemas reguladores de contra-corrente do rim (DiBartola, 2010).

8.2.1 Balanço mineral e electrolítico

A concentração final de electrólitos na urina surge como resultado final de fenómenos de reabsorção e secreção tubulares (DiBartola, 2010). A doença renal está associada a uma grande variação de alterações minerais e electrolíticas, as quais são rotineiramente avaliados através da determinação bioquímica plasmática (Brown, 2007). Os gatos com DRC apresentam um risco acrescido de vir a desenvolver hipocalémia, sobretudo se hipertensos (Syme & Dongen, 2009). Dado que a taxa de fluxo tubular está geralmente aumentada nestes pacientes, como resultado de uma produção aumentada de urina (PU/PD) (Scherk, 2009). A medição de fósforo plasmática está igualmente indicada, devendo a dieta e a sua suplementação nutricional (por vezes com o uso de quelantes de fósforo) estar de acordo com o seu resultado (Syme & Dongen, 2009).

8.2.1.1 Eliminação fraccionada de electrólitos

A eliminação fraccionada de electrólitos (EF_x) é usada como adjuvante na avaliação da função tubular, especialmente quando se pretende avaliar casos de hipocalémia (Equação 2).

$$EF_x = [(U_x.C) / (U_{cr}.P_x)] * 100 \quad \text{Equação 2}$$

Legenda: U_x = Concentração urinária de soluto; C = Concentração plasmática de creatinina;
 U_{cr} = Concentração urinária de creatinina; P_x = Concentração plasmática de soluto

Como a depuração de creatinina permanece relativamente constante num intervalo de tempo, esta expressão de depuração renal de um determinado soluto na forma de percentagem de creatinina, permite avaliar o esforço do organismo em conservar e excretar esse soluto (DiBartola, 2010).

Esta determinação estabelece a relação entre a eliminação do electrólito em questão e a eliminação de creatinina (Tabela 4) e pode ser útil para calcular a quantidade a suplementar de potássio necessária, quando a sua excreção urinária é elevada (>24%). A eliminação de sódio pode também ser útil na diferenciação entre azotémia pré-renal (<1%) e a azotémia causada por doença primária do parênquima renal. Na última a percentagem de sódio na urina surge superior ao limite normal (>1%) (DiBartola, 2010).

Tabela 4. Eliminação fraccionada de electrólitos em felinos saudáveis (adaptado de DiBartola, 2010).

Eliminação electrolítica (%)	
Sódio	<1
Potássio	<24
Cloro	<1,3
Fosfato	<73

8.2.1.2 Capacidade de concentração urinária

A concentração de solutos totais é mensurável pela densidade específica da urina ou pela osmolaridade urinária. Apesar de existir uma relação aproximadamente linear entre as duas, a segunda opção é preferível, pois depende apenas do número de partículas osmoticamente activas, independentemente do seu diâmetro (DiBartola, 2010). No entanto, a densidade urinária é mais vulgarmente utilizada devido à simplicidade metodológica associada, sendo definida como o peso de uma solução relativamente a um igual volume de água destilada (DiBartola, 2010).

A incapacidade em concentrar urina é uma consequência frequente de diversas afecções renais, podendo mesmo ser a única detectável em alguns pacientes. A densidade da urina pode variar consideravelmente em animais com função renal normal, assumindo valores de 1,001 a 1,080 em gatos (DiBartola, 2010). Por isso, o seu valor deve ser avaliado mediante o contexto terapêutico, estado de hidratação (Tabela 5), entre outros dados clínicos relevantes. Por exemplo, um valor da densidade urinária inferior a 1,035 em pacientes desidratados, pode indicar uma falha nos mecanismos responsáveis pela concentração de urina (Brown, 2007). Pelo contrário na hipertensão arterial idiopática, pode existir poliúria (diurese de pressão), associada a uma descida na densidade urinária (Brown, 2007). Em pacientes com DRC progressiva, há uma diminuição da capacidade em concentrar urina apenas quando 66% dos nefrónios se tornam não funcionais (DiBartola, 2010).

Tabela 5. Intervalo de valores para a densidade da urina em felinos

Estado de Hidratação	Intervalo de gravidade específica da urina
Hidratação normal	1,001-1,080
>5% de desidratação	1,047-1,087

De salientar que, é recomendável a mensuração da densidade urinária mediante um refractómetro, pois este apresenta uma maior precisão na avaliação da densidade urinária quando comparada à convencional tira de urina (método colorimétrico). Esta permite apenas uma medição aproximada através da mudança de pKa dos polielectrólitos e da concentração iónica presente, podendo a densidade surgir aumentada na presença de uma concentração proteica moderada a alta. Em contraste, um valor falsamente baixo pode ocorrer se a urina for alcalina ou se contiver um conteúdo lipídico elevado (Wamsley & Alleman, 2007).

8.2.1.3 Cauxina

A cauxina é secretada ao nível das células tubulares epiteliais do rim e é a proteína de maiores dimensões excretada na urina dos felinos saudáveis (Miyazaki *et al.*, 2007). Observou-se uma diminuição contínua da sua expressão renal e da sua excreção em gatos com nefrite tubulointersticial, ao longo da progressão da doença (Miyazaki *et al.*, 2007). Num estudo recente realizado em 188 gatos geriátricos, verificou-se que animais com rácio de cauxina urinária/creatinina plasmática alto desenvolveram posteriormente azotémia. No entanto, no mesmo estudo demonstrou-se também que a medição desta proteína urinária não traz informação adicional quando comparada com a avaliação do RPCU (Jepson *et al.*, 2010a).

8.3 Hipertensão arterial na DRC

Na maioria dos casos, a hipertensão arterial em animais de companhia ocorre secundariamente a outra afecção, constituindo a DRC e o hipertiroidismo, as condições mais frequentemente associadas à mesma, em gatos idosos (Grauer & Atkins, 2007).

Os efeitos da hipertensão nos rins dos felinos parecem diferir dos efeitos reconhecidos nos cães e seres humanos, sendo diagnosticada em cerca de 60% dos gatos com DRC (Scherk, 2008).

Em gatos saudáveis, quando a pressão sanguínea varia, a pressão dos capilares glomerulares é mantida por alterações da resistência pré-glomerular (Grauer & Atkins, 2007). Os vasos pré-glomerulares dos felinos parecem ser mais resistentes aos efeitos prejudiciais da hipertensão, apresentando uma melhor capacidade compensatória em relação aos das outras espécies (Scherk, 2008). Contudo, na DRC perde-se a capacidade de auto-regulação das arteríolas glomerulares, surgindo uma dilatação inapropriada das mesmas (Scherk, 2008; Grauer & Atkins, 2007). Tal pode potenciar a hipertensão arterial sistémica e promover a progressão da DRC por lesão glomerular (Grauer & Atkins, 2007).

Apesar de não estar totalmente esclarecido o mecanismo exacto da hipertensão, sabe-se que existe uma combinação entre a lesão cicatricial nas arteríolas e nos capilares glomerulares, a produção ineficiente de prostaglandinas vasodilatadoras renais (Grauer & Atkins, 2007), uma vasodilatação local insuficiente e uma vasoconstrição sistémica. Nesta última pode estar implícito um aumento na concentração ou na sensibilidade de receptores à norepinefrina circulante e a acção da endotelina (vasoconstritor) (Syme, Barber, Markwell & Elliott, 2002). Por último, o principal mecanismo que se acredita ser responsável pela hipertensão é a activação do eixo renina-angiotensina-aldosterona (RAA) (Scherk, 2008). De facto, comprovou-se haver um aumento significativo dos níveis de aldosterona em animais com DRC e hipertensão (Scherk, 2008). Ao contrário dos níveis de aldosterona, os níveis de renina e de angiotensina nem sempre se apresentaram aumentados ou apresentaram um ligeiro aumento quando comparados aos seus valores em gatos saudáveis (Scherk, 2008; Syme *et al.*, 2002).

A terapêutica para a hipertensão deve ser implementada quando a pressão arterial sistólica for persistentemente superior 160 mm Hg (Stepien & Elliott, 2007) ou 170 mm Hg (Scherk, 2008) segundo os diferentes autores. Caso contrário, pode dar origem a efeitos multissistémicos com subsequente HVE, aumento da pós-carga cardíaca, retinopatias, hemorragia cerebral e progressão da disfunção renal pré-existente (Elliott & Watson, 2010; Scherk, 2008; Grauer & Atkins, 2007). A activação variável do sistema RAA demonstra que a hipertensão felina de origem renal nem sempre está associada a mecanismos dependentes de renina. Sendo uma explicação possível para o insucesso ou a fraca resposta em alguns pacientes sujeitos a monoterapias que inibem a produção de

angiotensina II (inibidores da enzima conversora do angiotensinogénio - IECAs) (Grauer & Atkins, 2007).

Na Tabela 6 é descrito o subestadiamento efectuado pela IRIS, tendo em conta a pressão arterial sistémica.

Tabela 6. Subestadiamento da DRC em felinos através da medição da pressão arterial (adaptado de IRIS, 2009).

Pressão arterial sistólica (mm Hg)	Pressão arterial diastólica (mm Hg)	Subestadiamento da pressão arterial
<150	< 95	0 – risco mínimo
150 – 159	95 – 99	1 – risco ligeiro
160 – 179	100 – 119	2 – risco moderado
≥180	≥ 120	3 – risco elevado

Caso a pressão arterial esteja aumentada, as complicações ou lesões orgânicas existentes devem ser tomadas em consideração. É recomendável a reavaliação da mesma, passados dois meses em casos de risco moderado (160 – 179 mm Hg de pressão arterial sistólica) ou passado uma a duas semanas em casos considerados de risco elevado (≥ a 180 mm Hg) (IRIS, 2009).

9. Diagnóstico imagiológico de doenças renais em felinos

Os meios de diagnóstico por imagem escolhidos, dependem dos dados recolhidos na anamnese, dos exames complementares efectuados e dos diagnósticos diferenciais elaborados. Numa primeira fase, quando se pretende avaliar a morfologia e topografia renal recorre-se mais frequentemente ao exame radiográfico e ultrassonográfico. Contudo, numa fase avançada de diagnóstico em determinados casos, a avaliação por TC ou RM pode ser muito útil (Dennis & McConnell, 2007). Para avaliar a função renal pode-se realizar uma urografia de excreção, medição ecográfica do índice de resistência renal, cintigrafia, TAC dinâmica e por último RM com meio de contraste.

9.1 Radiografia simples

O rim de um felino deve ter o comprimento correspondente de duas a três vezes o comprimento da 2ª vértebra lombar, reduzindo em tamanho com o avançar da idade, sendo mais pequenos em gatos castrados e em fêmeas. A avaliação radiográfica abdominal deve

ser efectuada durante a expiração e iniciada pelo plano lateral direito, seguida do plano ventrodorsal. Na avaliação radiográfica, os rins dos felinos são quase sempre identificáveis, contudo a sua visualização torna-se difícil em animais caquéticos (pouca gordura retroperitoneal) ou com acumulação de líquido no espaço retroperitoneal (Dennis & McConnell, 2007). A sobreposição de conteúdo gastrointestinal radiopaco pode interferir com o diagnóstico, daí ser preferível manter-se o animal em jejum de 12 ou 24 horas ou a realização de um enema, antes do exame radiográfico (Kealy, McAllister & Graham, 2011; Dennis & McConnell, 2007). A radiografia simples permite avaliar o tamanho, forma, posição, densidade e simetria renal, contudo, a ausência de alterações a estes níveis, não exclui a ocorrência de patologia renal (Seyrek-Intas & Kramer, 2008). Alterações na forma e dimensão renal podem surgir em patologias, como Peritonite Infecciosa Felina (PIF), pielonefrite, nefrite intersticial crónica, linfoma, linfossarcoma ou outros tipos de tumor, quistos, hipoplasia e hiperplasia renal compensatória. Alterações na densidade renal podem estar associadas a mineralizações difusas do parênquima devido a nefrocalcinose, a qual pode ser secundária a patologias como hiperadrenocorticism, nefropatia crónica ou resultar de nefrotoxicidade. As mineralizações podem ser focais, calcificações neoplásicas distróficas, trombozes ou abscessos. São apenas observáveis os cálculos constituídos por oxalato de cálcio e estruvite (radiopacos), ao contrário das constituídas por cistina e uratos (radiolucentes) (Seyrek-Intas & Kramer, 2008).

Apesar de móveis, os rins dos gatos raramente sofrem alterações posicionais, as quais podem contudo surgir em eventos traumáticos, na presença de massas de grandes dimensões a ocupar o espaço retroperitoneal ou patologias congénitas, como o rim ectópico (Seyrek-Intas & Kramer, 2008).

O exame radiográfico não permite uma avaliação consistente da pélvis renal e ureteres, nem diferenciar infiltrações difusas de cavitações do parênquima, como hematomas, quistos ou abscessos (Seyrek-Intas & Kramer, 2008). A distinção entre cálculos e mineralizações parenquimatosas da pélvis renal pode ser difícil, estando nestes casos indicada a avaliação ecográfica ou urografia de excreção, na qual se pode observar um defeito de preenchimento e líquido em redor da calcificação (Kealy *et al.*, 2011).

9.2. Urografia de excreção

É realizada por administração endovenosa de meio de contraste e posterior sequência de imagens em intervalos de tempo regulares, possibilitando a avaliação de estruturas renais como vasos, parênquima renal, pélvis renal e ureteres (Ackerman, 2002). Esta técnica para além de fornecer dados sobre a arquitectura renal interna (Dennis & McConnell, 2007), permite avaliar qualitativamente a função excretora de cada rim e a vasculatura renal (Seyrek-Intas & Kramer, 2008). A densidade radiográfica pode estar alterada em processos

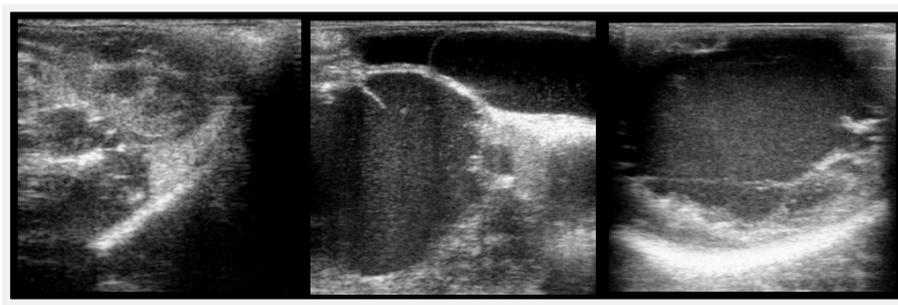
patológicos como disfunção glomerular, necrose tubular, obstruções intra-renais ou extra-renais e em modificações na perfusão renal (Seyrek-Intas & Kramer, 2008). O momento em que a alteração é detectada ao longo da sequência de imagens obtidas é um dado fundamental para o diagnóstico (Seyrek-Intas & Kramer, 2008). A qualidade da imagem vai depender do meio de contraste utilizado e é afectada pela filtração glomerular e pela densidade específica da urina (Ackerman, 2002). Pode estar indicado para avaliação ureteral, caso se suspeite de uma uropatia obstrutiva, traumatismo, ruptura urinária, cálculos, ureteres ectópicos, uretrocelo ou neoplasia a este nível (Seyrek-Intas & Kramer, 2008).

Este procedimento não deve ser efectuado em animais anúricos, oligúricos ou desidratados. Está contra-indicado a utilização de meio de contraste iodado em animais medicados com fármacos potencialmente nefrotóxicos (Seyrek-Intas & Kramer, 2008; Dennis & McConnell, 2007; Arckerman, 2002).

9.3 Ultrassonografia Renal

É um método de diagnóstico valioso frequentemente utilizado, após detecção de alterações na palpação renal (Figura 1) ou outros achados no exame físico e após o resultado de análises bioquímicas compatíveis com doença renal (Espada, Novellas & Gopegui, 2006).

Figura 1. Cortes sagitais obtidos por ultrassonografia de um rim com hidronefrose grave pertencente a um felino de 4 semanas de idade com exuberante renomegália unilateral à palpação abdominal.



Imagens ultrassonográficas gentilmente cedidas por H.V.SOSVet

As doenças do tracto urinário podem afectar o tracto urinário superior (rins e ureteres) ou o tracto urinário inferior (bexiga e uretra). Com as primeiras a poderem ter origem nas segundas. Nestes casos, o estudo ultrassonográfico assume especial relevância (Espada *et al.*, 2006).

A ultrassonografia apresenta vantagens importantes quando comparada com outros meios de diagnóstico. Sendo um método não invasivo, permite avaliar a aquitectura tecidular renal sem interferir com a sua função. Permite a visualização dos órgãos adjacentes e simplifica a

realização de biópsias, as quais podem ser assim realizadas com algum controlo visual. Este método permite também avaliar a progressão de algumas doenças renais, bem como a eficácia do tratamento das mesmas (Seyrek-Intas & Kramer, 2008; Espada *et al.*, 2006).

Na grande maioria dos casos, a ecografia parece ser o melhor método diagnóstico de patologias renais focais (Mattoon, 2008b). Contudo, determinadas patologias focais são apenas diagnosticáveis de forma definitiva por citologia ou histopatologia (Mattoon, 2008b; Seyrek-Intas & Kramer, 2008). As lesões focais e multifocais são mais facilmente diagnosticadas por ecografia que as patologias parenquimatosas difusas. Estas últimas nem sempre apresentam alterações na aparência ultrassonográfica renal (Mattoon, 2008b).

A ultrassonografia *doppler* refere-se ao estudo das características do fluxo sanguíneo em ambas as fases, sistólica e diastólica do ciclo circulatório. Este método permite o cálculo de determinados índices velocimétricos, como o índice de resistência (IR) e o índice de pulsatividade (IP), os quais têm sido aplicados na avaliação de doenças parenquimatosas renais em animais de companhia e seres humanos. Há evidências que o seu aumento possa estar associado a doença renal difusa e infiltrativa (Espada *et al.*, 2006). Este tema será abordado com detalhe na Parte II da dissertação.

9.4 Cintigrafia Renal

A cintigrafia consiste na utilização de elementos radiotactivos com afinidade selectiva para um órgão ou tecido, neste caso o tecido renal, registando-se posteriormente a silhueta renal a partir de um detector externo (câmara gama), permitindo avaliar a disposição topográfica da radioactividade nas diferentes partes do órgão (Dennis e McConnell, 2007). O cintigrama é obtido sob uma série de pontos que determinam zonas captadoras de produto radioactivo. Este método permite o diagnóstico de várias formações patológicas (quistos, abscessos ou metástases) e avaliar o estado funcional do rim. A cintigrafia estática apesar de fornecer informação valiosa sobre a morfologia renal, caiu em desuso, tendo vindo a ser substituída pela ultrassonografia, urografia de excreção ou TC. Já a cintigrafia dinâmica representa um método não invasivo que permite avaliar a taxa de filtração glomerular e tubular, bem como o fluxo sanguíneo renal podendo fornecer informação complementar às tradicionais técnicas de radiografia e ultrassonografia (Seyrek-Intas & Kramer, 2008). Esta técnica permite avaliar a funcionalidade de cada rim individualmente. Assim, se um deles estiver a contribuir com menos de 33% para a TFG total, uma nefrectomia poderá ser ponderada (Arckerman, 2002). Esta é contudo uma técnica dispendiosa, que não está ao alcance da maioria dos clínicos e que requer protecções especiais para os técnicos, pois envolve o uso de radiações (Seyrek-Intas & Kramer, 2008).

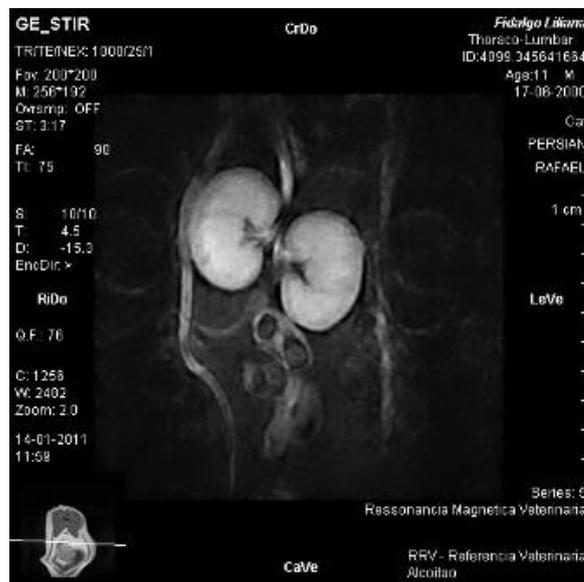
9.5 Tomografia Computarizada (TC)

A TC é um método de diagnóstico importante em afecções localizadas nos órgãos abdominais (Mattoon, 2008a). Permite-nos uma excelente avaliação morfológica dos rins, sendo facilmente distinguíveis estruturas tumorais de não-tumorais. Podendo também ser usado no diagnóstico muito precoce da doença do rim poliquístico. Com utilização de meio de contraste permite ainda detectar defeitos na perfusão renal em episódios de insuficiência renal aguda (Seyrek-Intas & Kramer, 2008), bem como visualizar nódulos e outras lesões focais não detectáveis ao exame ultrassonográfico (Mattoon, 2008a). Permite também diagnosticar a presença de lesões trombóticas nos vasos renais. É recomendável a realização de uma angiografia pré-cirúrgica por TC para determinar um doador compatível para transplante renal (Seyrek-Intas & Kramer, 2008).

9.6 Ressonância Magnética (RM)

Até à data, apenas foram descritos alguns estudos com aplicação clínica deste método em animais de companhia, tendo sido efectuados porém muitos estudos experimentais em cães no âmbito da investigação em medicina humana (Seyrek-Intas & Kramer, 2008). A RM representa um método não invasivo de avaliação hemodinâmica renal. Por avaliação de parâmetros de fluxo, permite uma diferenciação entre vasos estenosados e não estenosados, com elevada sensibilidade e especificidade, fornecendo deste modo uma avaliação funcional do rim (Seyrek-Intas & Kramer, 2008). Na presença de uma isquémia renal completa, observa-se uma pobre diferenciação corticomedular no estudo com meio de contraste gadolínico. Este exame para além de permitir avaliar o estado funcional dos vasos renais, fornece também um estudo morfológico renal detalhado (Seyrek Intas & Kramer, 2008). Não é incomum, o diagnóstico de lesões renais focais aquando da avaliação da medula espinhal por RM (Figura 2). Sendo muitos destes nódulos são indetectáveis à ecografia (Mattoon, 2008a; Mattoon, 2008b). A avaliação do sistema urinário por RM com meio de contraste parece promissora e uma excelente modalidade diagnóstica, nomeadamente no diagnóstico de patologias ureterais (Mattoon, 2008b).

Figura 2. Visualização da estrutura renal bilateral normal por RM em Modo STIR aquando da realização de um estudo de medula espinhal efectuado num gato Persa de 11 anos, paraparésico.



Gentilmente cedida por RRV.Lda

10. Considerações terapêuticas gerais da DRC

10.1 Terapêutica específica

Apenas pode ser efectuada, se a causa primária de insuficiência renal for identificada. Como exemplos de terapêutica específica, temos a antibioterapia correcta e prolongada em casos de pielonefrite ou a administração de agentes anti-hipertensivos em doentes renais hipertensos (Syme & Dongen, 2009).

10.1.1 Controlo da Pressão Arterial (PA)

Os felinos com DRC que apresentem pressão arterial sistólica (PAS) persistentemente superior a 160 mm Hg, são potenciais candidatos a terapêutica anti-hipertensiva (Stepien & Elliott, 2007). A amlodipina revelou ser o agente utilizado em monoterapia mais eficaz no tratamento da hipertensão felina, com efeito directo nos canais de cálcio da vasculatura periférica (Scherk, 2009; Grauer & Atkins, 2007; Stepien & Elliott, 2007;). Contudo, a monoterapia com amlodipina pode expôr os glomérulos a altas pressões, devido à vasoconstricção da arteríola aferente causada por uma actividade local aumentada do sistema RAA (Stepien & Elliott, 2007). Daí o benefício comprovado na utilização combinada de um IECA e um bloqueador dos canais de cálcio em alguns animais hipertensos (Grauer & Atkins, 2007; Stepien & Elliott, 2007).

10.2 Terapêutica sintomática

Uma vez estabelecido o diagnóstico de DRC, deve ser efectuado um plano terapêutico. Apesar do fraco prognóstico da doença a longo prazo, a sobrevivência destes pacientes pode variar de meses a anos. Com uma monitorização adequada consegue manter-se uma boa qualidade de vida dos mesmos (Niza, 2009; Syme & Dongen, 2009).

10.2.1 Dieta

A modificação dietética é um factor relevante no maneio da DRC, pois quando efectuada convenientemente está associada a um aumento no tempo de sobrevivência. As dietas formuladas para doentes renais têm tipicamente pH neutro, proteína de alto valor biológico e em quantidade diminuída, assim como quantidades de fósforo e sódio reduzidas e de potássio aumentada (Polzin, Osborne, Ross & Jacob, 2000).

Um estudo efectuado por Finco (1998) e seus colaboradores revelou que uma dieta rica em proteína não aumentava a gravidade das lesões glomerulares e não glomerulares renais, nem a proteinúria. Além disso, não promovia uma diminuição da TFG em felinos com DRC induzida por redução cirúrgica da massa renal. Os autores concluíram que para além da dieta, outros factores poderiam contribuir para a progressão da doença.

Pelo contrário, uma dieta com restrição proteica pode limitar a resposta compensatória renal a uma lesão previamente instalada em pacientes com DRA ou DRC média a moderada (Scherk, 2009). Este tipo de dieta pode conduzir a um estado de subnutrição proteica, reduzindo a capacidade imunológica, a produção de hemoglobina, e diminuição do nível de proteínas plasmáticas, com subsequente atrofia muscular (Scherk, 2009).

Na DRC média a moderada é importante manter um aporte calórico adequado (Scherk, 2009; Syme & Dongen, 2009), devendo-se para tal, avaliar a condição corporal, peso do animal, estado do pêlo, presença de atrofia muscular ou de hipoalbuminémia (Scherk, 2009). Já nos pacientes com DRC moderada a grave, a restrição proteica e de fósforo são importantes (Scherk, 2009). Contudo, se existir um grau elevado de inapetência, a restrição proteica é de evitar. Pois independentemente da dieta, a urémia surge associada a má absorção intestinal e outras condições de morbilidade (Scherk, 2009; Syme & Dongen, 2009), tendo o balanço nitrogenado pouca influência na mesma (Scherk, 2009). Se a anorexia for persistente, deve ponderar-se a colocação de um tubo de nasoesofágico ou gastroesofágico de modo a ser fornecido o aporte nutricional necessário (Syme & Dongen, 2009).

O uso de probióticos parece ter um efeito benéfico em felinos com DRC, contribuindo para a diminuição dos níveis de creatinina plasmática segundo um estudo preliminar (Palmquist, 2006).

10.2.2 Fluidoterapia

Uma hidratação adequada é um ponto-chave para se promover a normal perfusão dos tecidos e o transporte de nutrientes às células (Scherk, 2009). No caso particular dos felinos, a poliúria existente na DRC nem sempre é compensada pelo desenvolvimento de polidipsia, potenciando a desidratação e diminuição do fluxo sanguíneo renal, com consequente aumento de risco de lesão renal adicional (Niza, 2009). Deste modo, animais com insuficiência renal crónica devem ter sempre água à disposição (Niza, 2009), sendo possível aumentar o consumo desta recorrendo-se a caldos ou dietas húmidas (Scherk, 2009). A administração subcutânea regular de fluidos em felinos é uma prática eficaz, quando os seus donos são cooperantes (Niza, 2009; Scherk, 2009).

A administração endovenosa de fluidos é recomendável para uma rehidratação efectiva, principalmente na presença de alterações electrolíticas (como a hipocaliémia) (Syme & Dongen, 2009). A poliúria muitas vezes presente, pode agravar a perda de potássio (Scherk, 2009). Numa fase inicial da insuficiência renal, a normocaliémia é promovida por nefrónios ainda viáveis que promovem um aumento compensatório da excreção tubular de potássio (Niza, 2009), e consequente normocaliémia (Scherk, 2009).

A acidose metabólica quando presente promove o catabolismo das proteínas endógenas inibindo a síntese proteica, culminado num balanço proteico negativo e em hipocaliémia (Scherk, 2009). Contudo, numa fase avançada de doença, em presença de acidose metabólica, o potássio é transportado para o espaço extracelular, daí resultando uma concentração plasmática falsamente normal a aumentada (Scherk, 2009). Deste modo a acidose deve ser corrigida de forma efectiva por fluiooterapia com suplementação adequada de potássio (Scherk, 2009).

10.2.3 Terapêutica da hiperfosfatémia

A hiperfosfatémia da DRC ao inibir a 1α -hidroxilase renal, promove a diminuição da síntese de calcitriol e de paratormona (PTH), tendo por isso um papel importante na origem e progressão do hiperparatiroidismo renal secundário, frequentemente presente em gatos azotémicos (Niza, 2009). Desta forma, a restrição de fósforo está indicada em pacientes moderadamente azotémicos (Kidder & Chew, 2009; Niza, 2009; Scherk, 2009; Syme & Dongen, 2009) através das já referidas dietas renais e da administração de quelantes de fósforo (exemplo: hidróxido de alumínio) (Niza, 2009), devendo a sua ingestão ser efectuada com a dieta (Scherk, 2009).

10.2.4 Calcitriol

A suplementação com vitamina D activada (calcitriol) apenas deve ser efectuada se os níveis de cálcio e fósforo forem normais (Syme & Dongen, 2009) ou se os níveis de fósforo estiverem diminuídos, para o controlo do hiperparatiroidismo renal secundário (Niza, 2009), suprimindo a glândula paratiróide. O restabelecimento dos níveis de calcitriol tem sido associado a uma diminuição da taxa de progressão da DRC e a um aumento do tempo de sobrevivência em cães e seres humanos (Polzin, 2010). Porém um estudo recente comprovou não haver nenhuma vantagem na suplementação de calcitriol em gatos com DRC (Chew & DiBartola, 2009). Desta forma, o seu valor terapêutico não é consensual (Scherk, 2009; Syme & Dongen, 2009) sendo necessários mais estudos para avaliar a sua eficácia.

10.2.5 Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs)

Este grupo de fármacos parece ter efeitos renoprotectores em pacientes com DRC, por bloqueio dos efeitos adversos decorrentes de elevados níveis de angiotensina II. Os IECAs promovem uma redução da pressão hidrostática nos capilares glomerulares por diminuição da resistência arteriolar pós-glomerular. A diminuição da pressão intra-glomerular permite também uma redução da proteinúria. Adicionalmente, estes fármacos podem promover uma diminuição da hipertensão sistémica, quando presente (Chew & DiBartola, 2009).

Em pacientes com DRC avançada, os nefrónios remanescentes estão sujeitos a uma hipertensão glomerular, podendo a redução da mesma beneficiar a função glomerular. Contudo, a utilização destes fármacos pode promover a azotémia, quando a hipertensão glomerular é necessária para manter a TFG nos nefrónios funcionais (Chew & DiBartola, 2009). Tendo em conta estes factos, comprovou-se que animais proteinúricos em estadio II e III de DRC ou com hipertensão sistémica, são os melhores candidatos à terapêutica com IECA (Lefebvre, 2010).

Estudos recentes não detectaram uma diferença significativa no tempo de sobrevivência de felinos com DRC medicados com benazepril ou com placebo (Lefebvre, 2010; King, Gunn-More, Tasker, Gleadhill & Strehlau, 2006). Noutro estudo efectuado, em gatos com glomerulopatia e perda de proteína pela urina (avaliada pelo aumento do RPCU), observou-se um aumento da selectividade da membrana glomerular com consequente diminuição da proteinúria, acompanhado de uma melhoria do apetite dos animais (King *et al.*, 2006).

Todos os pacientes sujeitos a terapêutica com IECAs, devem ser submetidos a reavaliações periódicas, devendo esta ser suspensa caso não se haja uma diminuição da proteinúria (Scherk, 2009). Desta forma, os benefícios e riscos associados à terapêutica com IECA dependem da condição clínica e do estadio de doença renal em que o paciente se encontra,

tendo em conta os possíveis efeitos de outras drogas utilizadas concomitantemente (Lefebvre, 2010).

10.2.6 Eritropoietina Recombinante Humana (EPO)

A administração de Eritropoietina Recombinante Humana permite uma rápida melhoria da anemia não regenerativa em gatos com DRC (Chew & DiBartola, 2009), ao estimular a produção das células precursoras de eritrócitos (Syme & Dongen, 2009). O seu uso é recomendado em pacientes com hematócrito inferior a 20% e sinais clínicos associados à mesma (Chew & DiBartola, 2009). A dose inicial recomendada é de 100 U/Kg administrada por via subcutânea, 3 vezes por semana, passando a ser administrada 2 vezes por semana quando o hematócrito já se apresenta dentro do intervalo de valores normais (30-40%). A monitorização dos níveis séricos de ferro é importante em pacientes sujeitos a esta terapêutica (Chew & DiBartola, 2009). Mesmo tendo em conta o elevado risco dos animais virem a desenvolver anti-corpos anti-eritropoietina (Scherk, 2009; Syme & Dongen, 2009; Niza, 2009), a maioria dos felinos beneficia da administração (Scherk, 2009). Outros efeitos secundários como vómitos, hipertensão, uveíte e convulsões têm sido igualmente descritos (Chew & DiBartola, 2009).

Estudos preliminares sobre a utilização de Eritropoietina Recombinante Felina em gatos com DRC, detectaram uma aplasia medular eritrocitária em alguns animais, inviabilizando a sua utilização actual (Chew & DiBartola, 2009).

10.2.7 Diálise peritoneal e hemodiálise

As duas formas clássicas de diálise utilizadas na prática clínica veterinária são a diálise peritoneal e a hemodiálise. Ambas podem atenuar as crises metabólicas que acompanham a falência renal aguda e remover as toxinas acumuladas no organismo (Fischer, 2007). A diálise peritoneal é uma técnica de execução simples com pouco equipamento especializado, geralmente efectuada em animais internados. A manutenção da assépsia ao longo do procedimento é essencial, uma vez que a peritonite séptica é uma complicação comum e frequentemente letal em animais de companhia. A hemodiálise requer a utilização de um equipamento especializado complexo e de técnicos especificamente treinados para o efeito. É uma técnica mais efectiva, que pode ser efectuada em animais não sujeitos a regime de internamento (Fischer, 2007).

A diálise promove a estabilidade metabólica em pacientes que de outra forma acabariam por falecer de sequelas polissistémicas secundárias à doença renal grave (Fischer, 2007).

Melhorias clínicas e bioquímicas foram demonstradas em gatos sujeitos a diálise peritoneal e hemodiálise (Fischer, 2007; Lew, Kuleta, Sobiech & Procajlo, 2006). Contudo, em animais

com DRC são apenas temporárias, fazendo sentido para promover uma melhoria da qualidade de vida até à realização de um transplante renal (Scherk, 2009).

10.3 Terapêutica genética

Num estudo efectuado recentemente em humanos foram identificados novos *loci* de genes envolvidos na nefrogenese, função dos podócitos, angiogenese, transporte de solutos e funções metabólicas do rim. (Köttgen *et al.*, 2010). A descoberta destes loci abre uma janela terapêutica importante, já que permitirá compreender melhor a fisiopatologia de doenças renais.

A terapêutica genética associada a novas tecnologias tem ganho destaque recentemente permitindo a manipulação de células em mamíferos. Especula-se acerca do seu potencial como estratégia terapêutica para numerosas doenças como a nefropatia diabética, a PKD ou em doenças tubulares hereditárias humanas (Chen *et al.*, 2003).

Uma das formas clássicas de se introduzir novos genes ou repor genes defeituosos é através da utilização de vectores virais. As propriedades únicas de um vector adenoviral recombinante (rAAV), o qual produz uma resposta imunológica fraca por parte do hospedeiro, e que permite uma expressão transgénica longa e estável no tempo, têm proporcionado diversos estudos através da sua inoculação intra-renal em ratos. Este tipo de vector tem também a vantagem de ter expressão apenas a nível tubular, não ocorrendo transdução a nível glomerular ou da vasculatura renal (Chen *et al.*, 2003). Um estudo efectuado em dois felinos, através de inoculação intrarenal de rAAV, provou que tal como nos rins dos ratos, a sua distribuição ocorreu apenas a nível tubular. Tal facto, pode vir a ser útil em terapêutica genética aplicada a gatos com doenças renais (Miyazaki, Yamashita, Miyazaki, Tarira & Suzuki, 2009).

PARTE II – HEMODINÂMICA E ULTRASSONOGRRAFIA RENAL

1. Princípios hemodinâmicos gerais

A *pressão*, o *fluxo* e a *resistência* são os factores físicos que determinam o fluxo de qualquer fluido, sendo estes factores regidos pela lei de *Ohm*, uma lei física fundamental descrita para o fluxo sanguíneo (Equação 3). Esta consiste na variação de pressão (ΔP), também denominada pressão de perfusão, a dividir pela resistência ao fluxo (R), determinada pelo vaso sanguíneo em questão e pelas interações com o sangue que nele flui (Klabunde, 2007).

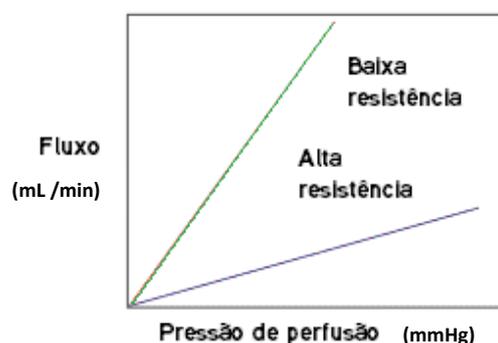
$$F = \frac{\Delta P}{R} = \frac{(PA - PV)}{R} \quad \text{Equação 3}$$

Legenda: F = fluxo sanguíneo; ΔP = variação de pressão; R = Resistência

No fluxo sanguíneo de um vaso, a variação de pressão (ΔP) refere-se à diferença de pressão existente entre dois pontos situados em localizações diferentes ao longo do seu comprimento. Ao descrever o fluxo sanguíneo de um órgão como o rim, a variação de pressão é expressa pela pressão da artéria renal, pela pressão da veia renal e pela resistência vascular renal (RVR) (Klabunde, 2007).

Em condições ideais de fluxo laminar, a resistência vascular é independente do fluxo e da pressão (Gráfico 4).

Gráfico 4. Relação entre o fluxo e a pressão de perfusão em condições de fluxo laminar (adaptado de Klabunde, 2007).



Tendo em conta que o fluxo e a resistência estão reciprocamente relacionados, um aumento da resistência intravascular traduz-se numa diminuição de fluxo, seja qual for a pressão de perfusão. Por seu turno, um aumento na resistência traduz-se num aumento da pressão de perfusão (Klabunde, 2007).

As modificações na resistência são um meio primário de regulação do fluxo sanguíneo orgânico, uma vez que a pressão arterial e venosa são mantidas dentro de uma gama

restrita de valores por mecanismos de controlo específicos. Contudo, caso surjam alterações na pressão de perfusão, estas irão afectar o fluxo sanguíneo. A relação linear entre F e ΔP pode deixar de existir em determinadas condições patológicas, as quais promovem a existência de fluxo turbulento. A existência deste reduz o fluxo existente, independentemente da pressão de perfusão existente (Klabunde, 2007).

1.1 Resistência Vascular Sistémica (RVS)

Refere-se à resistência oferecida ao fluxo sanguíneo por toda a vasculatura sistémica excepto pela vasculatura pulmonar. A RVS (Equação 4), também denominada resistência periférica total, é determinada por factores que influenciam a resistência vascular nos leitos vasculares individuais dos diferentes órgãos (Klabunde, 2007; Mitchell, Toal, Daniel & Rohrbach, 1998).

$$RVS = \frac{(PAM - PVC)}{DC} \quad \text{Equação 4}$$

Legenda: PAM = Pressão Arterial Média; PVC = Pressão Venosa Central; DC = Débito Cardíaco

Como a PVC é aproximadamente 0 mmHg, a equação simplificada corresponde a:

$$RVS = \frac{PAM}{DC}$$

Matematicamente a RVS surge como uma variável dependente nesta equação, contudo em termos fisiológicos a RVS e DC são normalmente as variáveis independentes e a PAM corresponde à variável dependente (Klabunde, 2007; Tublin, Bude & Platt, 2003):

$$PAM = DC \times RVS$$

1.2 Fluxo na rede capilar

Em termos matemáticos, a resistência ao longo de um tubo é definida pela Equação 5 (Mitchell *et al.*, 1998):

$$Resistência = \frac{Viscosidade \times Comprimento}{raio} \quad \text{Equação 5}$$

No interior da rede capilar, a resistência ao fluxo é determinada pelo tamanho individual dos seus vasos (comprimento e diâmetro do lúmen), pela organização da própria rede vascular, pelas características físicas do sangue (viscosidade), pelo tipo de fluxo (laminar ou

turbulento) e por mecanismos extra-vasculares que actuam na vasculatura (Klabunde, 2007).

Dos factores acima descritos, a modificação no diâmetro dos vasos, é quantitativamente o factor mais importante para regular o fluxo sanguíneo no interior de um órgão, bem como para regular a pressão arterial (Klabunde, 2007). Estas alterações no diâmetro dos vasos permitem aos órgãos ajustar o seu fluxo sanguíneo às necessidades metabólicas requeridas pelos tecidos. Porém, a libertação de substâncias vasoactivas pelas células em torno dos vasos pode também ocorrer, caso um determinado órgão necessite de reajustar o seu fluxo sanguíneo. Estas podem actuar promovendo a vasodilatação ou vasoconstrição vascular. Assim a capacidade de um órgão regular o seu fluxo sanguíneo é determinada pela existência de uma regulação local, mediada por substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras libertadas e pelo próprio endotélio vascular. O mecanismo miogénico (envolvendo o músculo liso vascular) corresponde a outro tipo de mecanismo intrínseco envolvido na regulação local do fluxo que pode ser relevante em algumas circunstâncias (Klabunde, 2007).

A capacidade de auto-regulação é uma manifestação de regulação local, que permite a um determinado órgão manter o fluxo sanguíneo constante apesar das possíveis alterações de perfusão existentes, tratando-se de respostas compensatórias iniciais sem qualquer influência neuro-hormonal. O mecanismo auto-regulador intrínseco renal mantém o fluxo sanguíneo constante numa larga escala de pressão arterial (entre 60 e 180 mmHg), contudo a partir destes limiares a auto-regulação deixa de funcionar (Rivers *et al.*, 1996a).

As capacidades auto-regulatórias variam de acordo com os órgãos em questão, sendo de salientar as excelentes capacidades da circulação renal, cerebral e coronária (Klabunde, 2007). As artérias mais pequenas e as arteríolas são os principais vasos utilizados para regular o fluxo sanguíneo no interior de um órgão, representando cerca de 60% da RVS (Tublin, Tessler & Murphy, 1999). Caso ocorra um estreitamento na artéria distribuidora de um órgão, surge um aumento na sua resistência e conseqüentemente a redução da pressão de perfusão (Tublin *et al.*, 1999).

A inervação autonómica dos vasos sanguíneos é um importante mecanismo extrínseco para regular o diâmetro dos mesmos. De um modo geral, o tónus simpático actua por influências adrenérgicas através dos receptores α -adrenérgicos causando um aumento da resistência vascular (Tublin *et al.*, 1999). Outro mecanismo extrínseco é levado a cabo por hormonas vasoactivas circulatórias como a angiotensina II, epinefrina, norepinefrina, Arginina-Vasopressina, péptido PNA e endotelina. Tanto os factores hormonais como neuronais afectam o fluxo sanguíneo, servindo primariamente para regular a pressão arterial e alterar a RVS (Tublin *et al.*, 2003).

2. Princípios básicos de ultrassonografia (US)

A ultrassonografia baseia-se na emissão de ultra-sons, ou seja, ondas sonoras de frequência mais elevada (entre 2 e 13 MHz) que a escala perceptível pelo ouvido humano (Burrilo, Franco, Pampliega & González, 2010; Nyland, Mattoon, Herrgesell & Wisner, 2002a). A componente exploratória do ecógrafo é constituída pela sonda ou transdutor, o qual tem propriedades duplas de transmissão e recepção de sinais sonoros. As imagens ecográficas podem aparecer com aspecto de sector circular ou rectangular, dependendo do tipo de sonda utilizada (sectorial ou linear). As sondas podem ter uma ou múltiplas frequências, devendo neste último caso, ser seleccionada a frequência mais apropriada à região anatómica em estudo (Burrilo *et al.*, 2010).

A *reflexão* de ultra-sons gera o eco, o qual regressa ao transdutor, sendo este sinal posteriormente transformado e representado no monitor como um ponto mais ou menos brilhante, em função da intensidade do eco e de acordo com a profundidade na qual foi gerado. O conjunto de todos os pontos de diferentes intensidades sonoras (ecogenicidades) forma o mapa em escala de cinzentos susceptíveis de interpretação imagiológica (Burrilo *et al.*, 2010). Assim, os ecos reflectidos a partir das interfaces de tecidos moles em direcção transdutor formam a base da imagem ultrassonográfica. A visualização de diferentes interfaces em diferentes ângulos permite uma melhoria na qualidade da imagem, tornando as mesmas perpendiculares ao feixe (Nyland *et al.*, 2002a).

Os ultra-sons são gerados mediante a deformação de cristais piezoeléctricos aderentes posteriormente à superfície de transdução aplicada ao paciente. Os ultra-sons são atenuados à medida que atravessam os tecidos, em função das interacções com os mesmos (Burrilo *et al.*, 2010).

Quanto menor comprimento de onda dos ultra-sons, melhor a capacidade de resolução. O comprimento de onda (λ) é por sua vez inversamente proporcional à frequência (ν) utilizada, caso a velocidade de som (v) permaneça constante num determinado meio (Equação 6) (Nyland *et al.*, 2002a):

$$V = \nu \cdot \lambda \quad \text{Equação 6}$$

Legenda: V = Velocidade do som; ν = Frequência; λ = Comprimento de onda

Como a velocidade de som é independente da frequência e é aproximadamente constante nos tecidos moles corporais, ao seleccionar-se um transdutor de maior frequência, e logo um menor comprimento de onda, está-se a promover uma melhoria na resolução da imagem (Nyland *et al.*, 2002a).

A impedância acústica (Z) é uma propriedade da matéria e define-se como o produto entre a sua densidade (P) e a velocidade do som (V) nesse tecido (Equação 7) (Burrilo *et al.*, 2010; Nyland *et al.*, 2002a):

$$Z = V \cdot P \quad \text{Equação 7}$$

Legenda: Z = Impedância acústica; V = Velocidade do som; P = Densidade

A *impedância acústica* influencia grandemente a propagação de ultra-sons de um meio para outro, pois a passagem destes por meios com impedâncias muito distintas não beneficia a qualidade da imagem (exemplo disso são o gás e o tecido ósseo). Em contrapartida, entre os diferentes tecidos moles existem pequenas variações de impedância acústica, permitindo uma transmissão adequada da imagem (Burrilo *et al.*, 2010; Nyland *et al.*, 2002a).

2.1 Modo B em tempo real

Também denominado modo de brilho, fornece uma imagem a duas dimensões dinâmica, ou seja renovada várias vezes por segundo da secção transversal anatómica em estudo (Kealy *et al.*, 2011; Nyland *et al.*, 2002a). Nos aparelhos ultrassónicos modernos, o número de imagens obtidas por segundo é consideravelmente superior ao dos aparelhos mais antigos, permitindo uma melhoria na resolução final obtida (Kealy *et al.*, 2011).

2.2 Princípios físicos de Doppler

O efeito *doppler* foi descoberto em 1842 por Christian Johann Doppler, decrito como um efeito da física ondulatória que se verifica quando uma fonte em movimento, emite ondas sonoras (Fresquet, 2004). O efeito *doppler* resulta da mudança aparente da frequência sonora quando as ondas de som emitidas são reflectidas a partir de alvos móveis, que neste caso são as células sanguíneas. Assim, quando as células sanguíneas se movimentam em direcção ao transdutor, os ecos reflectidos sofrem um aumento na sua frequência (Nyland *et al.*, 2002a).

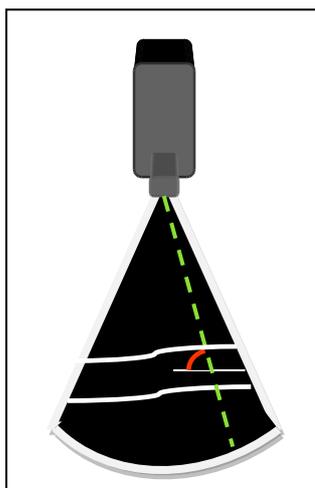
A diferença entre frequências transmitidas e recebidas denomina-se deslocamento de frequência *doppler* (*Shift doppler* (f)), o qual depende da frequência de som utilizada (ν), da velocidade em que as células sanguíneas se movimentam (V), da velocidade do som nos tecidos moles (v_{tm}) e do ângulo de incidência sonora (α) segundo a Equação 8 (Nyland *et al.*, 2002):

$$f = 2 \cdot \nu \cdot V \cdot \cos(\alpha) / v_{tm} \quad \text{Equação 8}$$

f = frequência *doppler*; ν = frequência de som; V = Velocidade das células sanguíneas;
 α = ângulo de incidência sonora; v_{tm} = Velocidade do som nos tecidos moles

Na avaliação *doppler*, o feixe incidente de ultra-sons deve ser orientado o mais paralelo ao fluxo sanguíneo ($\alpha=0$), quanto possível, de modo a evitar-se erros de cálculo associados a ângulos de incidência elevados. A orientação do feixe, apesar de relativamente fácil na medição de fluxos de vasos de grande calibre, pode ser difícil em vasos periféricos. O ângulo de incidência utilizado deve ser inferior a 60 graus (Kealy *et al.*, 2011; Nyland *et al.*, 2002a).

Figura 3. Representação esquemática de um transdutor a emitir um feixe *doppler* num vaso com o respectivo ângulo de incidência (adaptado de Nyland *et al.*, 2002a).

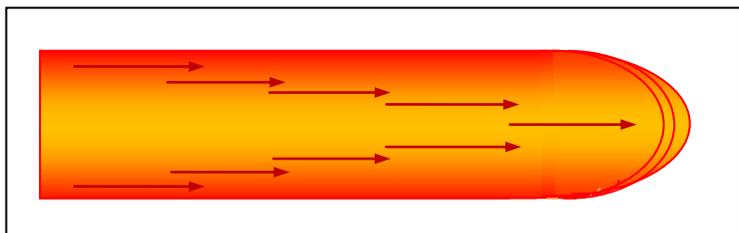


2.2.1 *Doppler* Espectral

Este modo apresenta a informação do fluxo em função do tempo. O tempo é representado no eixo horizontal e a velocidade ou mudança de frequência no eixo vertical do monitor ultrassonográfico. No espectro *doppler*, o traçado na linha de base horizontal indica o ponto zero de frequência de deslocamento (ausência de fluxo) no eco de retorno (Kealy *et al.*, 2011; Nyland *et al.*, 2002a). O brilho (escala de cinzento) é utilizado para representar a amplitude de cada frequência, podendo os aparelhos ultrassonográficos calcular a velocidade automaticamente. A velocidade e o diâmetro do vaso podem variar ao longo do ciclo cardíaco e respiratório, sendo essa variação exibida ao longo do traçado espectral (Nyland *et al.*, 2002a). Em condições de fluxo laminar, as células sanguíneas movem-se mais rapidamente no centro do vaso e mais lentamente na sua periferia (Klabunde, 2007; Nyland *et al.*, 2002a).

Nas artérias de menor calibre deve estar presente um perfil de fluxo parabólico (Figura 4) mais ou menos atenuado (Klabunde, 2007).

Figura 4. Representação esquemática de fluxo parabólico laminar



Legenda: No fluxo parabólico as células sanguíneas movimentam-se em finas camadas no interior de um vaso. No centro do lúmen as células movem-se a velocidade superior, a qual diminui progressivamente à medida que nos deslocamos para as paredes do vaso.

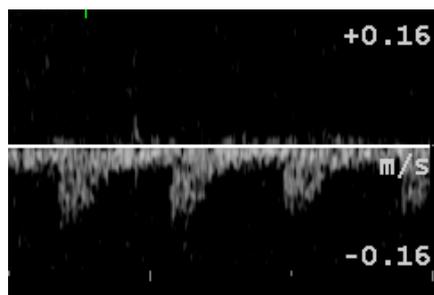
De notar que o perfil de fluxo é diferentes em veias e artérias, variando igualmente com as dimensões e localização do vaso (Carvalho, Chammas & Cerri, 2008).

Os órgãos parenquimatosos, como o rim requerem perfusão constante. Desta forma, as artérias que os irrigam apresentam um fluxo contínuo, gradualmente decrescente no período diastólico e sem fluxo diastólico reverso (o qual pode estar presente em caso de oclusão total da artéria renal) (Nyland, Mattoon, Herrgesell & Wisner, 2002b). Assim, nas artérias de baixa resistência como a artéria renal, o padrão de fluxo anterógrado e contínuo, caracteriza-se por picos sistólicos amplos e contínuos, e pela alta velocidade de fluxo na diástole com velocidade decrescente (Carvalho *et al.*, 2008; Ingaramo, 2003).

Se todo o lúmen do vaso estiver contido na amostra, observa-se um espectro de variação de frequências de retorno representando todas as velocidades presentes no interior do lúmen observado (Nyland *et al.*, 2002a). O traçado é geralmente visualizado a cinzento com fundo preto, representando as áreas brancas um maior número de células sanguíneas. A velocidade média depende da quantidade de células que se deslocam a uma determinada velocidade ao longo do ciclo cardíaco e respiratório (Nyland *et al.*, 2002a).

Por convenção, o traçado espectral é representado acima da linha de base quando a frequência do eco de retorno é superior à frequência transmitida e o fluxo segue em direcção ao transdutor. Nos traçados representados abaixo da linha de base (Figura 5), a direcção do fluxo é contrária ao transdutor, apresentando uma frequência de retorno inferior à frequência de insonação (Nyland *et al.*, 2002a).

Figura 5. Traçado espectral obtido abaixo da linha de base

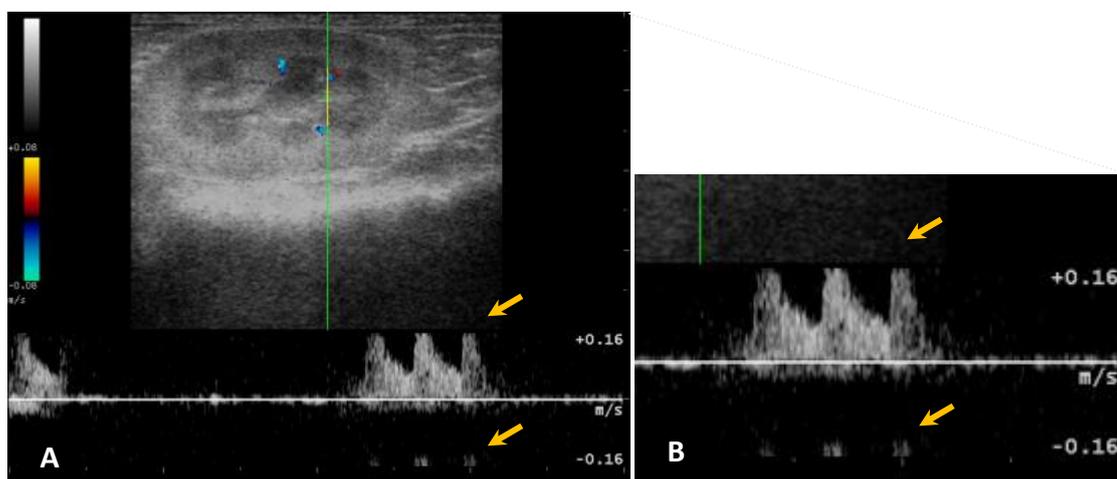


Gentilmente cedida por H.V.SOSVet

2.2.2 Artefactos da técnica de Doppler

Um fenómeno comum denominado *Aliasing* (ambiguidade de sinal detectado) surge quando o limite de *Nyquist* é excedido, representando este, a frequência máxima da amostra que pode ser interpretado de modo não ambíguo. Assim, o fenómeno de *Aliasing* (Figura 6) caracteriza-se por um limite superior cortado na imagem e produção de um falso sinal no lado oposto da linha de base espectral. Pode ser corrigido aumentando-se o limite de *Nyquist* e a taxa de repetição de pulso. Contudo este aumento pode produzir ambiguidade de gama, perdendo-se parcialmente a discriminação de profundidade, sendo a informação recolhida de vários locais, criando volumes de amostra fantasma (Nyland *et al.*, 2002a).

Figura 6. Fenómeno de *Aliasing* posteriormente corrigido com aumento da escala de velocidades



Gentilmente cedida por H.V.SOSVet

Legenda: Imagem B corresponde à ampliação da imagem A e as setas amarelas indicam o fenómeno de *Aliasing*.

A ausência de sinal *doppler* pode ocorrer caso o ângulo de insonação formado entre o eixo do vaso e o eixo do feixe ultrassónico for perpendicular. Neste caso, o respectivo vaso deverá ser avaliado noutra posição, de modo a formar-se um ângulo mais agudo entre os eixos (Nyland *et al.*, 2002a).

2.2.3 *Doppler* por onda contínua (CW)

Este tipo de sistema *Doppler*, utiliza dois cristais, um emissor e um receptor em simultâneo, analisando de forma contínua os ecos de retorno. Permite a avaliação de fluxos a velocidades muito altas sem aguardar ecos de retorno, embora permita uma localização anatómica do fluxo muito limitada (Kealy *et al.*, 2011; Nyland *et al.*, 2002a).

2.2.4 *Doppler* por onda pulsátil (PW)

Nesta modalidade de *doppler*, o som é transmitido em pulso numa imagem a tempo real. Um pulso pequeno de som é emitido a uma frequência específica e apenas os ecos de retorno num intervalo de tempo pré-definido serão analisados, de acordo com a direcção sonora (Kealy *et al.*, 2011). O local de origem do eco pode ser determinado de modo preciso pelo atraso em relação ao eco de retorno. Os ecos decorrentes do movimento sanguíneo vão chegar ao transdutor durante um intervalo de tempo discreto, correspondente à profundidade do vaso. A regulação da profundidade (localização da janela) e do tamanho da janela (volume da amostra) na exibição a duas dimensões, permitem uma localização precisa da região de interesse a avaliar (Figura 7).

Figura 7. Colocação da janela na exibição a duas dimensões para avaliação de uma artéria intra-renal num felino através do *doppler* colorido.



A profundidade da janela é representada por um cursor linear longo que pode ser rodado e alinhado paralelo à direcção do fluxo sanguíneo, permitindo determinar o respectivo ângulo de incidência (Kealy *et al.*, 2011; Nyland *et al.*, 2002a).

2.2.5. *Duplex Doppler*

A U.S. *Duplex doppler* permite obter em simultâneo, uma imagem morfológica bidimensional (modo B) e um registo da curva de *doppler* do vaso em estudo (Ingaramo, 2003). Neste modo, o operador pode efectuar pequenos ajustes na profundidade ou posição no formato a 2 dimensões e observar as mudanças de *doppler* no ecrã, podendo renovar a imagem em

intervalos regulares. Contudo, se ocorrer movimento do transdutor ou do animal pode ser necessário um reposicionamento da janela de *doppler* na imagem a 2 dimensões (Kealy *et al.*, 2011; Nyland *et al.*, 2002a). Este exame promove informação anatómica e dinâmica do fluxo sanguíneo vascular em tempo real. A frequência de deslocamento *doppler* para além de visível graficamente, é audível, variando com a quantidade de células sanguíneas em movimento e com a velocidade do fluxo sanguíneo (Kealy *et al.*, 2011; Nyland *et al.*, 2002a). O estudo por *duplex doppler* permite uma avaliação qualitativa, pela presença ou ausência de fluxo na região analisada e uma avaliação semi-quantitativa através da análise morfológica das ondas espectrais adquiridas. A avaliação quantitativa pode ser efectuada através da mensuração das velocidades, como a velocidade máxima sistólica (PSV) e a velocidade mínima diastólica (EDV), através das quais se obtém dados indirectos acerca da resistência e impedância vascular. Esta técnica permite ainda reconhecer e diferenciar o padrão *doppler* característico dos diferentes vasos, além de detectar possíveis alterações no padrão de ondas com significado patológico (Carvalho *et al.*, 2008).

3. Avaliação ultrassonográfica da vasculatura renal

A U.S. convencional desempenha um papel importante na avaliação da veia e artéria renal, útil em casos de obstrução pós-traumática, de invasão dos vasos por massas ou para determinar o grau de envolvimento em doenças tromboembólicas (Nyland *et al.*, 2002b). Apesar dos progressos técnicos obtidos na qualidade de imagem ao longo dos anos e das valiosas informações anatómicas fornecidas em pacientes portadores de várias patologias renais, a U.S. na escala de cinzento tem um papel limitado no diagnóstico e maneio da disfunção renal. Tal deve-se à sua escassa capacidade em fornecer dados fisiológicos e funcionais a esse nível (Tublin *et al.*, 1999; Platt, 1992). Exemplo disso é o frequente aumento da ecogenicidade cortical, observada em determinadas doenças renais intrínsecas, mas pouco específica por vezes, para ser considerada clinicamente relevante (Tublin *et al.*, 1999).

A U.S. *doppler*, já largamente utilizada em animais, tem emergido para a avaliação renal, a partir de estudos efectuados em seres humanos, nos quais se demonstrou proporcionar informações funcionais adicionais em vários tipos de patologias renais (Nyland *et al.*, 2002b) referidas mais adiante.

3.1. Duplex Doppler na avaliação vascular renal

Esta funcionalidade permite uma visualização directa de ambos os rins, da sua vasculatura e a medição de velocidades de fluxo tanto na artéria renal, como nos seus principais segmentos intraparenquimatosos. Esta técnica é considerada em seres humanos como uma

ferramenta fundamental no estudo da “árvore” renovascular (Ingaramo, 2003), na qual se efectua o cálculo de determinados índices obtidos pela avaliação das ondas formadas no *doppler* espectral renal. A utilização desta técnica foi descrita em cães e gatos saudáveis e com patologias renais, bem como em cães com patologias extra-renais (Chang *et al.*, 2010; Novellas, Gopegui & Espada, 2010; Carvalho, Cerri & Chammas, 2009; Novellas, Gopegui & Espada, 2008a; Novellas, Gopegui & Espada, 2008b; Park *et al.*, 2008; Novellas, Espada & Gopegui, 2007; Mitchell, *et al.*, 1998; Rivers, Walter, Polzin & King, 1997; Rivers, Walter, O'Brien & Polzin, 1996b).

O espectro normal na artéria renal e nos vasos intra-renais caracteriza-se por:

- Uma baixa resistência, que reflecte a baixa impedância intra-renal existente;
- A ausência de turbulência;
- A aceleração sistólica rápida;
- A presença de *ESP (Early Peak Systolic)*, que corresponde a um pico sistólico inicial estreito, seguido de uma componente sistólica de maior duração (Ingaramo, 2003).

3.1.1. Parâmetros velocimétricos

Na *U.S. Duplex doppler*, a avaliação espectral permite avaliar os fluxos sanguíneos e efectuar o estudo hemodinâmico dos diferentes órgãos, para além de permitir obter informações acerca da resistência vascular periférica (Novellas *et al.*, 2007; Nyland *et al.*, 2002a).

Para avaliar a função vascular podem ser utilizados determinados índices, como:

- Rácio entre velocidade sistólica e diastólica (S/D);
- Índice de resistência (IR);
- Índice de pulsatividade (IP).

Estes índices são rácios de velocidades que foram desenvolvidos para avaliar e comparar as formas de ondas obtidas por *doppler* pulsátil (Novellas *et al.*, 2007). Como o ângulo de *doppler* pulsátil nos pequenos vasos, não pode ser medido porque estes muitas vezes são tortuosos, é utilizada a variação de frequência *doppler*, a qual permite um acesso relativo à velocidade de fluxo sanguíneo na sístole e na diástole (Mitchell *et al.*, 1998; Platt, 1992). Como estes índices são independentes do ângulo de insonação, diminuem-se os possíveis erros de cálculos associados. A medição do IR é mais sensível que o simples rácio S/D, uma vez que o seu denominador nunca é igual a zero (Mitchell *et al.*, 1998), como se pode observar mais adiante.

3.2 Índice de Resistência (IR) Renal

Ao longo das duas últimas décadas, a avaliação das ondas de *doppler* obtidas no fluxo arterial intra-renal têm sido extensivamente investigada. De entre os vários índices, o IR intra-renal tem sido utilizado pela maioria dos investigadores na caracterização do espectro de ondas *doppler* intra-renal (Platt, 1992). O IR é considerado a expressão da impedância ao fluxo intra-renal e um reflexo da resistência parenquimatosa renal (Rivers *et al.*, 1997). O IR tem-se revelado útil como meio auxiliar de diagnóstico, como factor independente de prognóstico e como auxiliar na monitorização de procedimentos terapêuticos em seres humanos com patologias renais (Parolini, Noce, Staffolani, Constanzi & Splendiani, 2009; Loriga *et al.*, 2008).

O IR é um valor adimensional, calculado através da subtração entre a velocidade sistólica máxima (*Peak Systolic Velocity* - PSV) e a velocidade diastólica mínima (*End Diastolic Velocity* - EDV), valor dividido pela velocidade sistólica máxima (Equação 9).

$$IR = \frac{(PSV - EDV)}{PSV} \quad \text{Equação 9}$$

Dos ramos vasculares centrais de maior calibre para os vasos de menor, existe uma diminuição das velocidades sistólica e diastólica e do IR (Bude & Rubin, 1999), como se pôde comprovar num estudo comparativo entre as velocidades ao nível da artéria aorta e das artérias renais em 50 gatos Persa (Carvalho *et al.*, 2009).

Assim, apesar de ser possível obter ondas *doppler* a partir da artéria renal, das artérias interlobares próximas do hilo renal, ou das artérias arqueadas da junção corticomedular, as alterações mais graves na resistência reflectem-se primariamente nos ramos arteriais mais distais (Novellas *et al.*, 2007; Platt, 1992). Deste modo, o espectro *doppler* intra-renal deve ser efectuado ao nível das artérias interlobares e arqueadas. Tal facto foi comprovado em estudos vasculares renais preliminares efectuados em ratinhos com vários processos patológicos (Platt, 1992). Em canídeos, comprovou-se não haver diferença estatisticamente significativa entre a medição de IR nestes dois tipos de artérias (arqueadas e interlobares) (Chan *et al.*, 2010), não havendo nenhum estudo a este nível em felinos.

Na medição do IR nestes pequenos vasos, há que ter em conta as baixas velocidades existentes, que por sua vez estão associadas a variações baixas de frequência (*frequency shift*) (Platt, 1992). Assim, a utilização de uma escala de velocidades, com a mudança de frequência apropriada torna-se essencial. No entanto, a escala *doppler* deve ser optimizada com a menor gama de frequências possível, evitando-se o fenómeno de *Aliasing* (Galvéz *et al.*, 2007; Platt, 1992) e diminuindo os erros de cálculo associados (Galvéz *et al.*, 2007). O espectro considerado óptimo para o cálculo do IR deve ter um mínimo de 3 ondas

consecutivas, semelhantes entre si. Idealmente estas 3 ondas consecutivas, devem ser obtidas de 3 vasos de localizações distintas em cada rim (Platt, 1992).

Estudos efectuados por avaliação do IR não detectaram uma diferença estatisticamente significativa entre o IR de ambos os rins, nem nas diferentes localizações em cada rim, em animais e seres humanos saudáveis (Park *et al.*, 2008; Novellas *et al.*, 2007; Mitchell *et al.*, 1998; Rivers *et al.*, 1997; Rivers *et al.*, 1996b). Da mesma forma, não se detectou uma diferença significativa entre o IR de ambos os rins em patologias renais bilaterais não obstrutivas (Novellas *et al.*, 2010; Kondo, Akakura & Ito, 2001). Porém, a comparação entre a média dos valores de IR calculados em cada rim, pode auxiliar o diagnóstico em patologias unilaterais de natureza obstrutiva (Novellas *et al.*, 2010; Gálvez *et al.*, 2007; Platt, 1992; Platt, Rubin & Ellis, 1989).

3.2.1 Intervalo de valores normais em felinos

O intervalo de valores de IR renal obtido em felinos adultos saudáveis varia conforme os estudos. Tal facto pode reflectir diferenças nas populações em estudo e nas próprias condições em que os estudos foram efectuados (Tabela 7).

Tabela 7. Média e desvio padrão (M±DP) de IR nas diferentes artérias renais em felinos saudáveis.

Artérias avaliadas	IR (M±DP)	Sedação/anestesia	Nº de indivíduos	Raça	Autores
Renal	0,52±0,07 rim esq. 0,55±0,07 rim dirt.	–	25	Persa	Carvalho <i>et al.</i> , 2008
Interlobares/ arqueadas	0,52±0,05 rim esq. 0,55±0,05 rim dirt.	Atropina ketamina xilazina	50	Coreano doméstico de pêlo curto	Park <i>et al.</i> , 2008
interlobares/ arqueadas	0,55±0,07	–	8	Doméstico de pêlo curto	Mitchell <i>et al.</i> , 1998
Arqueadas	0,56±0,04 rim esq. 0,59±0,04 rim dirt.	ketamina	10	Doméstico de pêlo curto	Rivers <i>et al.</i> , 1996b
interlobares/ arqueadas	0,62±0,04	–	10	Várias raças	Novellas <i>et al.</i> , 2007
interlobares/ arqueadas	0,93±0,03	Isoflurano	8	Doméstico de pêlo curto	Mitchell <i>et al.</i> , 1998

Rivers e seus colaboradores (1996b) descreveram o intervalo de valores para o IR renal de 0,44 e 0,71 em gatos saudáveis. Contudo, actualmente o limite máximo de IR renal considerado normal para a espécie felina é de 0,7 (Novellas *et al.*, 2007).

Uma das condições que variou entre os estudos apresentados na tabela 7, foi a utilização de sedação/anestesia. Park e os seus colaboradores (2008) ao avaliar o IR em animais saudáveis sedados não detectaram uma diferença significativa relativamente a outros estudos efectuados em felinos não sedados. Contudo, a população de gatos em estudo não foi previamente avaliada sem sedação, como tal, os autores não puderam descartar a hipótese de o resultado obtido ter sido influenciado pelos efeitos hipotensores da xilazina.

Partindo das premissas de que a variação da pressão arterial sistémica pode afectar os mecanismos de auto-regulação renal e a medição do IR intra-renal permite avaliar o estado funcional dos pequenos vasos, Mitchell e seus colaboradores (1998) avaliaram o IR renal em 8 felinos saudáveis com objectivo de compreender os efeitos do isoflurano na função renal. Os autores do estudo obtiveram uma diferença estatisticamente significativa entre o IR obtido em gatos não anestesiados e anestesiados com isoflurano. Neste estudo a pressão arterial teve um efeito significativo no IR, contudo o seu valor ao longo da anestesia nunca esteve abaixo do limiar estabelecido (60 mmHg). Os autores do estudo acreditam que este aumento do IR se deveu à acção do isoflurano afectando directamente os mecanismos de auto-regulação renal, dentro do intervalo normal de PA. Neste estudo, a diminuição da função renal e do fluxo sanguíneo renal durante a anestesia volátil foi comprovada por cintigrafia (Mitchell *et al.*, 1998).

Para além da possível influência dos diferentes fármacos administrados aos felinos, outros factores inerentes às próprias populações, como a raça e a idade dos animais, bem como o tipo de vasos (artérias renais, interlobares ou arqueadas) em que foi efectuado o estudo, podem ter contribuído para a variação existente nos valores de IR.

3.2.2 Aplicações práticas na medição do IR intra-renal

3.2.2.1 Doenças endócrinas

Num estudo efectuado em canídeos com hiperadrenocorticismismo e diabetes *mellitus*, a ocorrer de forma isolada ou em conjunto, constatou-se um aumento da PA média e do IR renal médio relativamente aos mesmos parâmetros obtidos em animais saudáveis (Novellas *et al.*, 2008a). Além disso, o IR esteve correlacionado com a concentração de glucose nestes pacientes. Desta forma, um aumento do IR e da PA podem vir a ser indicadores de progressão das afecções em curso, à semelhança do que se comprovou em seres humanos (Novellas *et al.*, 2008a).

3.2.2.2 Doenças hepáticas

A vasoconstrição renal representa uma marca fisiopatológica da síndrome hepato-renal em seres humanos (Bardi *et al.*, 2002). Estudos demonstraram haver um aumento da resistência arterial renal em pacientes cirróticos e aumento do IR renal à medida que a doença hepática progride (Bardi *et al.*, 2002). Este fenómeno representa uma resposta homeostásica à hipertensão portal, circulação hiperdinâmica e hipervolémica, elevado débito cardíaco e hipotensão causada por uma baixa RVP em pacientes humanos com doença hepática (Bardi *et al.*, 2002). Esta resposta é mediada pelo SNS (sistema nervoso simpático), sistema RAA e outros vasoconstritores. Paralelamente à diminuição da RVP, ocorre um aumento da resistência vascular em órgãos como o cérebro, o rim e a pele. Este aumento da resistência vascular pode ser detectado pela medição do IR renal (Bardi *et al.*, 2002).

Novellas, Gopegui e Espada (2008b) avaliaram esse efeito em cães com doença hepática, partindo de dois pressupostos: a alteração da função renal pode surgir em pacientes com doença hepática estabelecida; a detecção precoce de doença renal é falível através da avaliação bioquímica convencional, só alterada numa fase tardia de doença. Como tal, avaliaram o IR renal, que se apresentou aumentado em 50% dos pacientes. Os mesmos autores demonstraram existir uma correlação entre este índice e o valor sérico de fosfatase alcalina sérica (FAS).

No mesmo estudo, os autores verificaram que 35% dos animais apresentavam hipertensão arterial. No entanto, não se observou correlação entre a presença de hipertensão arterial e o IR intra-renal (Novellas *et al.*, 2008b), embora o número de animais hipertensos estudados tenha sido reduzido.

3.2.2.3 Hipertensão arterial sistémica

Um aumento do IR foi documentado numa fase muito precoce de lesão hipertensiva renal em seres humanos, existindo uma correlação entre este índice e a pressão sanguínea sistémica (Ingaramo, 2003; Platt, Ellis, Rubin, DiPietro & Sedman, 1990). O IR é um indicador da resistência intra-parenquimatosa renal, com comprovado valor prognóstico na doença renal progressiva e de risco cardiovascular em seres humanos (Ingaramo, 2003). Apesar de Mitchell e seus colaboradores (1998) terem comprovado uma correlação entre a PA e o IR em felinos saudáveis. Estudos recentes demonstraram não haver correlação entre o IR e a PA em cães e gatos saudáveis e com DRC (Novellas *et al.*, 2010; Novellas *et al.*, 2007). Os autores consideraram que este facto possa reflectir diferenças entre espécies, contudo o número reduzido de animais testados foi uma limitação apontada pelos mesmos.

3.2.2.4 Monitorização pós-transplante renal

Em seres humanos com disfunção renal pós-transplante, demonstrou-se que a presença de um IR aumentado pode ocorrer nas situações de rejeição aguda, NTA (Necrose Tubular Aguda) grave, obstrução da veia renal, obstrução ureteral e pielonefrite (Drudi, Malpassini & Leo, 2010).

Apesar de ser considerado pouco específico e de só estar alterado em casos de rejeição grave e aguda (Nyland *et al.*, 2002b), o valor do IR como auxiliar de diagnóstico no período pós-transplante continua a ser um estado da arte em Medicina Humana (Drudi *et al.*, 2010).

Num estudo efectuado em seres humanos pós-transplantados verificou-se que o IR não foi significativamente diferente entre os doentes com fibrose intersticial, atrofia tubular e esclerose glomerular e vascular e os doentes apenas com alterações edematosas sem fibrose. Porém os valores de PSV e EDV variaram, estando significativamente diminuídos nos primeiros (Gao *et al.*, 2011).

Em canídeos sujeitos a alo-transplante renal, à semelhança dos seres humanos, verificou-se um aumento do IR renal, associado à ocorrência de rejeição aguda, (Nyland *et al.*, 2002b). Já os estudos efectuados em gatos, demonstraram que as alterações no IR foram indicadores pouco sensíveis de rejeição aguda, embora tenha valor diagnóstico em situações de trombose pós-transplante (Schmiedt, Delaney & Mcanulty, 2008; Halling *et al.*, 2003).

3.2.2.5 Doenças renais obstrutivas

A ultrassonografia é um procedimento imagiológico útil numa fase inicial em pacientes com suspeição clínica de obstrução renal. Na sua vertente convencional, é de facto bastante sensível mas pouco específica para diagnóstico de obstrução renal, por detecção de um sistema colector dilatado (Galvéz *et al.*, 2007; Rivers *et al.*, 1997; Platt, 1992). A sua distinção pode não ser possível através deste método, sendo requeridos quase sempre procedimentos e testes invasivos (Galvéz *et al.*, 2007; Platt, 1992). O uso da U.S. *doppler* renal trouxe uma nova esperança na avaliação de obstruções renais de forma não-invasiva e sem exposição a radiações (Galvéz *et al.*, 2007; Platt, 1992; Platt *et al.*, 1989).

Os vários estudos efectuados em vários modelos animais para avaliar as alterações hemodinâmicas renais secundárias a obstrução ureteral induzida, referem a existência de 3 fases de resposta fisiopatológica à mesma. Numa fase inicial (1-2 horas após obstrução), produz-se um aumento transitório do fluxo sanguíneo renal e vasodilatação mediada por prostaglandinas, sem elevação do IR intra-renal. Numa segunda fase (após 2 horas de obstrução, com duração de 3 horas em média), produz-se um aumento da RVR, diminuição do fluxo sanguíneo e elevação da pressão ureteral, com uma marcada elevação do IR. Um

estudo efectuado em porcinos observou também uma diminuição do IR do rim contra-lateral nesta fase de obstrução (Galvéz *et al.*, 2007). A terceira fase (após 5 horas de obstrução) caracteriza-se por uma diminuição e normalização da pressão ureteral e um aumento marcado da RVR (elevação da resistência pré-glomerular) provocada por uma grande quantidade de factores vasoactivos e hormonas. Exemplo disso, são a angiotensina II e especialmente o tromboxano A₂ (potente vasoconstrictor geralmente não encontrado num rim normal) os quais são produzidos em condições de obstrução por um infiltrado de macrófagos, originando uma marcada vasoconstrição intra-renal, aumento da RVR e diminuição do fluxo sanguíneo. Este efeito local não foi observado no rim contra-lateral não obstruído (Galvéz *et al.*, 2007; Platt, 1992).

Há que ter cuidado na avaliação de obstruções ureterais parciais pois ao contrário de nas obstruções totais, estas parecem ser apenas mediada por prostaglandinas vasodilatadoras, podendo não haver elevação do IR (Platt, 1992).

A análise de patologias unilaterais deve ser feita pelo cálculo isolado de IR médio nos 2 rins. Se ΔIR for igual ou superior a 0,1, mesmo que a média de IR não seja superior ao estipulado para a espécie, pode-se estar perante uma obstrução unilateral, sobretudo em pacientes com uma doença médica renal pré-existente (Galvéz *et al.*, 2007; Nyland *et al.*, 2002b; Platt, 1992). Tal foi comprovado em canídeos, por um estudo que demonstrou uma $\Delta IR \geq 0,1$ num paciente com hidronefrose unilateral e noutro paciente com ureter ectópico unilateral, apresentando ambos um IR médio dentro do intervalo estabelecido para a espécie (Novellas *et al.*, 2010).

Tanto o IR de cada rim, como a ΔIR entre os rins, podem fornecer informações acerca do grau de obstrução existente, porém, uma limitação teórica apresentada para a sua análise refere-se a casos de obstrução crónica com marcada perda de parênquima. Nestes casos, deixa de haver o referido infiltrado intersticial, com perda dos respectivos vasoconstritores em circulação, havendo uma menor elevação da RVR, e possivelmente um IR não alterado (Platt, 1992). A limitação da avaliação IR em casos de obstrução crónica pode ser ultrapassada com o recurso à administração endovenosa de furosemida e solução salina.

Com efeito, um estudo efectuado em crianças demonstrou que a administração conjunta de furosemida e solução salina, aumenta o IR no rim parcialmente obstruído e por sua vez a ΔIR entre os rins (Nyland *et al.*, 2002b). Da mesma forma, a administração endovenosa de furosemida e solução salina em canídeos com obstrução ureteral parcial, acentuou a diferença de IR entre os dois rins, por um aumento do IR no rim parcialmente obstruído e de uma diminuição do IR no rim contra-lateral (Nyland *et al.*, 2002b). A administração de manitol pode ser utilizada com este propósito. Um estudo efectuado em canídeos saudáveis refere que a administração endovenosa de manitol promoveu uma diminuição significativa no IR médio. Com efeito, o uso de manitol em cães com obstrução ureteral experimental,

diminuiu o IR no rim contra-lateral não obstruído, podendo assim vir a ser útil no diagnóstico de patologias obstrutivas (Choi *et al.*, 2003).

Estudos preliminares em seres humanos e animais de companhia investigaram se a avaliação do IR poderia auxiliar no diagnóstico de patologias obstrutivas renais. Para tal, avaliaram se o seu valor estaria acima do limiar estabelecido para a espécie em estudo. Em seres humanos, detectou-se uma sensibilidade de 88% e uma especificidade de 92% no diagnóstico de obstrução renal em pacientes com pielectasia (Platt *et al.*, 1989). Dodd, Kaufman e Brachen (1991) ao induzirem obstrução ureteral unilateral em 5 canídeos, comparam as alterações do IR na artéria renal correspondente ao longo de um mês, concluíram que o teste permitiu detectar a obstrução com uma sensibilidade e especificidade de 74% e 77%, respectivamente, quando avaliado nas primeiras 24 horas (Dodd *et al.*, 1991). Em felinos, a medição do IR intra-renal foi efectuada apenas num estudo preliminar constituído por 5 animais com doença renal obstrutiva confirmada (2 com obstrução ureteral completa e 3 com obstrução incompleta). Nesse estudo, observou-se um aumento do IR no rim correspondente ao lado afectado em apenas dois felinos (Rivers *et al.*, 1997). Após a resolução cirúrgica da obstrução efectuada num dos animais, detectou-se a normalização do valor de IR. Um terceiro paciente avaliado com patologia obstrutiva parcial, apresentou valores normais de IR, contudo a Δ IR foi superior a 0,1 entre os dois rins (Rivers *et al.*, 1997), não tendo sido este facto discutido pelos respectivos autores.

3.2.2.6 Doenças renais não-obstrutivas

a) Doença Renal Aguda

O exame ultrassonográfico em modo-B na escala de cinzento, é regularmente efectuado numa fase inicial em pacientes com doença renal aguda (DRA) (Platt, 1992). Contudo, em patologias de natureza não obstrutiva, podem não se observar alterações ou estarem presentes alterações de carácter inespecífico (Platt, 1992). Um estudo preliminar efectuado em seres humanos, revelou que cerca de 69% dos casos de DRA apresentavam um IR aumentado (Platt, Rubin & Ellis, 1991). Além disso, o IR pode auxiliar na distinção entre as principais formas de DRA. Por exemplo, nos casos de insuficiência pré-renal, o IR médio foi relativamente baixo ($0,67 \pm 0,09$), já em pacientes com NTA, observou-se um IR médio muito elevado ($0,85 \pm 0,06$) (Platt *et al.*, 1991). No mesmo estudo, cerca de 92% dos pacientes com NTA tiveram um IR acima de 0,75, (Platt *et al.*, 1991). Em crianças com falência renal aguda, a ausência de fluxo sanguíneo renal no final ou ao longo da fase diastólica, provavelmente resultante de um aumento da pressão intersticial e da resistência vascular, teve um comprovado valor diagnóstico e prognóstico (Nyland *et al.*, 2002b). O IR revelou ter valor prognóstico em seres humanos em cuidados intensivos. Num estudo recente,

pacientes em estado crítico com IR entre 0,66 e 0,77 passaram por um processo transitório de lesão renal aguda, enquanto os pacientes com IR entre 0,83 e 0,99 sofreram lesão renal aguda irreversível (Darmon *et al.*, 2011).

Rivers e seus colaboradores (1996a) realizaram um estudo avaliando o IR ao nível das artérias arqueadas em cães com lesão renal aguda induzida experimentalmente por aminoglicosídeos. Estes autores concluíram que o IR tem pouca utilidade nestes casos. No entanto o IR foi avaliado em animais sob sedação (maleato de acepromazina, diazepam e hidrocloreto de ketamina), a qual pode ter influenciado os resultados, pois os valores obtidos, quer em animais saudáveis, quer naqueles sujeitos a gentamicina em dose terapêutica ou dosagem tóxica, foram mais baixos com os descritos na literatura. Em 1997, Rivers *et al.* avaliaram 14 cães com doença renal. Dois animais apresentavam DRA não obstrutiva. Nestes verificou-se um aumento do IR, o qual retomou a valores normais com a recuperação dos pacientes, após ter sido instituída a terapêutica. Nesse estudo, dos 4 canídeos com doença renal sem alterações detectadas ao exame ultrassonográfico em modo-B, foi observado um IR aumentado em 2 deles (um paciente com DRC e outro com DRA). Apesar dos poucos casos representados, detectou-se uma maior percentagem de canídeos portadores de NTA com IR aumentado, comparativamente à percentagem de canídeos portadores de glomerulonefrite sem NTA. O mesmo estudo avaliou o IR intra-renal em 6 gatos com falência renal aguda não obstrutiva, dos quais 5 apresentavam o IR aumentado, tendo-se observado a normalização de valores dos índices em 2 animais que foram sujeitos a terapêutica e recuperaram.

Morrow, Salman e Lappin (1996) ao avaliarem 82 canídeos, detectaram uma elevação do IR em animais com falência renal aguda e displasia renal, tendo referido uma sensibilidade relativamente baixa (36%) e uma alta especificidade metodológica (96%).

b) Doença Renal Crónica

Os estudos preliminares de U.S. *doppler* em nefropatias renais crónicas centraram-se em duas possíveis aplicações:

- Diferenciação de determinadas doenças renais;
- Monitorização de pacientes e terapêuticas instituídas.

Vários estudos efectuados ao longo dos anos em modelos animais e seres humanos mediante a realização de biópsia renal, associaram a existência de um IR intra-renal aumentado à presença de doenças activas no compartimento tubulointersticial e/ou vascular renal. Pelo contrário, IR não alterado ou ligeiramente aumentado foi atribuído a doenças limitadas essencialmente aos glomérulos (Sugiura & Wada, 2009; Rivers *et al.*, 1997; Platt, 1992; Platt *et al.*, 1990). Estudos efectuados em ratinhos com glomerulonefrite, demonstraram existir uma acção vasodilatadora importante levada a cabo por

prostaglandinas, permitindo a existência de uma RVR não alterada (Platt, 1992). Contudo, a elevação do IR pode estar presente numa fase terminal de doença glomerular crónica (Platt, 1992), tal como se observou em dois canídeos com doença glomerular grave (secundária a amiloidose renal) (Rivers *et al.*, 1997). Contudo, a heterogeneidade das populações estudadas, a presença de diferentes tipos e graus de disfunção renal e a histopatologia mista das lesões em curso são limitações apontadas pelos próprios autores, na compreensão dos efeitos das diferentes patologias renais no IR (Rivers *et al.*, 1997; Platt, 1992; Platt *et al.*, 1990).

Mostbeck e os seus colaboradores (1991) encontraram uma correlação entre o IR e a presença de doença vascular intra-renal, esclerose glomerular, edema intersticial e fibrose intersticial focal. Assim, concluiu-se que a medição do IR por *duplex doppler* utilizada de modo isolado, não seria suficiente para distinguir as patologias tubulointersticiais das glomerulares. Todavia, sabe-se que nem todas as formas de doença renal afectam a resistência e a impedância vascular da mesma forma (Rivers *et al.*, 1997), permanecendo actualmente o debate sobre a validade da US *doppler* em doenças parenquimatosas renais. Estudos recentes efectuados em seres humanos, sugerem que a medição de IR permite uma identificação precoce em pacientes com nefrite tubulointersticial crónica e na detecção de lesão tubulointersticial em doenças glomerulares pré-estabelecidas (Sugiura & Wada, 2009). O reduzido número de canídeos e felídeos com avaliação do IR, em que foi efectuado exame histopatológico e a natureza mista da maioria das biópsias realizadas, limita as conclusões a cerca de qual o compartimento renal que promove as alterações detectadas no IR (Novellas *et al.*, 2010). Em 6 cães com doença renal e diagnóstico de leishmaniose (caracterizada principalmente por glomerulonefrite), detectou-se uma média de IR tendencialmente mais baixa, embora não estatisticamente significativa relativamente à média de IR detectada em canídeos com outras doenças renais (Novellas *et al.*, 2010).

Um estudo efectuado em 10 felinos, descreveu que um aumento do IR apresentou uma sensibilidade de 90% na detecção de gatos azotémicos com doença renal não obstrutiva (Rivers *et al.*, 1997). Novellas (2010) observou um IR aumentado em 75% dos 15 gatos com DRC avaliados. Neste estudo, a média de IR observada no grupo de animais com doença renal foi significativamente mais alto (IR=0,72±0,10 em felídeos e IR=0,72±0,08 em canídeos) que o IR médio no grupo constituído por animais saudáveis (IR=0,62±0,04) em ambas as espécies (Novellas *et al.*, 2010).

Platt (1992) sugeriu a medição do IR como uma possível “ferramenta” que quando utilizada de forma apropriada, apresenta um elevado potencial para a monitorização de doentes renais ao longo do tempo e com um possível valor preditivo da função renal. Tal hipótese veio a confirmar-se nos últimos anos por estudos efectuados em seres humanos através da monitorização seriada do IR em longos períodos de tempo independentemente da sua natureza histopatológica (Parolini *et al.*, 2009; Sigiura *et al.*, 2009; Petersen *et al.*, 1997).

Parolini e os seus colaboradores (2009) concluíram que, dos múltiplos parâmetros (TFG, proteinúria, hematuria, P.A., análises bioquímicas) avaliados em pacientes com várias nefropatias crónicas, o IR foi o único teste que funcionou como factor de risco independente para a progressão da falência renal. Pacientes com valores de IR no limiar ou acima do limiar estabelecido para a espécie apresentaram um pior prognóstico (Parolini *et al.*, 2009). Estes autores constataram que o comportamento do IR e as suas correlações com parâmetros de função renal não se alteram significativamente ao longo do tempo, mesmo num longo período de observação, a não ser que haja uma notória progressão da doença. Estes autores consideram que a avaliação do IR é semelhante ou superior à TFG como guia terapêutico e de prognóstico em nefropatias crónicas. Outros estudos demonstraram que um IR aumentado, a presença de proteinúria e de uma TFG reduzida são factores independentes de progressão de DRC em seres humanos (Sugiura & Wada., 2010).

Em seres humanos comprovou-se haver uma correlação significativa entre o IR e a TFG em doentes renais (Parolini *et al.*, 2009). Até à data, não se verificou nenhuma correlação entre os parâmetros de função renal (Perfil bioquímico e urinário) habitualmente testados e o IR intra-renal nos vários estudos efectuados em animais. Com excepção do referido estudo efectuado por Novellas (2010), em que se comprovou haver uma correlação significativa entre o IR e o serum de ureia nos 20 felinos com doença renal.

Nunca foram realizados estudos sobre a avaliação do IR ao longo do tempo em animais de companhia. Os estudos disponíveis incluem apenas animais com DRA ou episódios de agudização em DRC, antes e após a terapêutica instituída. Estes estudos demonstraram a normalização do valor de IR nos casos em que a terapêutica foi efectiva (Novellas *et al.*, 2010; Rivers *et al.*, 1997).

Por último, de referir um estudo efectuado em seres humanos avaliando a eficácia terapêutica de benazepril em pacientes proteinúricos crónicos, concluiu que a par da redução da proteinúria, o fármaco levou a uma diminuição do IR existente (Loriga *et al.*, 2008). Não foi encontrado nenhum estudo com avaliação (por *Duplex doppler*) dos efeitos hemodinâmicos produzidos pela terapêutica com IECAS em animais de companhia.

c) Doença do Rim Poliquístico (PKD)

A polémica permanece relativamente aos eventos promotores do crescimento quístico, o qual já foi referido noutra capítulo. Independentemente dos mecanismos subjacentes, as alterações hemodinâmicas renais que ocorrem num estadio inicial da doença (PKD) em seres humanos, consistem numa diminuição do número de artérias e arteríolas renais, com um rácio aumentado de espessura de parede/lúmen (Torres *et al.*, 2007). Sendo a nefroangiosclerose um fenómeno comprovadamente presente na progressão da PKD em

várias espécies, torna-se crucial estudar os parâmetros de fluxo sanguíneo renal como potenciais marcadores de gravidade e evolução da doença (King *et al.*, 2003). Deste modo, a monitorização da PKD em seres humanos tem sido efectuada pela avaliação do IR, por US *doppler* (Kondo, Akakura & Ito, 2001) e por RM (King *et al.*, 2003).

Torres e seus colaboradores (2007) ao efectuarem monitorizações renais seriadas por RM comprovaram que quanto maior o volume cístico de um rim, menor o fluxo sanguíneo nele existente e a sua velocidade diastólica, com conseqüentemente elevação da RVR e do IR intra-renal. King e seus colaboradores (2003) concluíram de forma semelhante que os parâmetros hemodinâmicos (RVR) avaliados por RM se correlacionam com os índices anatómicos e funcionais (TFG) de gravidade da doença. Kondo (2001) ao avaliar o IR por US *doppler* em 10 artérias interlobares em seres humanos com PKD concluiu que este estava correlacionado de forma estatisticamente significativa com a excreção de creatinina. Neste estudo, a velocidade diastólica mínima, foi melhor indicador da função renal, estando esta muito diminuída em pacientes com grave disfunção renal. Este estudo revela que a US *doppler* é um método não-invasivo extremamente útil na avaliação de dinâmica do fluxo renal em pacientes com PKD.

Novellas (2010) efectuou a avaliação do fluxo IR renal em 6 felinos com PKD, 5 dos quais eram bastante jovens (média de 2,6 anos de idade) não apresentando qualquer tipo de sintomatologia ou alterações hematológicas e bioquímicas compatíveis com disfunção renal, nem elevação do IR intra-renal. Contudo um 6º animal com diagnóstico de PKD e idade avançada (9 anos) apresentou alterações clínicas e analíticas compatíveis com DRC e um IR comprovadamente aumentado. Sendo esta a única referência encontrada de avaliação por *Duplex doppler* em animais de companhia com PKD.

3.2.3 Factores fisiológicos e patológicos a ter em conta na avaliação do IR renal

✓ Estudos Preliminares

A avaliação dos índices de velocidades por ultrassonografia *doppler* deve ser efectuada tendo-se em conta um grande número de factores, relacionados entre si por vezes de forma complexa. A não consideração desses factores conduziu a que no passado alguns estudos tenham apresentado resultados desencorajadores em relação “à aplicação clínica do IR”. Dos inúmeros factores que podem afectar o IR, alguns foram já estudados e melhor compreendidos através de modelos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*.

Por vezes, na literatura, o IR e a RVR são termos utilizados de forma incorrecta como sinónimos. Estes são parâmetros hemodinâmicos distintos, embora haja uma relação entre estes termos, que tem sido investigada por diferentes autores (Tublin *et al.*, 2003).

Em 1984, Norris e Barnes efectuaram um estudo num modelo canino *in vivo*, embolizando as artérias renais com microsferas de gel. Verificaram haver uma relação directa (linear) entre o índice de resistência (IR) e a resistência vascular renal (RVR). Contudo neste modelo foi avaliada a artéria renal em vez das artérias intra-renais, utilizando um método não fisiológico de remodelação hemodinâmica renal, sem controlo da pressão de pulso e a frequência de pulso (Tublin *et al.*, 1999).

Em 1990, Mostbeck e os seus colaboradores, ao submeterem oito pacientes humanos a estimulação cardíaca durante um estudo electrofisiológico, observaram uma diminuição consistente do IR nas artérias interlobares renais com o aumento da frequência cardíaca, a uma pressão sanguínea e débito cardíaco constantes (IR=0,7 com 70 batimentos/minuto; IR=0,57 com 120 batimentos/minuto). Outros autores contestaram este conceito, afirmando haver falta de correlação entre IR e a frequência de pulso. Tublin, Tessler e Murphy (1999) atribuem os resultados obtidos por Mostbeck não às alterações de frequência, mas sim às alterações de pressões de pulso (diferença entre pressão sistólica e diastólica) produzidas. Segundo Tublin *et al.* (1999), apesar do débito cardíaco ter permanecido constante no estudo de Mostbeck, ocorreu uma marcada diminuição no índice de volume de ejeção (*Stroke Volume Index*) e na pressão de pulso, a elevadas frequências cardíacas. Estudos recentes efectuados em felídeos não encontraram nenhuma correlação entre os valores de PA, de frequência cardíaca e o IR intra-renal, tanto em animais saudáveis, como em animais com doença renal (Novellas *et al.*, 2010).

Tublin e seus colaboradores (1999) realizaram um estudo experimental tendo como objectivo, avaliar o efeito da RVR e da pressão de pulso no IR intra-renal. O IR foi medido por ultrassonografia *doppler* em rins isolados de coelhos sujeitos a um sistema de perfusão pulsada ajustável, conectado à artéria renal. Através deste modelo *ex vivo*, os autores verificaram que o IR não foi afectado pela fracção de pulso, nem pela fracção de tempo em que a pressão sistólica foi aplicada durante o ciclo de pulso. Detectou-se uma correlação linear significativa entre o IR e o índice de pressão de pulso $\left[\frac{\text{Pressão sistólica} - \text{Pressão diastólica}}{\text{Pressão sistólica}}\right]$. Apesar de esta relação ser expectável a nível teórico, dado que o fluxo é proporcional à pressão, o efeito da pulsatividade arterial proximal no espectro arterial intra-renal *doppler* não tinha sido documentado até então.

Verificou-se que o IR apenas aumenta ligeiramente quando a RVR é aumentada cinco vezes por via farmacológica Tublin *et al.* (1999). Deste modo, apesar do modelo *ex vivo* em questão ter comprovado a existência de uma relação linear entre o IR e a RVR, a vasoconstrição intensa resultou num aumento apenas marginal do IR. Outro exemplo disso surge na avaliação de pacientes com PKD humanos, em que apesar de ter sido detectada uma enorme variação na RVR nos dois rins, o IR foi similar entre ambos (Torres *et al.*, 2007). Nestes casos podem estar a actuar mecanismos de auto-regulação do fluxo sanguíneo e de compensação fisiológica anteriormente referidos.

O modelo experimental utilizado por Tublin *et al.* (1999) permitiu verificar a influência da RVR e da pressão de pulso nos valores de IR intra-renal, bem como o controlo de vários factores em simultâneo. Contudo, não reflecte todos os aspectos da circulação sanguínea renal, pelo facto de ser um modelo *ex vivo*, excluindo-se a influência de factores neurohormonais, assim como alterações venosas ou ureterais. Por isso é limitada a confiança para uma extrapolação *in vivo*.

A complacência vascular, ou seja, a mudança de volume de um vaso em função da pressão nele exercida (Bude & Rubin, 1999), é um parâmetro físico definido pela rigidez e elasticidade da parede vascular. É o maior factor modelador da distensão num determinado segmento de uma artéria ou arteríola a uma dada pressão. Não sendo possível a sua medição directa *in vivo*, a complacência tem sido investigada em diferentes modelos *in vitro* e *ex vivo* por diferentes autores.

Em 1998, Saunders e os seus colaboradores promoveram a embolização da circulação utero-placentar em ovelhas, seguida da administração posterior de angiotensina II maternal, provocando alterações na pulsatividade e resistência das ondas arteriais medidas por *doppler*. Segundo os autores, estas foram causadas por alterações de pressão, impedância e resistência exercidas. A embolização aumentou a resistência vascular e o IR na artéria uterina, diminuindo o fluxo. A vasoconstrição induzida, diminuiu o IR e aumentou a resistência vascular, pois o componente de fluxo de pulso (Pressão de pulso/ Impedância) diminuiu. Deste modo, estes autores introduziram um novo conceito, ao afirmar que a impedância (ou seja, uma combinação entre resistência e complacência) e não apenas a resistência, podem alterar o espectro de *doppler* arterial e o IR, chegando a sugerir que Índice de Resistência se deveria denominar “Índice de Impedância”.

Bude e Rubin (1999) por meio de um modelo pulsátil *in vitro*, avaliaram o efeito produzido no índice de resistência pela RVR e pela complacência vascular. Os autores concluíram à semelhança de Saunders *et al.* (1998), que o valor do IR é influenciado por uma interacção de ambas. Segundo Bude e Rubin (1999), na ausência de complacência vascular, o IR torna-se independente da resistência vascular, contudo caso a complacência esteja presente, este índice torna-se dependente da resistência vascular, e aumenta com o aumento da mesma (obtida através de vários graus de oclusão ao fluxo distal). Ou seja quanto maior a complacência, mais este índice seria afectado pela resistência.

À medida que o fluxo progride, a pulsatilidade *in vivo* diminui, desde as artérias centrais até aos capilares não pulsáteis (Bude & Rubin, 1999). O IR diminui com o aumento da área total da rede arterial distal, sendo este efeito independente da complacência e da resistência, uma vez que o IR se torna menos dependente da resistência à medida que a complacência diminui, sendo completamente independente da resistência, quando a complacência é zero (Bude & Rubin, 1999).

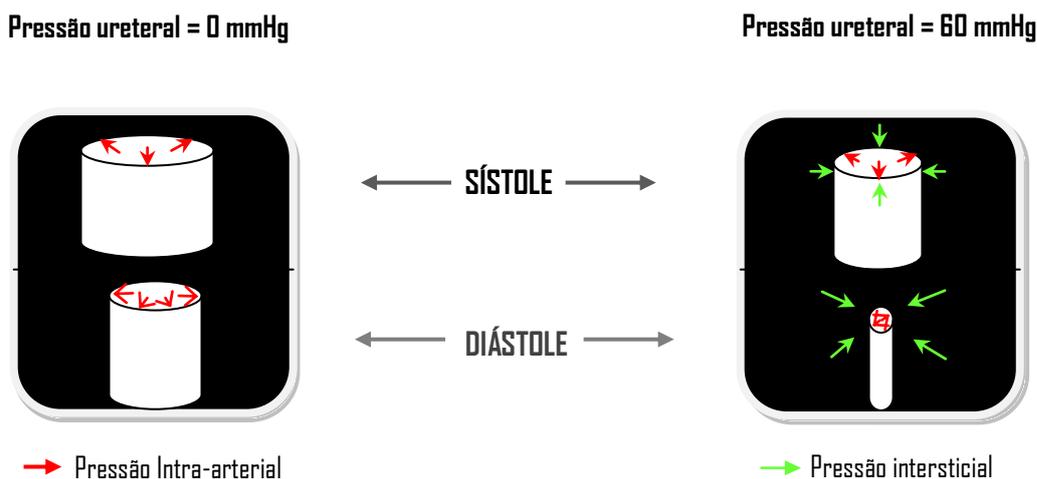
Tendo em conta que a distensibilidade das arteríolas é dependente da rigidez da parede, da pressão transmural e da complacência do interstício circundante. Murphy e Tublin tentaram comprovar a hipótese de que, a elevação do IR intra-renal observado em várias patologias renais crónicas se deveria principalmente a:

- Efeitos na complacência arterial renal por alterações estruturais intrínsecas das paredes vasculares;
- Efeitos na complacência intersticial devido à presença de edema circundante ou fibrose.

Murphy e Tublin (2000) efectuaram um estudo com um modelo de rim de coelho *ex vivo* sujeito a perfusão pulsátil e pressurização da pélvis renal através do ureter, com o objectivo de avaliar a influência do aumento da pressão ureteral na distensão da artéria renal e no IR intra-renal medido por *doppler*. Através deste modelo, foi possível avaliar indirectamente a distensibilidade global do leito vascular, analisando as alterações decorrentes na condutância (condutância = $1/R = F/P$) vascular induzidas por diferentes pressões arteriais introduzidas no sistema.

Quando o modelo experimental foi submetido a uma elevada pressão ureteral, ocorreu um aumento da pressão intersticial que se reflectiu numa diminuição no diâmetro arteriolar (área de secção), tanto na sístole como na diástole, sendo contudo mais marcada na diástole (Figura 8) (Murphy & Tublin, 2000).

Figura 8. Figura esquemática representando o efeito do aumento da pressão ureteral no diâmetro arteriolar (adaptado de Murphy & Tublin, 2000).



A distensão de uma artéria é modulada pela rigidez inerente à sua parede (complacência) e por alterações na pressão transmural (Pressão transmural = Pressão luminal – Pressão intersticial). Assim, um aumento muito acentuado na pressão intersticial, promove uma redução significativa na pressão transmural e conseqüentemente a artéria surge quase ocluída (redução significativa do diâmetro arteriolar) durante a diástole. Apesar disso,

observa-se uma distensão significativa durante a sístole (Figura 7), que justifica a existência de uma condutância aumentada (por aumento do fluxo) com as elevadas pressões ureterais exercidas.

Sendo o IR dependente do rácio entre velocidade sistólica e diastólica, os seus valores vão aumentar paralelamente ao aumento da pressão ureteral (uma vez que a diferença entre a velocidade sistólica e diastólica surge aumentada).

Murphy e Tublin (2000) concluíram assim que um aumento na pressão ureteral renal resulta num aumento da RVR, numa diminuição da distensibilidade vascular, num aumento do índice de condutância (condutância sistólica – condutância diastólica / condutância sistólica) e num aumento no índice de resistência. Este estudo demonstrou também que a uma pressão ureteral elevada provavelmente actua por meio do aumento pressão intersticial, promovendo uma diminuição da condutância no leito vascular, com um efeito produzido mais marcado na diástole. Tal conduz a uma alteração do padrão cíclico do fluxo, com conseqüente aumento do IR. Murphy e Tublin referem que este estudo evidencia a importância de determinados fenómenos patológicos, como fibrose intersticial da artéria renal e o aumento da rigidez das paredes vasculares, os quais podem alterar substancialmente o IR.

À luz dos conhecimentos actuais, o mecanismo fisiopatológico inerente ao IR intra-renal está longe de ser compreendido, sabe-se contudo que resulta de uma interacção complexa entre a complacência arterial, a pulsatilidade arterial e a resistência vascular periférica.

✓ Idade

Em humanos, comprovou-se que o IR é dependente da idade do paciente, estando aumentado neonatos (Gálvez *et al.*, 2007). Tal facto pode dever-se à existência de um fluxo cortical diminuído nas primeiras semanas de vida, provalvemente devido à presença de um número considerável de glomérulos imaturos (Gálvez *et al.*, 2007). Um estudo efectuado em grupos de crianças de várias idades, conclui que os níveis plasmáticos de renina e aldosterona estavam significativamente aumentados em neonatos, comprovando-se uma relação linear entre o IR e a actividade de renina e de angiotensina (Sigirci *et al.*, 2006). Um estudo semelhante foi realizado em cães de várias idades. No mesmo, observaram-se valores de IR, IP e actividade de renina plasmática mais elevados em animais com menos de 4 meses de idade ($IR=0,75\pm 0,05$) do que em animais mais velhos ($IR=0,65\pm 0,05$) (Chang *et al.*, 2010). Porém, os autores demonstraram a existência de uma correlação linear positiva fraca entre o IR e a actividade de renina plasmática no grupo de animais jovens. Os autores deste estudo referem ainda a existência de um fluxo renal e de uma TFG relativamente mais baixas em neonatos, devido à natureza renal ainda pouco desenvolvida. Para se manter uma determinada TFG, na presença de uma pressão arterial média baixa,

ocorre a secreção de renina, com conseqüente diminuição do diâmetro arterial (Chang *et al.*, 2010). A TFG e o fluxo sanguíneo aumentam com a idade até os seus valores estabilizarem, sugerindo que a actividade da renina plasmática é mais alta no nascimento, diminuindo com a idade até haver igualmente uma estabilização dos seus valores (Chang *et al.*, 2010). Este aumento de renina pode então justificar o facto de o IR ser mais elevado em animais jovens. O IR surge igualmente aumentado em indivíduos idosos saudáveis, podendo tal facto dever-se a fenómenos decorrentes da idade que alterem a complacência vascular, principalmente ao nível dos vasos de menor calibre (Tublin *et al.*, 2003). Contudo, este dado apenas foi descrito em humanos (Gálvez *et al.*, 2007), não se tendo encontrado correlação entre o IR e a idade num estudo efectuado com canídeos adultos de várias idades (Novellas *et al.*, 2008b). A influência da idade no IR renal não foi até à data devidamente avaliado em felinos.

✓ Volémia e presença de anemia

Trabalhos experimentais realizados na década de 70, comprovaram haver relação entre um estado anémico em cães e os respectivos parâmetros hemodinâmicos renais (Koma, Kirberger & Scholtz, 2006). Tanto no caso de anemia aguda grave como de anemia crónica, observou-se um aumento do fluxo sanguíneo renal e uma concomitante diminuição da resistência vascular. Contudo, estes estudos apresentavam como limitação, o facto de medirem a resistência vascular por métodos indirectos e muito diferentes, tornando difícil a comparação entre os mesmos (Koma *et al.*, 2006).

Em 1988, Pozniak, Kelcz, Stratta e Oberley ao avaliarem os efeitos hemodinâmicos renais decorrentes de hipotensão induzida experimentalmente em cães (por anemia hipovolémica), observaram um aumento do índice de resistência intra-renal medido por U.S. *doppler* (Koma *et al.*, 2006).

Koma e seus colaboradores (2005) compararam os parâmetros velocimétricos por U.S. *doppler* dos vasos esplâncnicos abdominais, entre um grupo de cães com anemia e babesiose não complicada e um grupo de cães saudáveis, com anemia normovolémica induzida (moderada ou grave). Verificaram-se alterações semelhantes nos dois grupos, caracterizada por uma elevação das velocidades (sistólica e diastólica) e por redução no IR em todos os vasos avaliados (artéria aorta abdominal, artéria mesentérica cranial, artéria celíaca, artéria esplénica hilar e veia porta principal) excepto a nível das artérias renais (avaliadas através da artéria renal e interlobular esquerda). Nestas últimas, verificou-se um aumento do IR e uma redução da EDV. Estas alterações foram atribuídas à anemia existente, a qual estava presente nos animais de ambos os grupos. Este efeito contrário à vasodilatação arteriolar esplâncnica, surge como resposta homeostásica mediada pelo SNS, SRAA e outros agentes vasoconstritores aumentando a resistência vascular em órgãos como o músculo, cérebro e rim (Novellas *et al.*, 2008b).

Koma, Kirberg e Scholtz (2006), no seguimento do estudo preliminar, tentaram compreender os efeitos hemodinâmicos resultantes da indução de vários graus de anemia normovolémica (ligeira, moderada e grave) induzida em 11 cães da raça Beagle. Observou-se um aumento significativo do IR apenas ao nível da artéria renal nos pacientes com anemia grave, sugerindo um possível aumento da resistência ao fluxo nesse vaso. Este aumento foi associado a uma diminuição da EDV, provavelmente devido à mesma razão. Tal como no estudo anterior, a resposta hemodinâmica observada na artéria renal à anemia normovolémica grave, divergiu da resposta observada nos restantes vasos esplâncnicos observados. Um estudo recente corrobora com estes resultados, ao comprovar a existência de uma correlação negativa entre o IR e o hematócrito em 50 canídeos com doença renal. Pelo contrário, não se observou nenhuma correlação entre o IR e o hematócrito em 20 felinos testados com doença renal, podendo tal facto reflectir diferenças entre as espécies (Novellas *et al.*, 2010).

A diferença entre os fenómenos hemodinâmicos observados a nível renal e nos restantes órgãos abdominais pode ser atribuível às funções distintas desempenhadas pelos mesmos face à anemia existente (Koma *et al.*, 2006). Como foi anteriormente descrito, o rim possui mecanismos de auto-regulação e manutenção do fluxo sanguíneo dentro de um intervalo de valores de pressão arterial sistémica, permitindo que o fluxo sanguíneo mantenha a TFG constante. Assim, na presença de anemia, os mecanismos de auto-regulação renal podem ter promovido o aumento do IR e a contracção da artéria renal, permitindo a manutenção da perfusão renal. Facto que justifica o valor inalterado de IR ao nível da artéria interlobular em qualquer dos tipos de anemia induzida (Koma *et al.*, 2006).

✓ Condição Corporal (CC)

Num estudo efectuado em 50 gatos coreanos de pêlo curto saudáveis observou-se que as dimensões renais e o IR estavam estatisticamente correlacionados com o peso corporal (Park *et al.*, 2008).

✓ Outros factores

Diferentes agentes sedativos e anestésicos podem ter acções diferentes no IR intra-renal em cães e gatos. O IR obtido ao nível das artérias arqueadas foi significativamente inferior em cadelas saudáveis sujeitas a um protocolo sedativo composto por maleato de acepromazina, diazepam e ketamina e atropina, comparativamente aos valores descritos em cães saudáveis não sedados (Rivers *et al.*, 1997). Pelo contrário observou-se uma elevação deste índice em gatos sujeitos a anestesia volátil com isoflurano (Mitchell *et al.*, 1998).

Para além disso, animais desidratados, excessivamente bradicárdicos, em hipotensão marcada e com patologias como a nefropatia diabética podem ter o IR alterado, devendo estes factores ser tomados em consideração (Gálvez *et al.*, 2007).

Qualquer efeito compressivo renal pode promover um aumento do IR. A compressão pode ser externa, devido a massa subjacente ou a acumulação de fluidos quer a nível subcapsular, quer a nível peri-renal (Gálvez *et al.*, 2007; Rivers *et al.*, 1996a). Da mesma forma, uma pressão excessiva no transdutor pode ser exercida pelo técnico imagiologista levando a um aumento artificial do IR (Gálvez *et al.*, 2007).

PARTE III – VALORIZAÇÃO DO IR RENAL EM FELINOS COM DOENÇA RENAL

1. OBJECTIVOS

Os objectivos da presente dissertação consistem em:

- ✓ Caracterizar clínica e analiticamente a população doente em estudo;
- ✓ Comparar o IR intra-renal (média±desvio padrão) do grupo-controlo com os valores de IR citados na bibliografia consultada;
- ✓ Comparar os valores do IR intra-renal em felinos saudáveis e felinos portadores de Doença Renal;
- ✓ Investigar a existência de uma possível correlação entre o IR intra-renal, os parâmetros bioquímicos tradicionalmente avaliados (C e U) e o RPCU;
- ✓ Estimar a utilidade do IR como factor de gravidade e progressão de doença renal em felídeos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 População em estudo

A população em estudo foi composta por 11 felinos pertencentes à raça Persa.

Todos os procedimentos foram efectuados com consentimento dos respectivos proprietários e aprovados pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina Veterinária.

Foram admitidos em ambos os grupos, indivíduos de diferentes proveniências e sem grau de parentesco conhecido.

O grupo-controlo foi constituído por 5 felinos de raça Persa. Recorreu-se a este grupo-controlo para colmatar a inexistência de valores de referência de IR intra-renal em gatos Persa. Foi constituído por animais considerados clinicamente saudáveis com base no exame de estado geral e exames complementares de diagnóstico, descritos adiante.

O grupo de animais com DRC foi composto por 6 felinos de raça Persa, 2 dos quais se apresentaram à consulta no Hospital Escolar da FMV. Os restantes 4 animais foram avaliados no Hospital Veterinário SOS Vet. O diagnóstico de doença renal foi efectuado mediante uma combinação entre achados clínicos, parâmetros laboratoriais e avaliação imagiológica.

2.1.1 Critérios de exclusão:

Os felinos com assimetria renal bilateral exuberante foram excluídos do estudo, uma vez que apenas se procedeu à avaliação da média de IR intra-renal ao nível do rim esquerdo. Foram igualmente excluídos animais medicados com glucocorticóides, Eritropoietina Recombinante Humana, AINEs, IECAs, bem como animais com diagnóstico de diabetes mellitus, hipertiroidismo, cirrose hepática e cardiomiopatia hipertrófica ou qualquer afecção com possível interferência nos valores médios do IR. Animais com suspeição clínica ou diagnóstico de doença infecciosa foram igualmente excluídos.

2.2 MÉTODOS

2.2.1 Exame físico e Anamnese

Em todos os animais (11) incluídos no estudo foi efectuada a respectiva anamnese e exame físico. Efectuou-se uma análise comparativa entre os 2 grupos de animais em estudo atendendo à sua idade, género e condição corporal média. Em relação ao género, foram classificados em machos inteiros (MI) ou castrados (MC) e fêmeas inteiras (FI) ou castradas (FC). A condição corporal (CC) foi avaliada por um sistema de classificação subjectivo de 1 a 5, sendo que 1 corresponde a emaciação, 2 a magreza, 3 à CC normal, 4 a excesso de peso e 5 a animais obesos.

O estado de hidratação foi estimado através do tempo de reposição da prega de pele, tempo de repleção capilar e hidratação das mucosas.

A cor das mucosas foi igualmente avaliada e classificada subjectivamente quanto à coloração.

2.2.2 Avaliação Laboratorial

Em todos os animais incluídos no presente estudo foram efectuadas as seguintes análises laboratoriais num intervalo máximo de 24 horas em relação à medição do IR intra-renal:

- ✓ Análise de urina tipo II: através de tiras reagentes (*Roche® Combur-test*), com exame de sedimento e citologia urinária;

- ✓ Avaliação da densidade urinária através do refractómetro;
- ✓ Medição da Creatinina e ureia plasmática (*Keylab® Automatic Analyzer*);
- ✓ Avaliação do *ratio* Proteína-Creatinina urinária efectuado em laboratório externo (*Segalab*) pelo método de espectrofotometria, com uma amostra mínima de 5 ml de urina.

Em todos os animais foi colhida urina por cistocentese ecoguiada mediante os cuidados de assépsia inerentes à técnica, evitando-se assim possíveis contaminações da amostra provenientes do tracto genito-urinário inferior. Além disso, a cistocentese é considerada um método de execução simples na espécie em questão (comparativamente à cateterização), e permite a colheita de urina com maior volume, necessária para uma avaliação quantitativa fidedigna da proteinúria (RPCU).

No grupo de animais doentes procedeu-se à avaliação hematológica, avaliação das proteínas totais, albumina, bem de como outros parâmetros de perfil geral considerados relevantes em cada caso. A avaliação de fósforo inorgânico, potássio e sódio, bem como a gasometria venosa foram igualmente requeridos apenas em certos casos.

Efectuou-se o estadiamento de doença renal foi através do sistema da *International Renal Interest Society* (IRIS).

2.2.3 Medição da Pressão Arterial Sistólica (PAS)

A PAS foi avaliada nos animais com DR pelo método de *doppler* indirecto (*Memo Diagnostic®, modelo MD15/MD9 PRO, S+B medVet®*) após um período de adaptação mínimo de 10 minutos às condições ambientais. Esta avaliação precedeu as restantes intervenções diagnósticas. A sua determinação foi efectuada através de 7 leituras consecutivas, descartando-se a primeira leitura. Calculou-se a média aritmética com mínimo de 5 leituras e registou-se simultaneamente a frequência cardíaca (FC). O limite máximo de PAS considerado normal neste trabalho foi de 150mmHg.

Por razões de ordem técnica este parâmetro não foi avaliado no grupo-controlo.

2.2.4 Ultrassonografia Abdominal

Os animais foram submetidos a uma tricotomia abdominal, tendo sido posteriormente aplicado um gel (*lectro® US Lumed*) para ecografia no local a examinar.

A avaliação ultrassonográfica abdominal foi executada por dois técnicos experientes através de o equipamento ultra-sónico *ALOKA® SSD 4000* ou *SOATE® MyLab 30 CV*. Foram utilizados transdutores multifrequências lineares (7-10-12MHz). A frequência utilizada em cada animal dependeu da condição corporal e profundidade dos órgãos em estudo.

2.2.4.1 Ultrassonografia em Modo B

Em todos os animais foi efectuada uma ecografia abdominal em modo-B, que avaliou os respectivos órgãos esplâncnicos, com especial foco no trato urinário. Averiguou-se a existência de assimetria renal bilateral exuberante e de possíveis alterações de tamanho, forma, contornos, ecogenicidade cortical e da transição corticomedular renal.

2.2.4.2 Ultrassonografia *Doppler* Renal

A ultrassonografia por *Duplex doppler* foi efectuada em todos os animais não sujeitos a sedação, posicionados em decúbito lateral direito. Com o transdutor na parede abdominal esquerda localizou-se o rim esquerdo por ultrassonografia em modo B. Seguidamente accionou-se o *doppler* colorido, de modo a visualizar e avaliar a arquitectura vascular renal. Por último, accionou-se o modo *doppler* pulsado avaliando cada artéria com um volume de amostra entre 1 e 2mm, recorrendo à menor escala de velocidades de fluxo possível sem produzir fenómeno de *aliasing*. Deste modo, procurou obter-se um traçado espectral correspondente a pelo menos 3 vasos de localizações distintas com 3 ondas *doppler*. O exame foi efectuada a nível das artérias arqueadas e/ou interlobares. Na presença de um traçado livre de artefactos, cada imagem foi congelada.

O IR correspondente a cada onda *doppler* foi calculado de forma automática pelo *software* do aparelho ultrassónico correspondente, após a delimitação manual do PSV e do EDV, de acordo com a seguinte fórmula:

$$IR = \frac{(PSV - EDV)}{PSV}$$

A medição do IR intra-renal foi efectuada apenas ao nível do rim esquerdo em pacientes sem marcada assimetria renal ou sinais evidentes de uropatia obstrutiva. Tendo em conta que os estudos mais recentes não encontraram diferença estatisticamente significativa entre a medição do IR renal (Carvalho *et al.*, 2009) e intra-renal em ambos os rins, quer em felídeos saudáveis (Park *et al.*, 2008; Novellas *et al.*, 2007; Mitchell *et al.*, 1998) quer em felídeos portadores de DRC e/ou FPKD (Novellas *et al.*, 2010). De modo semelhante, estudos efectuados em seres humanos portadores de PKD sem diferença morfológica renal bilateral exuberante não observaram diferença estatisticamente significativa entre o IR intra-renal de ambos os rins avaliado por ultrassonografia (Kongo *et al.*, 2001) ou RM (King *et al.*, 2003).

2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Após a recolha dos dados, os gatos com DRC foram numerados de gato D1 a gato D6, enquanto os gatos saudáveis foram classificados de S1 a S5. Para a caracterização da população foi realizado um estudo estatístico descritivo através do programa *Microsoft EXCEL 2007*. Para avaliar a diferença entre os valores das medianas de IR obtidos no grupo de animais saudáveis e no grupo de animais com DRC utilizou-se o teste estatístico não-paramétrico *Mann-Whitney U* com um nível de significância de 5% ($P < 0,05$) através do programa *Package for the Social Sciences 19* (SPSS19).

3. RESULTADOS

3.1 Grupo-Controlo

O Grupo-Controlo foi constituído por 5 indivíduos, 3 fêmeas e 2 machos com idades compreendidas entre os 7 meses e os 7 anos de idade. No *score* de condição corporal, quatro animais foram classificados de 3/5 e o restante de 4/5. Na Tabela 8 estão representados os principais dados biométricos e o género dos animais em estudo.

Tabela 8. Caracterização do Grupo-Controlo

Animal	C.C.	Peso (Kg)	Idade (anos)	Sexo
S1	3	2	0,6	MI
S2	4	6	4	MC
S3	3	4,5	7	FI
S4	3	4,7	6	FI
S5	3	4,3	4	FC
Media±DP	3,2±0,45	4,3±1,5	4,3±2,5	-

Todos os elementos foram considerados clinicamente saudáveis mediante um exame físico detalhado, ecografia abdominal e análises laboratoriais. Na análise de urina tipo II efectuada a todos os indivíduos, não se encontraram alterações clinicamente relevantes e o sedimento urinário classificado como normal.

Na tabela 9 são apresentados os resultados referentes às principais análises laboratoriais efectuadas e à medição do IR intra-renal.

Tabela 9. Análises laboratoriais efectuadas aos animais do Grupo-Controlo

Animal	IR ($\leq 0,7$)	Creatinina [0,8-2,4mg/dl]	Ureia [20-75mg/dl]	RPCU [<0,33]	Densidade Urínária	pH Urínário
S1	0,64	0,65	61,0	0,2	1,036	6,5
S2	0,50	1,18	59,2	0,1	1,030	6,5
S3	0,59	0,50	59,6	0,2	1,035	6,5
S4	0,63	0,52	58,8	0,2	1,036	6,5
S5	0,57	1,08	41,0	0,1	1,036	6,5
Media±DP	0,59±0,06	0,79±0,32	55,9±8,4	0,16±0,05	1,035±0,002	6,5

Obteve-se um IR abaixo do limiar máximo (0,7) estabelecido para a espécie felina em todos os animais incluídos no grupo. Não se observando nenhuma alteração digna de registo nos restantes parâmetros de função renal avaliados.

3.2 Grupo de Felinos com Doença Renal Crónica

A população deste grupo foi composta por 6 indivíduos, 2 fêmeas e 4 machos com idades compreendidas entre os 4 e os 14 anos de idade. Na tabela 10 estão representados os principais dados biométricos e classificação do género de cada paciente.

Tabela 10. Caracterização do Grupo de animais com DRC

Animal	C.C.	Peso (Kg)	Idade (anos)	Sexo
D1	3	4,3	4	MC
D2	2	3,4	13	FI
D3	1	2	8	MC
D4	2	2	11	FI
D5	2	3,4	11	MI
D6	1	2,4	14	MI
Media±DP	1,83±0,75	2,92±0,93	10,17±2,93	-

C.C. = Condição corporal

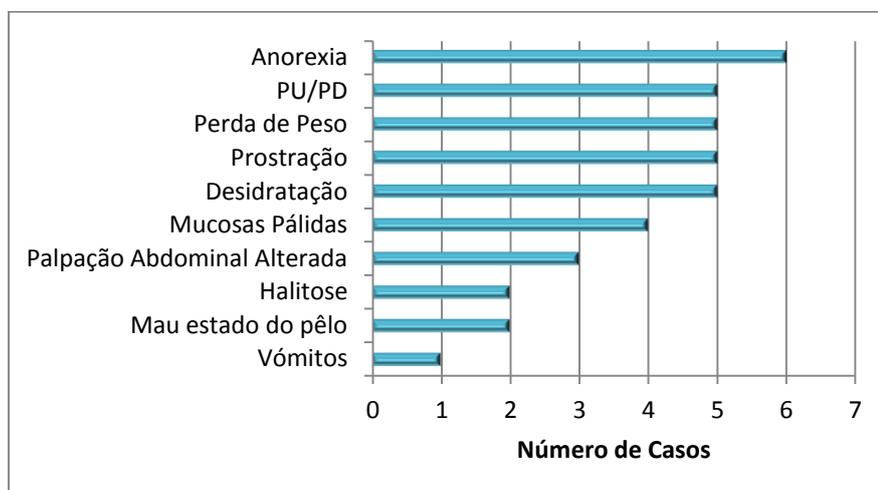
3.2.1. Anamnese e Exame Físico

Os estímulos iatrotópicos observados foram por ordem decrescente: a diminuição/ausência de apetite (6/6), a existência de PU/PD (5/6), letargia (5/6), perda de peso (3/6) e de vômito (1/6).

Através da história pregressa, exame físico detalhado e monitorização de 4 animais em regime de internamento (D3, D4, D5 e D6), observou-se que os sinais clínicos mais frequentes no grupo de animais portadores de Doença Renal foram: Diminuição/ausência de apetite (6/6), PU/PD (5/6), presença de desidratação (5/6), perda de peso (5/6), prostração (5/6) e mucosas pálidas (4/6). Por palpação, detectaram-se dimensões renais alteradas em

3 dos 6 pacientes avaliados (Gráfico 5). Em dois deles detectou-se renomegalia bilateral à palpação abdominal (D2 e D3).

Gráfico 5. Distribuição dos principais sinais clínicos e dados da história progressa.



No score de condição corporal, dois animais obtiveram a classificação de 1/5, três animais de 2/5 e um animal de 3/5.

Todos os animais se apresentaram normotérmicos.

Com exceção do gato D1, considerado hidratado, os restantes 5 apresentaram algum grau de desidratação, avaliada em 4% em três animais (D2, D4 e D5) e entre 6 e 8% nos dois animais (D3 e D6).

A PAS e a FC foram avaliadas simultaneamente nos 6 pacientes em estudo estando os resultados obtidos representados na tabela 11. A PAS média obtida foi de 144±15 mmHg.

Note-se o valor elevado no gato D1 (168 mmHg).

Tabela 11. Medição da PAS e da FC avaliada no grupo de pacientes com DRC.

Animal	PAS (mmHg)	FC (b.p.m.)
D1	168	205
D2	150	198
D3	125	158
D4	133	205
D5	151	190
D6	139	170
Media±DP	144±15	187±20

PAS=Pressão arterial sistólica; FC = Frequência cardíaca

3.2.2 Resultados das Principais Análises Laboratoriais Requeridas

Ao contrário das restantes análises efectuadas para avaliação da função renal, a avaliação hematológica e a medição das proteínas totais séricas (Tabela 12) foram efectuadas numa fase inicial em que os animais se apresentaram à consulta, alguns deles com elevado grau de desidratação.

O hematócrito (Ht) foi avaliado em 4 de 5 animais, sendo que dois deles apresentavam anemia e os restantes 3, hematócrito normal. As proteínas totais (PT) estavam aumentadas num dos animais classificados como anémicos, bem como em dois animais sem diminuição do hematócrito.

Tabela 12. Resultados do hematócrito e proteínas totais séricas no grupo de animais com DRC.

Animal	Ht [24-45%]	PT [5,7-8,9 g/dL]
D1	35,4	6,8
D2	-	-
D3	16,7	9,9
D4	39,0	9,4
D5	31,0	-
D6	55,4	9,1
Media±P	35,5±0,1	8,8±1,4

Ht=Hematócrito; PT=Proteínas totais

Os dados laboratoriais apresentados na tabela 13 correspondem a amostras recolhidas num intervalo de tempo máximo de 24 horas face à medição do IR intra-renal. Nos gatos D3, D4, D5 e D6, as amostras foram recolhidas após 24 a 48 horas da sua entrada em internamento hospitalar, período em que estiveram sujeitos a fluidoterapia endovenosa.

Todos os animais avaliados foram classificados com normoglicémicos e sem sinais de glicosúria avaliada pela tira de urina. No exame macroscópico de urina tipo II, as amostras foram classificadas de “amarelo” no Gato D1 a “amarelo claro” nos restantes animais, sem qualquer turvação. No método colorimétrico da tira foram encontrados sinais de hematúria (Gato D1, Gato D3, Gato D4, Gato D6) e leucocitúria (Gato D1 e Gato D6) ligeiros. Porém estes achados foram considerados não relevantes pelo exame microscópico, uma vez que as contagens celulares estavam dentro dos padrões estabelecidos (3 leucócitos/campo e 5 eritrócitos/campo). Uma excepção ocorreu no gato D5 em que a contagem de eritrócitos foi ligeiramente superior, dado atribuível ao método de colheita utilizado (cistocentese) (Wamsley & Alleman, 2007). Em nenhum animal se detectou cristalúria ou bilirrubinúria.

Observou-se um valor de creatinina plasmática aumentado em 4 dos 6 (66,67%) pacientes avaliados. Os valores de ureia plasmática (U) e valor de rácio entre proteína e creatinina

urinárias (RCPU), apresentaram-se aumentados em 5 dos 6 (83,33%) pacientes em estudo. Num dos animais com RPCU bastante aumentado (D3), não se detectou a presença de proteinúria através da tira de urina convencional.

Tabela 13. Resultados de análises efectuadas em animais com DRC.

Animal	Creatinina [0,8-2,4mg/dl]	Ureia [20-75mg/dl]	RPCU [<0,33]	Densidade urinária	Proteinúria (mg/dl)	pH
D1	1,3	50	0,9	1,032	30	7
D2	1,5	111	0,2	1,030	30	6,5
D3	6,2	290	2	1,015	0	6
D4	2,9	125	0,9	1,010	30	6
D5	5,4	249	0,8	1,010	30	6,5
D6	5,0	447	1,5	1,010	100	6,5
Media±DP	3,72±2,10	212±146	1,05±0,62	1,0178±0,001	36,6±33,3	6,42±0,48

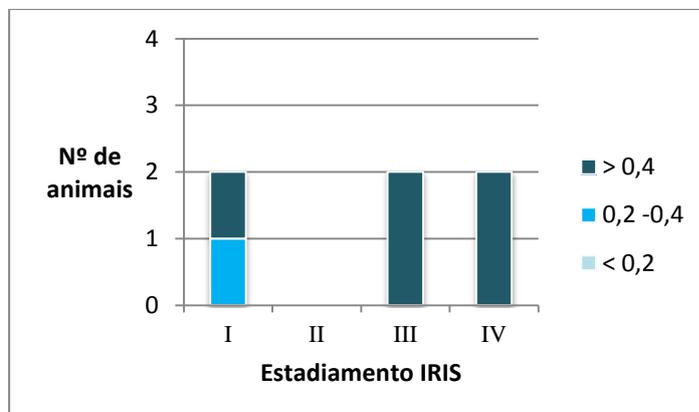
3.2.3. Estadiamento e Subestadiamento da DRC segundo a IRIS

Foi efectuado o estadiamento da doença renal atendendo aos valores de creatinina sérica observados e o subestadiamento, atendendo ao grau de proteinúria e de hipertensão existente, segundo as recomendações da IRIS.

Dos seis felinos incluídos no estudo, dois foram classificados no estadio I (D1 e D2) tendo em ambos sido efectuado o diagnóstico imagiológico de doença renal. Dos quatro felinos azotémicos avaliados em regime de internamento, dois foram classificados no estadio III (D4 e D6) e os restantes dois, no estadio IV (D3 e D5).

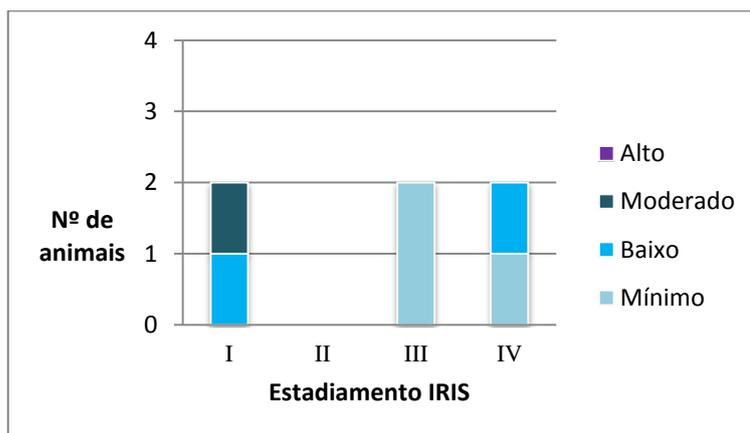
Todos os gatos foram estadiados como proteinúricos segundo a avaliação do RPCU à excepção do Gato D2, cujo resultado foi duvidoso (gráfico 6).

Gráfico 6. Estadiamento e Subestadiamento de acordo com a IRIS – Avaliação do RPCU.



Foi efectuado o subestadiamento de acordo com a PAS (Gráfico 7). Utilizando o sistema IRIS, apenas um animal no estadio I foi classificado com risco moderado de lesão nos órgãos-alvo (D1). Um animal no estadio I (D2) e outro no estadio IV (D5) foram classificados com risco baixo de lesão nos órgãos-alvo, enquanto dois animais no estadio III (D4 e D6) e um no estadio IV (D3) foram classificados com risco mínimo de lesão nos órgãos-alvo.

Gráfico 7. Estadiamento e Subestadiamento de acordo com a IRIS – Risco de lesão de órgãos-alvo em função da Pressão Arterial.



4.2.3 Avaliação Ultrassonográfica (modo B e *Duplex doppler*) e sua integração no contexto clínico e bioquímico

Efectuou-se uma avaliação ultrassonográfica abdominal em modo B (escala de cinzento) a cada paciente. Não se tendo detectando alterações extra-renais dignas de registo, procedeu-se a uma avaliação morfológica renal bilateral, descrita de forma resumida na Tabela 14.

Tabela 14. Avaliação conjunta dos Principais Achados Ultrassonográficos, média de IR intrarenal e de Parâmetros de Função Renal obtidos.

Animal	Achados US (escala de cinzento)	IR ($\leq 0,7$)	Creatinina (mg/dL)	Ureia (mg/dL)	RPCU	Densidade Urinária
D1	FPKD Normal TCM	0,63	1,3	50	0,9	1,032
D2	FPKD Arquitectura renal muito alterada por quistos de dimensões exuberantes	0,76	1,5	111	0,2	1,030
D3	FPKD Ausência de TCM Hiperecogenicidade cortical	0,78	6,2	290	2	1,015
D4	Diminuição da TCM Hiperecogenicidade renal	0,72	2,9	125	0,9	1,010
D5	Diminuição da TCM Formações hiperecogénicas compatíveis com nefrolitíase medular	0,81	5,4	105	0,8	1,010
D6	Ausência da TCM Hiperecogenicidade cortical	0,81	5,0	447	1,5	1,010
Média±P	-	0,75±0,07	3,72±2,10	188±151	1,05±0,62	1,018±0,001

TCM = Transição corticomedular; FPKD = *Feline polycystic kidney disease*

Observou-se um IR acima do limiar estabelecido para a espécie em 5 dos 6 pacientes (83,33%) incluídos no estudo. Observou-se um IR aumentado em todos os animais (100%) com elevação dos níveis de creatinina plasmática (n=4) e em todos os animais (100%) com elevação dos níveis de ureia plasmática (n=5). O IR estava aumentado em 4 dos 5 (80%) animais classificados como proteinúricos, avaliados pelo RPCU e em 5 de 6 (83,33%) animais com a densidade urinária diminuída (<1,035).

Os achados mais frequentemente observados nos pacientes em fase avançada (estadio III e IV) de DRC por ultrassonografia em modo B (escala do cinzento) foram: diminuição (Figura 11) de transição corticomedular (D4 e D5), em alguns casos, ausência (Figura 12) de transição corticomedular (D3 e D6) e aumento da ecogenicidade cortical renal (D3, D4 e D6). Não foram descritas medições dos eixos renais neste trabalho, devido à forma renal bastante alterada em pacientes com FPKD (Figura 9 e 10), impossibilitando a sua avaliação fidedigna.

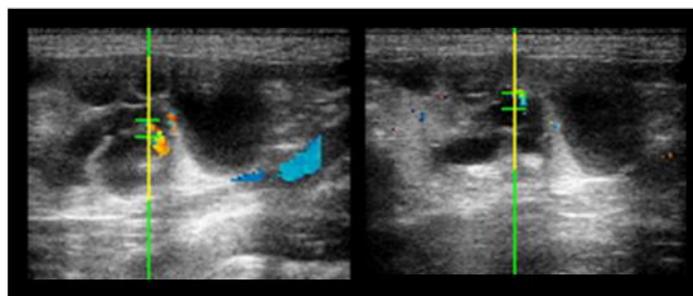
Efectuou-se o diagnóstico imagiológico de Doença do Rim Poliquístico (FPKD) em 3 felinos (D1, D2 e D3), o correspondente a 50% dos pacientes em estudo.

Ao exame ecográfico efectuado nos 3 animais com FPKD observaram-se formações quísticas de dimensões variadas, dispersas pela zona cortical e medular em ambos os rins,

atingindo o diâmetro máximo de 1,21cm (D1), 1,78cm (D3) e 2,50cm (D2). Todos os quistos observados nos três animais caracterizaram-se por paredes esféricas, lisas e reforço acústico consistente com o tamanho da lesão. Eram de conteúdo límpido anecogénico e sem material em suspensão. Observou-se uma pequena lesão hiperecogénica num dos quistos com sombra acústica compatível com litíase em 2 animais (D1 e D3).

Em nenhum dos 3 pacientes com FPKD se detectaram lesões quísticas nos restantes órgãos abdominais, tais como fígado, baço e pâncreas. Da mesma forma, em nenhum dos animais foi detectada a presença de CMH à ecocardiografia.

Figura 9. Colocação do volume da amostra (janela) em duas artérias intra-renais do rim esquerdo por mapeamento de *doppler* colorido no animal D2.



Imagens ecográficas gentilmente cedidas por H.V.SOSVet

Figura 10. Técnica de *Duplex doppler* efectuada ao nível do rim esquerdo no animal D3.

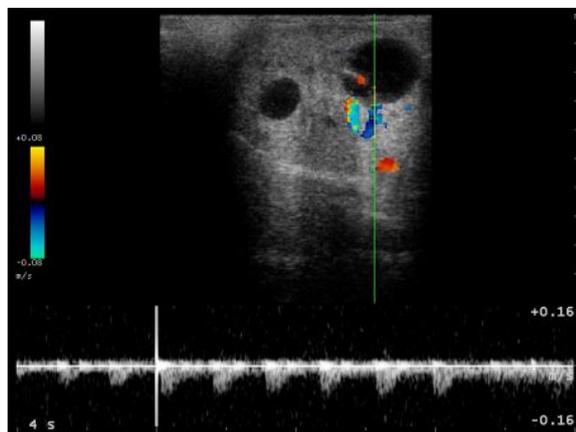


Imagem ecográfica gentilmente cedida por H.V.SOSVet

Figura 11. Pesquisa de artérias intra-renais no animal D4 com o auxílio do *doppler* colorido.

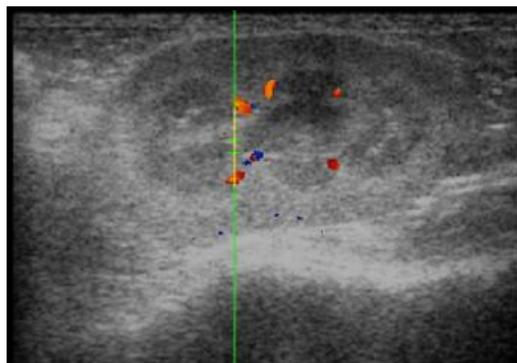


Imagem gentilmente cedida por H.V.SOSVet

Figura 12. Corte sagital do rim esquerdo do animal D6 em modo B (escala de cinzento).



Imagem gentilmente cedida por H.V.SOSVet

Na tabela 15 encontram-se representados os parâmetros hemodinâmicos e de função renal, avaliados nos 3 pacientes com PKD. Nos pacientes com FPKD, quanto maior o IR observado, menor foi a EDV e maior o grau de disfunção renal presente.

Tabela 15. Parâmetros hemodinâmicos e de função renal em pacientes com FPKD.

Animal	IR ($\leq 0,7$)	PSV (cm/s)	EDV (cm/s)	Creatinina (mg/dl)	Ureia (mg/dl)	Densidade urinária
D1	0,63	23,5	8,7	1,3	50	1,032
D2	0,76	23,6	5,7	1,5	111	1,030
D3	0,78	7,6	1,7	6,2	290	1,015

Legenda: PSV=Velocidade sistólica máxima; EDV=Velocidade diastólica mínima

3.3 Análise comparativa entre o grupo-controlo e o grupo de animais com doença renal

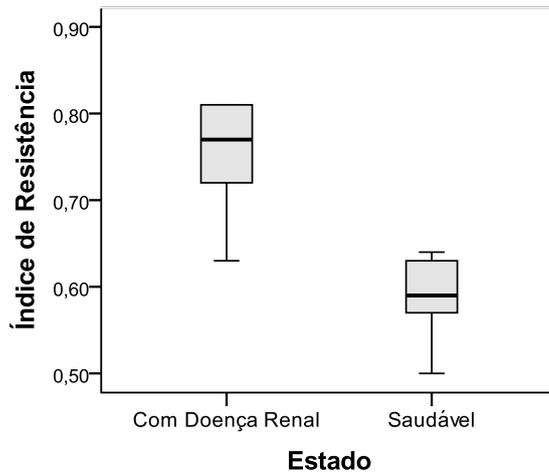
Todos os indivíduos incluídos no estudo pertenceram à raça Persa, não obstante terem sido observadas algumas diferenças entre os grupos (Tabela 16). O grupo-controlo apresentou uma idade média ($4,3 \pm 2,5$ anos) significativamente inferior à obtida no grupo de animais doentes ($10,2 \pm 3,7$ anos). Pelo contrário, o peso dos animais saudáveis foi ($4,30 \pm 1,45$ Kg) significativamente superior ao peso dos animais doentes ($2,92 \pm 0,93$ Kg).

Tabela 16. Comparação entre as características biométricas e de função renal no Grupo de animais saudáveis e com DRC ($M \pm DP$).

	Saudáveis	Doentes
Idade (anos)	$4,3 \pm 2,5$	$10,2 \pm 3,7$
Peso (kg)	$4,30 \pm 1,45$	$2,92 \pm 0,93$
IR	$0,59 \pm 0,06$	$0,75 \pm 0,07$
C (mg/dL)	$0,79 \pm 0,32$	$3,70 \pm 2,10$
U (mg/dL)	$55,9 \pm 8,4$	$188 \pm 150,5$
RPC	$0,16 \pm 0,05$	$1,05 \pm 0,62$

Como se pode constatar no Gráfico 8, as medições de IR intra-renal obtidas no Grupo de animais doentes ($0,75 \pm 0,07$) foram consideravelmente superiores às obtidas no grupo de animais saudáveis ($0,59 \pm 0,06$). Obteve-se uma diferença estatisticamente significativa $P=0,009$ (significância exacta) ($P < 0,05$) entre os valores das medianas de IR intra-renal avaliados nos dois grupos de felinos pelo teste estatístico não-paramétrico *Mann-Whitney U* do programa SPSS19.

Gráfico 8. Distribuição de valores de IR intra-renal em animais portadores de DRC e em animais saudáveis.



Nos gráficos 9, 10 e 11 estão representados os valores de IR em função da creatinina e da ureia plasmáticas e do RPCU, respectivamente. Através destes gráficos observa-se uma tendência para que os valores de IR aumentem, com a elevação dos valores de C, U e RPCU.

Gráfico 9. Valor médio do IR em função da Creatinina plasmática em cada um dos 11 animais incluídos no estudo.

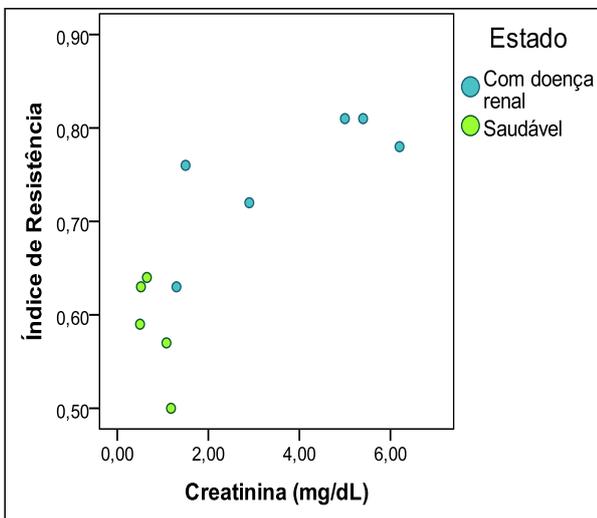


Gráfico 10. Valor médio do IR em função da Ureia plasmática em cada um dos 11 animais incluídos no estudo.

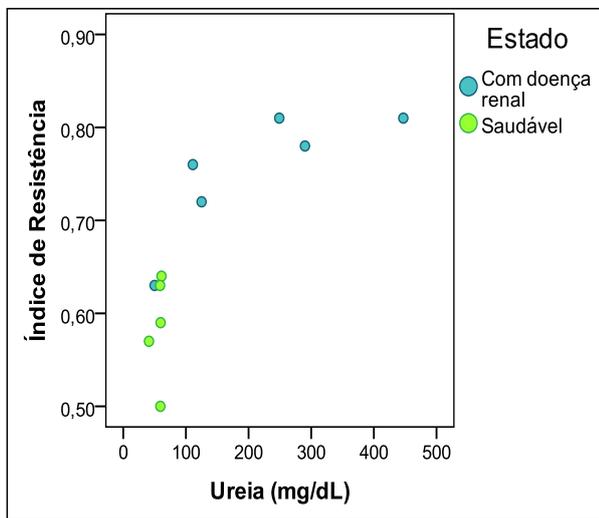
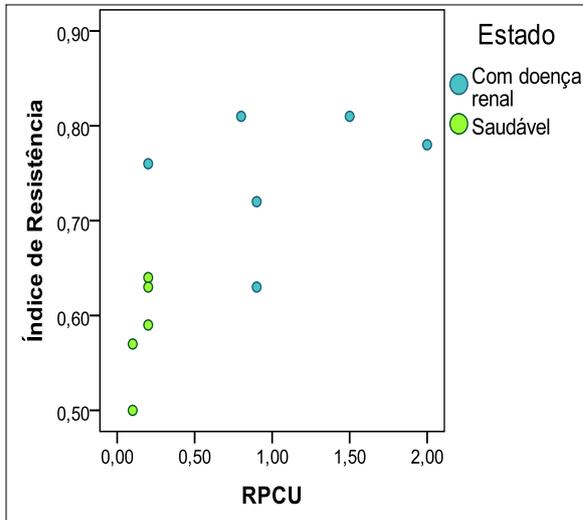


Gráfico 11. Valor médio de IR em função do RPCU em cada um dos 11 animais incluídos no estudo incluídos no estudo.



4. Discussão

Todos os animais incluídos no estudo apresentaram uma densidade urinária diminuída (<1,035). A densidade urinária observada no gato D1 (1,032) poderia ser normal, atendendo ao estado de hidratação normal e aos valores de ureia e creatinina sérica observados. Uma variação fisiológica individual ou a ingestão recente de água poderiam estar na origem do valor obtido abaixo do limiar para uma concentração óptima de urina em felídeos (>1,035). Contudo, devido ao valor aumentado de RPCU (0,9), não foi possível descartar a hipótese de se ter iniciado uma diminuição na capacidade glomerular em concentrar a urina. No gato D2, o valor de densidade urinária obtido (1,030) foi considerado inadequado tendo em conta o grau de desidratação (4%) e o aumento na concentração de ureia plasmática presentes. Nos restantes animais (D3, D4, D5, D6) a administração endovenosa de fluidos a que estavam sujeitos, poderia diminuir a densidade urinária existente. Contudo estes animais mantiveram-se azotémicos e com algum grau de desidratação, apresentando deste modo uma densidade urinária inadequada.

A proteinúria avaliada pelo método qualitativo foi detectada em urinas de baixa densidade (D4, D5 e D6), sendo posteriormente confirmada por um método quantitativo (RPCU). O caso oposto foi representado pelo Gato D3, com proteinúria acentuada (RPCU=2) não

detectada pelo método colorimétrico. Tal facto foi atribuído à baixa densidade urinária existente, contudo podia dever-se ao tipo de proteínas presentes na urina, uma vez que o método colorimétrico é apenas sensível às albuminas. A proteinúria diagnosticada pelo RPCU esteve presente em cinco animais (D1, D3, D4, D5, D6), tendo sido avaliadas as PT séricas e albumina em quatro deles. No Gato D4, D5, D6 descartou-se a hipótese de possíveis disproteinémias que pudessem estar na sua origem. Pelo contrário, no gato D1 diagnosticou-se uma ligeira hipoalbuminémia, facto que pode ter contribuído para o elevado grau de proteinúria detectado (RPCU=0,9). Pelo método de colheita eleito (cistocentese) foram também descartadas possíveis causas extra-urinárias e pós-renais de proteinúria. No Gato D2 detectou-se uma pequena quantidade de proteinúria (30 mg/dL) pelo método colorimétrico, não confirmada pelo RPCU.

Efectuou-se o diagnóstico imagiológico de Doença do Rim Poliquístico (FPKD) em 3 felinos (D1, D2 e D3), o correspondente a 50% dos pacientes em estudo. De notar que ao exame físico, se detectou renomegalia bilateral à palpação abdominal em dois dos três pacientes (D2 e D3) com posterior diagnóstico ultrassonográfico de FPKD.

O diagnóstico de FPKD foi efectuado em dois machos e uma fêmea, já tendo sido documentada uma elevada frequência da mutação genética reconhecida no FPKD em machos (Helps *et al.*, 2007). Contudo, não se pode afirmar que os restantes 3 pacientes (D4, D5 e D6) não fossem portadores da doença, uma vez que há referência de casos com evidência apenas histológica de FPKD e resultado negativo no teste genético efectuado (Helps *et al.*, 2007), assim como discrepâncias entre o diagnóstico ultrassonográfico e o resultado do teste genético (Lee *et al.*, 2010). Estes estudos sugerem a existência de outras mutações genéticas para além da mutação inicialmente reconhecida na população felina (Lee *et al.*, 2010; Helps *et al.*, 2007).

Ao exame ecográfico efectuado nos 3 animais com FPKD, observaram-se formações quísticas de dimensões variadas, bem como a suspeita de nefrolitíase em 2 animais (D1 e D3). A presença de nefrolitíase foi descrita como um achado clínico comum em seres humanos portadores de PKD (Kajander *et al.*, 2001; Miller-Hjelle *et al.*, 1997). Apesar da alta incidência de nefrolitíase detectada em gatos Persa adultos, este achado não foi associado à presença de FPKD (Bonazzi *et al.*, 2007). Num já referido estudo efectuado por Bonazzi (2007), observou-se uma elevada incidência de cálculos na pélvis renal, sinal medular renal e a presença de sedimento urinário ao nível da bexiga em gatos da raça Persa. Tendo em conta as formações hiperecogénicas compatíveis com litíase observadas em dois dos três indivíduos com diagnóstico de FPKD e num indivíduo sem diagnóstico de FPKD, seria interessante averiguar a presença de nanobacterium em felinos destas raças, especialmente em portadores de FPKD.

No Gato D1 (estadio I) observou-se a normal transição corticomedular e manutenção da estrutura vascular avaliada pela técnica de duplex *doppler* de forma qualitativa em ambos os rins e de forma quantitativa através do *doppler* pulsado pela medição da PSV e da EDV, e da média do IR intra-renal a nível do rim esquerdo. O IR obtido (0,63) esteve dentro do intervalo de valores observado no grupo-controlo estabelecido ($IR=0,59\pm 0,06$) e abaixo do limiar máximo de IR mais recentemente estabelecido para a espécie felina (0,7) (Park *et al.*, 2010; Novellas *et al.*, 2007).

O gato (D1) com FPKD foi classificado como não azotémico, contudo apresentou um grau de proteinúria médio (RPCU=0,9) e aumento da PAS (PAS=168mmHg). Estes dois achados estão provavelmente relacionados e são factores de risco reconhecidamente associados à progressão da Doença Renal (Elliott, 2007).

No Gato D2 (estadio I) observou-se uma arquitectura renal bilateral extremamente alterada (Figura 9). Observaram-se quistos de grandes dimensões, diminuição da estrutura reno-vascular bilateral detectável por *doppler* colorido e um IR intra-renal consideravelmente aumentado (0,76). A colocação de cada artéria intra-renal no volume da amostra não foi facilmente executada neste animal. Tal facto pode ter-se devido a fenómenos de compressão exercida pelos quistos de grandes dimensões. A compressão existente pode diminuir a complacência e resistência vascular renal, contribuindo de forma significativa para o aumento do IR intra-renal ($IR>0,7$). Quando o paciente se apresentou à consulta, foram detectados alguns sinais clínicos e dados da história progressa compatíveis com doença renal (desidratado a 4%, PU/PD, anorexia e prostração). Para além do aumento detectado na ureia plasmática, o IR intra-renal foi o único parâmetro quantitativo alterado de forma significativa. Atendendo ao valor de proteinúria detectado (RPCU=0,2) deveria ser reavaliado ao fim de dois meses (Elliott, 2007). Foi prescrita ração renal (Royal Canin Renal®) e realizada fluidoterapia subcutânea em intervalos regulares atendendo ao grau de desidratação presente, observando-se melhoria da sintomatologia existente ao fim de 12 dias.

No Gato D3 (estadio IV) observou-se uma hiperecogenicidade renal bilateral com ausência de transição corticomedular e uma árvore reno-vascular consideravelmente diminuída (Figura 10). O IR intra-renal obtido ($IR=0,78$) esteve bastante acima do limiar estabelecido para a espécie, sendo de salientar os valores extremamente baixos das velocidades obtidas (PSV=7,6 cm/s; EDV=1,7cm/s), especialmente a velocidade diastólica mínima (EDV). Este animal tinha uma condição corporal muito baixa (1/5), permanecendo com elevado grau de desidratação mesmo após 48 horas de fluidoterapia adequada e gravemente azotémico (C=6,2 mg/dL e U=290 mg/dL) com concentração urinária inadequada ao seu estado (1,015). Ao contrário dos pacientes anteriormente descritos, este animal já se encontrava

num estadio avançado, que culminou ao fim de 3 dias em agudização da DRC, acabando por ser eutanasiado 4 dias após ter sido avaliado para este estudo. A evolução da FPKD é geralmente acompanhada de nefrite tubulointersticial (Eaton *et al.*, 1997). Contudo, neste animal observou-se uma proteinúria acentuada (RPC=2) sugestiva de doença glomerular concomitante, presente por vezes em fase terminal de DRC (Elliott, 2007). Porém, sem o diagnóstico histopatológico, não foi possível aferir conclusões a esse nível.

Nos três restantes animais, a suspeita clínica inicial de DRC foi comprovada pelos exames complementares de diagnóstico efectuados. Porém, o exame histopatológico não foi realizado, não tendo sido esclarecida a sua etiologia.

No Gato D4 (estadio III), observou-se à ecografia renal, um ligeiro aumento da ecogenicidade cortical normal bilateral, com a transição corticomedular a estar menos nítida. Qualitativamente a vasculatura renal pareceu estar ligeiramente diminuída em ambos os rins (Figura 11). A média de IR intra-renal (IR=0,72) obtida no rim esquerdo foi ligeiramente superior ao limite estabelecido para a espécie. Este animal encontrava-se em regime de internamento quando foi avaliado para este trabalho, após 48 horas de fluidoterapia endovenosa adequada. Neste período, observou-se uma diminuição significativa da azotémia e (C=3,2 mg/dL; U=125 mg/dL) face ao momento de entrada no hospital (C=5,0 mg/dL; U=150 mg/dL). Após ter sido avaliado para este estudo, iniciou-se a terapêutica com Benazepril (1 mg/Kg SID), melhorando o seu apetite e tendo alta hospitalar ao fim de dois dias. Este animal foi avaliado em intervalos regulares permanecendo estável com dieta renal (Royal Canin Renal®), benazepril (1 mg/Kg SID), famotidina (1mg/Kg BID) em períodos de menor apetite e administrações subcutâneas regulares de fluidos. Foi eutanasiado ao fim de 92 dias.

No Gato D5 (estadio IV) observou-se uma transição corticomedular menos nítida e a presença de pequenas formações hiperecogénicas a nível medular compatíveis com deposição de nefrolitíase medular bilateral, sem sinais óbvios de patologia obstrutiva. Observou-se uma ligeira pielectasia bilateral, embora este achado tenha sido atribuído à fluidoterapia endovenosa a que o animal esteve sujeito no período de avaliação. No entanto, a existência de uma obstrução parcial não pôde ser totalmente descartada. Este animal, ao contrário dos restantes pacientes, tinha um temperamento agressivo, o que dificultou a realização da ultrassonografia e a medição do IR. Obteve-se um IR significativamente aumentado (IR=0,81). Várias razões podem ter contribuído para justificar este aumento do IR. Apesar deste animal ter sido avaliado para este trabalho após um período de 48 horas de estabilização em que se observou uma diminuição da azotémia, o estadio avançado de DRC em que se encontrava (com hipocaliémia persistente), só por si já pressupõe a existência de alterações hemodinâmicas renais consideráveis. Contudo a ocorrência de

fenómenos compressivos resultantes de nefrolitíase podem igualmente ter contribuído de forma significativa para o aumento do IR.

Ao exame ultrassonográfico, o Gato D6 apresentou uma hiperecogenicidade cortical significativa, sem ser visualizada qualquer transição corticomedular (Figura 12). Observou-se uma diminuição qualitativa significativa da vasculatura renal bilateral e obteve-se um IR intra-renal bastante aumentado ($IR=0,81$). Este animal chegou ao hospital em mau estado geral, condição corporal de 1/5, muito prostrado e com manifestações clínicas de urémia. A sua avaliação global para este trabalho foi efectuada após 24 horas de internamento e fluidoterapia adequada. Durante este período, observaram melhorias clínicas ligeiras, como um aumento ligeiro do apetite, e melhorias laboratoriais, com diminuição da acidose metabólica (pH sanguíneo passou de 6,925 para 7,078) e da hiperнатrémia (de 163 para 159 mmL/L). Tal como no Gato D3, observou-se uma proteinúria acentuada ($RPC=1,5$) característica de uma fase avançada de DRC. Apesar de se ter observado uma diminuição considerável da azotémia ($C=3,4\text{mg/dl}$ e $U=313\text{mg/dl}$) e melhoria dos sinais clínicos com progressivo aumento de apetite, o animal, tendo tido alta hospitalar ao fim de 4 dias devido a restrições monetárias, faleceu dez dias depois.

A hipertensão arterial foi descrita entre 20 e 60% dos felinos com DRC espontânea (Stepien & Elliott, 2007). Uma excepção tem sido apontada à FPKD, descrita como não resultando em hipertensão arterial, divergindo das outras formas de DRC (Scherk, 2008). Um estudo efectuado a 6 felinos com FPKD de 6 anos normotensos e sem função renal alterada revelou que os níveis de SRAA e de função renal semelhantes aos valores encontrados nos animais saudáveis testados (Miller *et al.*, 1999). Pelo contrário, neste estudo apenas um (D1) de três animais com diagnóstico de FPKD apresentou elevação da PAS ($PAS=168\text{mmHg}$) com concomitante proteinúria ($RPCU=0,9$), sem contudo apresentar um IR aumentado. Neste paciente (D1) foi prescrita a medição oral com Benazepril (1mg/Kg SID), e ao fim de 30 dias, período em que foi reavaliado, observou-se uma melhoria clínica com aumento do apetite e uma diminuição da PAS e do RPCU para valores normais.

Ao contrário da variante humana, a FPKD não tem sido associada à hipertensão arterial, embora se tenha observado um aumento do rácio renina/aldosterona em metade dos gatos portadores da doença (Scherk, 2008). Neste caso (Gato D1), se tivesse sido documentado um aumento do rácio renina/aldosterona, tal justificaria o elevado grau de eficácia terapêutica com o IECA prescrito.

Um estudo avaliando a eficácia terapêutica de benazepril em pacientes humanos proteinúricos crónicos, concluiu que este teve um efeito anti-proteinúrico e efeitos hemodinâmicas renais com comprovada diminuição do IR existente (Loriga *et al.*, 2008).

Seria interessante avaliar a resposta de terapêuticas com IECA pela medição de IR intra-renal em felinos.

Apesar de se ter efectuado o diagnóstico de doença renal no animal D1, outra hipótese possível para o aumento da PAS, seria a existência de uma hipertensão idiopática, contudo esta hipótese é altamente improvável dada a tenra idade do animal em questão. Independentemente da etiologia, o seu valor de PAS estava dentro do intervalo (60-180 mmHg) em que os mecanismos intrínsecos de auto-regulação renal actuam. Tal facto, pode ter permitido a manutenção da hemodinâmica renal dentro dos limites normais, através dos mecanismos de auto-regulação. E, por consequência sem elevação significativa da RVR e sem reflexo notável no IR intra-renal. Ou seja, pode ter ocorrido um ligeiro aumento do IR, mantendo-se contudo dentro do limiar da normalidade ($\leq 0,7$).

Seria interessante efectuar um estudo com medição periódica do IR intra-renal em pacientes com FPKD. Estudos em seres humanos concluíram que o aumento do volume quístico, do volume total renal e a diminuição do fluxo sanguíneo são factores independentes de declínio da TFG e progressão da doença (Torres *et al.*, 2007). O volume quístico e o volume total renal só podem ser avaliados fidedignamente por RM, contudo a avaliação do IR é facilmente obtida por ultrassonografia com a técnica *Duplex doppler*. Kondo (2001) comprovou que quanto maior o volume cístico, menor o fluxo sanguíneo existente e menor a velocidade diastólica observada com consequente elevação da RVR e do IR intra-renal. Como se pode observar na Tabela 15, nos nossos pacientes com FPKD, quanto maior o IR observado, menor foi a EDV e maior o grau de disfunção renal presente. De notar a diminuída PSV e EDV no Gato D3, em que o número de vasos presentes na estrutura renal muito alterada estava consideravelmente diminuído.

Contrariamente a este estudo, todos os restantes trabalhos mediante a avaliação do IR em felinos com diagnóstico de doença renal, foram efectuados em populações heterogénias, com indivíduos pertencentes a várias raças. Novellas (2010) ao avaliar felinos com várias doenças renais, observou um IR aumentado num animal com FPKD de idade avançada (9 anos) e alterações clínicas e bioquímicas compatíveis com DRC. Pelo contrário, nos restantes 5 animais com FPKD incluídos nesse estudo, o IR não se apresentou alterado. Porém, os animais em questão eram muito jovens (média de 2,6 anos) e não apresentavam qualquer manifestação clínica ou analítica, compatível com disfunção renal. De modo semelhante, no presente estudo o único animal (Gato D1) com diagnóstico de FPKD sem aumento no IR intra-renal, estava hidratado, não azotémico e a sintomatologia associada era pouco exuberante (apetite diminuído), com manutenção da transição corticomedular ao exame ultrassonográfico. Neste paciente foi essencial a avaliação do RPCU e da PAS,

permitindo uma terapêutica adequada e diminuição da progressão da FPKD independentemente da etiologia hipertensiva.

No referido estudo efectuado por Novellas (2010) obteve-se um IR intra-renal acima do limiar estabelecido para a espécie em 60% dos pacientes com DR, grupo em que foram incluídos os 5 felinos jovens portadores de FPKD sem qualquer alteração clínica ou analítica. O mesmo estudo obteve uma percentagem de 73% de animais com IR aumentado considerando apenas os 15 pacientes com manifestações clínicas e analíticas compatíveis com DRC. No presente estudo, obteve-se um IR aumentado em 83,33% dos pacientes. A percentagem obtida foi superior à do estudo efectuado por Novellas (2010). Tal facto pode ter-se devido ao estadio avançado de doença em que 66,67% da amostra (D3, D4, D5 e D6) se encontrava, a fenómenos compressivos e a alterações da microcirculação renal decorrentes da FPKD em fase avançada presente em dois (D2 e D3) dos três pacientes em que foi diagnosticada.

Dos seis animais avaliados no estudo, cinco (83,33%) apresentaram um IR médio acima do limiar máximo estabelecido para a espécie ($IR \leq 0,7$). Os três animais com IR mais elevado, acabaram por falecer mediante eutanásia (D4 e D5) ou morte natural (D6) num período máximo de 45 dias. Estes constituíram os pacientes azotémicos, proteinúricos e em estadio avançado (III ou IV) de DRC. De salientar, o facto de o gato D4, que apresentou um IR mais baixo que os restantes animais em estadios terminais de doença (D3, D5 e D6), ter sido o animal com um maior tempo de sobrevivência (92 dias).

O estado avançado de DRC (no estadio III ou IV) em que quatro dos seis pacientes se apresentaram à consulta, pode ter tido reflexo no elevado valor médio de IR intra-renal obtido. A compressão exercida pelos quistos de grandes dimensões presentes nos pacientes com FPKD é outro factor a ter em conta, para além da possível contribuição de achados ecográficos compatíveis com litíase presentes em 3 indivíduos.

Neste estudo, observou-se um IR intra-renal acima do limiar estabelecido para a espécie em felinos com diagnóstico de doença renal e algum grau de azotémia, ou seja com manifestações de disfunção renal. O aumento do IR surge por diminuição acentuada do fluxo diastólico (EDV) quando comparada com a diminuição do fluxo sistólico (PSV) (Murphy & Tublin, 2000). Este aumento pode surgir devido a uma complacência intersticial alterada por fibrose e edema circundante ou devido modificações na complacência arterial renal por alterações estruturais das respectivas paredes vasculares (Murphy & Tublin, 2000).

Independentemente do compartimento renal lesado, os fenómenos de nefroangioesclerose estão presentes no decorrer da PKD e de outras patologias renais. A técnica de Duplex *doppler* veio permitir uma avaliação dinâmica da arquitectura vascular renal com medição do

IR intra-renal e detecção precoce de alterações hemodinâmicas renais de forma não-invasiva.

Um estudo ao longo do tempo por avaliação seriada do IR em doentes renais diagnosticados numa fase precoce de doença poderia permitir uma redefinição do limiar máximo para a espécie, bem como estabelecimento de sub-intervalos (0,6-0,65; 0,65-0,7; 0,7-0,75; 0,8-0,85) de valores associados a um maior ou menor risco de progressão de doença, à semelhança do que se tem estabelecido em pacientes humanos (Parolini *et al.*, 2009).

Como se pode constatar no Gráfico 8, as medições de IR intra-renal obtidas no Grupo de animais doentes ($0,75 \pm 0,07$) foram consideravelmente superiores às obtidas no grupo de animais saudáveis ($0,59 \pm 0,06$). Concluiu-se haver uma diferença estatisticamente significativa $P=0,009$ ($P<0,05$) entre os valores das medianas de IR intra-renal avaliados nos dois grupos de felinos pelo teste estatístico não-paramétrico *Mann-Whitney U* do programa SPSS19. Porém, diferenças biométricas e da idade existentes entre os animais incluídos nos dois grupos podem ter tido alguma influência no resultado, contudo até à data, não foram efectuados estudos que comprovem a influência desses factores em gatos.

Um estudo recente encontrou uma correlação positiva significativa entre o IR e a Ureia plasmática em felídeos com DRC (Novellas *et al.*, 2010).

Dado o reduzido número de animais avaliados não foi possível inferir conclusões acerca de uma possível correlação entre o IR intra-renal e os restantes parâmetros de função renal. Porém, observou-se tendência para que os valores de IR fossem mais elevados em animais com valores mais elevados de ureia e creatinina plasmática e de RPCU (Gráfico 9, 10 e 11).

4.1 LIMITAÇÕES TÉCNICAS

Os dados obtidos permitiram uma caracterização geral da população doente, facilitando a análise conjunta dos parâmetros em estudo.

Apesar da existência de várias limitações, o estadiamento e sub-estadiamento da DRC foi efectuado em todos os animais. A sua classificação foi efectuada após se ter procedido à estabilização dos pacientes internados. Contudo, não tendo sido possível seguir as todas as recomendações da IRIS, os parâmetros analíticos foram determinados com uma única medição. Da mesma forma, a proteinúria e a hipertensão observadas foram classificadas de modo incompleto, sem atender à sua duração ou persistência. As restrições monetárias existentes impediram a realização de outros exames complementares e a permanência em internamento de determinados pacientes, facto que pode ter reduzido inevitavelmente o seu

tempo de sobrevivência. Os dados obtidos permitiram contudo uma caracterização geral da população doente, facilitando a análise conjunta dos parâmetros em estudo.

4.2 LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS

A avaliação do IR intra-renal ao nível do rim esquerdo foi uma técnica efectuada ao longo de um período compreendido entre 10 e 30 minutos, dependendo de vários factores. Para a sua realização foi essencial a imobilização dos pacientes. Quando não alcançada, teve de ser efectuada um novo reposicionamento do transdutor, com nova pesquisa e localização de artérias, sendo necessário mais tempo para efectuar este método. O movimento abdominal observado ao longo dos ciclos respiratórios, por vezes acelerados, constituiu outra limitação observada. Por último, de referir a dificuldade em obter ondas *doppler* correspondentes as artérias intra-renais em animais com diminuição considerável da vasculatura renal.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos sugerem que a técnica de *Duplex doppler* com medição do IR intra-renal é uma técnica válida que pode vir a ser útil na prática clínica regular. Sendo um método não invasivo que fornece informações acerca da hemodinâmia renal comprovadamente alterada em algum momento da DRC. Apresenta também a possibilidade de ser utilizado de forma regular na monitorização terapêutica em doentes renais, embora sempre em conjunto com os restantes parâmetros de função renal.

Neste estudo foi possível obter-se o IR intra-renal em todos os animais com limitações metodológicas aceitáveis. Mesmo perante uma amostra de tamanho reduzido, comprovou-se que o IR avaliado em felinos saudáveis da raça Persa é semelhante aos valores obtidos em outras raças estudadas. Obteve-se um valor IR médio significativamente aumentado no grupo de animais com DRC, comparativamente ao mesmo valor obtido no grupo-controlo.

Dado o reduzido número de animais em que foi possível efectuar o estudo, não se puderam tirar conclusões definitivas acerca da existência de uma possível correlação entre o IR avaliado ao nível do rim esquerdo e os restantes parâmetros de função renal, contudo observou-se uma tendência substancial para o aumento do IR com o aumento da U e C plasmáticas e do RPCU. Para determinar o valor do IR intra-renal como factor prognóstico serão necessários mais estudos com a sua avaliação no momento do diagnóstico e ao longo da progressão da doença.

Em medicina humana o IR intra-renal comprovou ser um factor independente de prognóstico válido na progressão da DRC independentemente da sua etiologia (Parolini *et al.*, 2009), tal como a proteinúria e a hipertensão arterial (Sugiura & Wada, 2009). Em medicina veterinária, tanto proteinúria como a hipertensão arterial são factores de prognóstico

largamente estudados e com importância comprovada. Pelo contrário, poucos estudos têm sido dedicados à valorização do IR em doentes renais.

A ultrassonografia é um meio de diagnóstico importante com avanços tecnológicos notórios e ao alcance de muitos clínicos. Assim, deverá ser interessante avaliar a validade deste índice como factor de prognóstico, especialmente na espécie felina, onde a DRC assume uma prevalência elevada com sintomatologia nem sempre evidente.

BIBLIOGRAFIA

- Ackerman, N. (2002). Imaging the urinary tract. *Proceedings of the 27th World Small Animal Veterinary Association Congress*. October 3-6, Granada, Spain.
- Atkins, C. E., & Grauer, G. F. (2008). Heart failure and chronic kidney disease: when worlds collide! *In Proceedings of Southern European Veterinary Conference & 43 Congreso nacional AVEPA*. October 17-19, Barcelona, Spain: Asociación de Veterinarios Españoles Especialistas en Pequeños Animales.
- Bardi, A. S., Sapunar, J. P., Oksenberg, D. R., Poniachik, J. T., Fernández, M. A., Paplinelli, G. P. et al. (2002). Intrarenal arterial doppler ultrasonography in cirrhotic patients with ascites, with and without hepatorenal syndrome. *Revista médica de Chile*, 130(2), 173-180.
- Barrs, V. R., Gunew, M., Foster, S. F., Beatty, J. A., & Malik, R. (2001). Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in persian cats and related-breeds in Sydney and Brisbane. *Australian Veterinary Journal*, 79(4), 257-259.
- Barthez, P. Y., Rivier, P., & Begon, D. (2003). Prevalence of polycystic kidney disease in persian and persian related cats in France. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 5(6), 345-347.
- Benigni, A., & Remuzzi, G. (2001). How renal cytokines and growth factors contribute to renal disease progression. *American Journal of Kidney Diseases*, 37(1 Suppl 2), S21-24.
- Belibi, F. A., & Edelstein, C. L. (2010). Novel targets for the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 19(3), 315-328.
- Biller, D. S., Chew, D. J., & DiBartola, S. P. (1990). Polycystic kidney disease in a family of persian cats [Abstract]. *Journal American Veterinary Medical Association*, 196, 1288-1290.
- Biller, D. S., Eaton, S. P., Pflueger, S., Wellman, M. L., & Radin, M. J. (1996). Inheritance of polycystic kidney disease in persian cats. *Journal of Heredity*, 87, 1-5.
- Bonazzi, M., Volta, A., Gnudi, G., Bottarelli, E., Gazzola, M., & Bertoni, G. (2007). Prevalence of the polycystic kidney disease and renal and urinary bladder ultrasonographic abnormalities in persian and exotic shorthair cats in Italy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 9(5), 387-391.
- Bonazzi, M., Volta, A., Gnudi, G., Cozzi, M. C., Strillacci, M. G., Polli, M., et al. (2009). Comparison between ultrasound and genetic testing for the early diagnosis of polycystic kidney disease in persian and exotic shorthair cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(6), 430-434.
- Brown, S. A. (2003). Clinical assessment of renal function: new methods, old ideas. *Proceedings of the 28th World Small Animal Veterinary Association Congress*. October 24-27, Bangkok, Thailand.
- Brown, S. A. (2007). Management of chronic kidney disease. In J. Elliott, & G. F. Grauer (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology* (2nd ed., pp. 223-230). Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association.
- Brown, S. A., & Brown, C. A. (1995). Single-nephron adaptations to partial renal ablation in cats. *American Journal of Physiology*, 269(5), 1002-1008.
- Bruzzi, I., Benigni, A., & Remuzzi, G. (1997). Role of increased glomerular protein traffic in the progression of renal failure [Abstract]. *Kidney International Supplement*, 62, 29-31.

- Bude, R. O., & Rubin, J. M. (1999). Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology*, 211, 411-417.
- Burrilo, F. L., Franco, S. P., Pampliega, I. M., & González, A. M. (2010). Diagnóstico por imagen_Técnicas. In F. L. Burrilo, *Atlas veterinario de diagnóstico por imagen* (pp. 4-22). Zaragoza, España: Servet Editorial.
- Burton, C., & Harris, K. P. (1996). The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure [Abstract]. *American Journal of Kidney diseases*, 27(6), 765-775.
- Carvalho, C. F., Cerri, G., & Chammas, M. C. (2009). Parâmetros doppler velocimétricos das artérias renais e da aorta abdominal em gatos da raça persa. *Ciência Rural*, 39(4), 1105-1110.
- Carvalho, C. F., Chammas, N. C., & Cerri, G. (2008). Princípios físicos do doppler em ultrasonografia. *Ciência Rural*, 38(3), 872-879.
- Chang, Y. J., Chan, I. P., Cheng, F. P., Wang, W. S., Liu, P. C., & Lin, S. L. (2010). Relationship between age, plasma renin activity, and renal resistive index in dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 51(3), 335-337.
- Chen, S., Agarwal, A., Glushakova, O. Y., Jorgensen, M. S., Salgar, S. K., Poirier, A., et al. (2003). Gene delivery in renal tubular epithelial cells using recombinant adeno-associated viral vectors. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(4), 947-958.
- Chew, D. J., & DiBartola, S. P. (2009). Prolonging live and kidney function. In *Proceedings of Southern European Veterinary Conference & 42 Congreso nacional AVEPA*. Oct. 2-4, Barcelona, Spain: Asociación de Veterinarios Españoles Especialistas en Pequeños Animales.
- Choi, H., Won, S., Chung, W., Lee, K., Chang, D., Lee, H., et al. (2003). Effect of intravenous mannitol upon the resistive index in complete unilateral renal obstruction in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17(2), 158-162.
- Cowley, B. D. (2004). Recent advances in understanding the pathogenesis of polycystic kidney disease: therapeutic implications [Abstract]. *Drugs*, 64(12), 1285-1294.
- Darmon, M., Schortgen, F., Vargas, F., Liazydi, A., Schlemmer, B., Brun-Buisson, C., et al. (2011). Diagnostic accuracy of doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, 37(1), 68-76.
- Dennis, R., & McConnell, F. (2007). Diagnostic imaging of the urinary tract. In J. Elliott, & G. F. Grauer (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology* (2nd ed., pp. 126-158). Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association.
- DiBartola, S. P. (2009). Overview of chronic renal disease in cats. *Proceedings of the International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians* (pp.140-141). Rimini, Italy.
- DiBartola, S. P. (2010). Clinical approach and laboratory evaluation of renal disease. In S. Ettinger, & E. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine* (7th ed., Vol. 2, pp. 1955-1969). St Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- DiBartola, S. P., Rutgers, H. C., Zack, P. M., & Tarr, M. J. (1987). Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984). *American Veterinary Medical Association*, 190(9), 1196-1202.
- Dodd, D. G., Kaufman, P. N., & Bracken, R. B. (1991). Renal arterial duplex Doppler ultrasound in dogs with urinary obstruction[Abstract]. *Journal of Urology*, 145(3), 644-646.

- Domanjko-Petric, A., Cernec, D., & Cotman, M. (2008). Polycystic kidney disease: a review and occurrence in Slovenia with comparison between ultrasound and genetic testing. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10(2), 115-119.
- Drudi, F. M., Malpassini, F. & Leo, N. D. (2010). Nephrology , transplataction and shunts. In C. F. Dietrich (Eds.), *EFSUMB European course book*. Acedido em Jul. 28, 2010 disponível em: <http://www.efsumb.org/ecb/ecb-ch015-nephrology.pdf>
- Eaton, K. A., Biller, D. S., DiBartola, S. P., Radin, M. J., & Wellman, M. L. (1997). Autosomal dominant polycystic kidney disease in persian and persian-cross cats. *Veterinary Pathology*, 34, 117-126.
- Ecdet, T., Edelstein, C. L., Chapman, A. B., Johnson, A. M., Tison, L., Gill, E. A., et al. (1999). Reversal of left ventricular hypertrophy with angiotensin converting enzyme inhibition in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 14, 1113-1116.
- Ecdet, T., & Schrier, R. W. (2009). Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 5(4), 221-228.
- Ellenport, C. R. (1986). Aparelho Urogenital. In R. Getty, *Anatomia dos animais domésticos* (5th ed., Vol. 2, pp. 1481-1493). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Elliott, J. (2007). Staging chronic kidney disease. In J. Elliott, & G. F. Grauer (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology* (2nd ed., pp. 159-166). Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association.
- Elliott, J., & Grauer, G. F. (2007). Proteinuria. In J. Elliott, & G. F. Grauer (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology* (2nd ed., pp. 69-78). Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association.
- Elliot, J. & Watson, A. D. J. (2010). Overview of the IRIS staging system for CDK. Acedido em Out. 3, 2010 de IRIS (International Renal Interest Society), disponível em: <http://www.iris-kidney.com/education/en/education06.shtml>
- Espada, Y., Peñalba, B., Gopegui, P. R., Mañas, D., Parcerias, I. & Pla, O. (2002). *Proceedings of the 27th World Small Animal Veterinary Association Congress*. October 3-6, Granada, Spain.
- Espada, Y., Novellas, R., & Gopegui, R. R. (2006). Renal ultrasound in dogs and cats. *Veterinary Research Communications*, 30(1), 133-137.
- Finco, D. R., Brown, S. A., Brown, C. A., Crowell, W. A., Sunvold, G., & Cooper, T. L. (1998). Protein and calorie effects on progression of induced chronic renal failure in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 59(5), 575-82.
- Fischer, J. R. (2007). Peritoneal dialysis and haemodialysis. In J. Elliott, & G. F. Grauer (Eds.), *BSAVA manual of Canine and feline nephrology and urology* (2nd ed., pp. 204-214). Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association.
- Francey, T., & Schweighauser, A. (2008). Clinical epidemiology of kidney diseases in the cat. *Veterinary Focus*, 18(2), 2-7.
- Fresquet, J. L. (2004). Historia de la medicina - Biografias. Acedido em Jul. 28, 2010, disponível em: <http://www.historiadelamedicina.org/doppler.html>

- Gálvez, S. F., Márquez, M. I. D., Sanz, L. A. R., Marín, M. B., Flores, M. E. & Gargallo, J. U. (2007). Utilidad del índice de resistencia renal en la valoración y evolución de la uropatía obstructiva. Estudio experimental. *Actas Urológicas Españolas*, 31(1), 38-44. Acedido em Jul. 27, 2010 disponível em: <http://scielo.isciii.es/pdf/aue/v31n1/08trabajo1.pdf>
- Gao, J., Rubin, J. M., Xiang, D., He, W., Auh, Y. H., Wang, j., et al. (2011). Doppler parameters in renal transplant dysfunction, correlations with histopathologic changes. *Journal of ultrasound in Medicine*, 30(2), 169-175.
- German, A. (2007). Abnormal renal palpation. In J. Elliott, & G. F. Grauer (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology* (2nd ed., pp. 41-53). Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association.
- Ghoshal, N. G. (1986). Coração e artérias. In R. Getty, *Anatomia dos animais domésticos* (5ª ed., Vol. 2, pp. 1497-1550). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Gonzalez, R., Lee, M., Amicio, J., Rosalen, T., Zundano, H. S. & Provasi, A., et al. (2009). Ultrasound guided ethanol sclerotherapy for polycystic kidney disease in a cat: case report. *Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Association Congress*. São Paulo, Brazil.
- Grauer, G. F. (2005). Proteinuria in renal disease. *Proceedings of the Western Veterinary Conference*. February 20-24, Las Vegas, Nevada.
- Grauer, G. F., & Atkins, C. E. (2007). Hipertensión. In *Proceedings of Southern European Veterinary Conference & 42 Congreso nacional AVEPA* (pp. 585-587). Oct 19-21, Barcelona, Spain: Asociación de Veterinarios Españoles Especialistas en Pequeños Animales.
- Halling, K. B., Graham, J. P., Newell, S. P., Ellison, G. W., Detrisac, C. J., Martin, F. G., et al. (2003). Sonographic and scintigraphic evaluation of acute renal allograft rejection in cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 44(6), 707-713.
- Heiene, R., & Lefebvre, H. (2007). Assessment of renal function. In J. Elliott, & G. F. Grauer (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology* (2nd ed., pp. 117-125). Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association.
- Helps, C., Tasker, S., & Harley, R. (2007). Correlation of the feline PKD1 genetic mutation with cases of PKD diagnosed by pathological examination. *Experimental and Molecular Pathology*, 83(2), 264-268.
- Ingaramo, R. A. (2003). El eco-doppler renal y su utilidad en la hipertensión arterial. *Revista de la Federación Argentina de Cardiología*, 32, 487-490.
- IRIS (2009). Staging of CKD. Acedido em Out. 3, 2010, de IRIS (International Renal Interest Society), disponível em: http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS2009_Staging_CKD.pdf
- Jepson, R. E., Syme, H. M., Markwell, P., Miyazaki, M., Yamashita, T., & Elliot, J. (2010a). Measurement of urinary cauxin in geriatric cats with variable plasma creatinine concentrations and proteinuria and evaluation of urine cauxin-to-creatinine concentrations ratio as a predictor of developing azotemia. *American Journal of Veterinary Research*, 71(8), 982-987.
- Jepson, R. E., Vallance, C., Syme, H. M., & Elliott, J. (2010b). Assessment of urinary n-acetyl-beta-glucosaminidase activity in geriatric cats with variable plasma creatinine concentrations with and without azotemia [Abstract]. *American Journal of Veterinary Research*, 71(2), 241-247.
- Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (2004). Aparelho urinário. In L. C. Junqueira, & J. Carneiro, *Histologia Básica* (10 ed., pp. 370-389). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

- Kajander, E. O., Ciftcioglu, N., Miller-Hjelle, M. A., & Hjelle, J. T. (2001). Nanobacteria: controversial pathogens in nephrolithiasis and polycystic kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 10(3), 445-452.
- Kealy, J. K., McAllister, H., & Graham, J. P. (2011). The radiograph. In J. K. Kealy, H. McAllister, & J. P. Graham, *Diagnostic radiology and ultrasound of the dog and cat* (5th ed., pp. 1-22). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Keith, S. D., Torres, V. E., Johnson, C. M., & Holley, K. E. (1994). Effect of sodium chloride, enalapril, and losartan on the development of polycystic kidney disease in Han:SPRD rats [Abstract]. *American Journal of Kidney Diseases*, 24(3), 491-498.
- Kidder, A. C., & Chew, D. (2009). Treatment options for hyperphosphatemia in feline CKD: what's out there? *Journal of feline medicine and surgery*, 11(11), 913-24.
- King, J. N., Gunn-More, D. A., Tasker, S., Gleadhill, A., & Strehlau, G. (2006). Tolerability and efficacy of benazepril in cats with chronic kidney disease. *Journal of veterinary internal Medicine*, 20(5), 1054-64.
- King, B. F., Torres, V. E., Brummer, M. E., Chapman, A. B., Bae, K. T., Glockner, J. F., et al. (2003). Magnetic resonance measurements of renal blood flow as marker of disease severity in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney International*, 64, 2214-2221.
- Klabunde, R. E. (2007). Cardiovascular physiology concepts. Acedido em Maio 11, 2011 disponível em: <http://www.cvphysiology.com/index.html>
- Koma, L. M., Kirberger, R. M., Leisewitz, A. L., Jacobson, L. S., Becker, J. P., & Berg, P. B. (2005). Comparison of effects of uncomplicated canine babesiosis and canine normovolaemic anaemia on abdominal splanchnic doppler characteristics - a preliminary investigation. *Journal of the South African Veterinary Association*, 76(3), 138-145.
- Koma, L. M., Kirberger, R. M., & Scholtz, L. (2006). Doppler ultrasonographic changes in the canine kidney during normovolaemic anaemia. *Research in Veterinary Science*, 80(1), 96-102.
- Kondo, A., Akakura, K., & Ito, H. (2001). Assessment of renal function with color doppler ultrasound in autosomal dominant polycystic kidney disease. *International Journal of Urology*, 8, 95-98.
- König, H., Maierl, J., & Liebich, H. (2004). Órgãos Urinários. In H. König, & H. Liebich, *Anatomia dos Animais Domésticos* (pp. 103-118). Porto Alegre: Artmed Editora SA.
- Köttgen, A., Pattaro, C., Böger, C. A., Fuchsberger, C., Olden, M., Glazer, N. L., et al. (2010). Multiple new loci associated with kidney function and chronic kidney disease: the CKDGen consortium. *Nature Genetics*, 42(5), 376-384.
- Kuwahara, A., Nishii, N., Takasu, M., Ohba, Y., Maeda, S., & Kitagawa, H. (2008). Use of urine/creatinine ratio for estimation of proteinuria in cats and dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 70(8), 865-867.
- Layssol, C., Queau, Y., & Lefebvre, H. (2007). Genetic aspects of canine kidney disease. *Veterinary Focus*, 17(2), 33-39.
- Lee, Y. J., Chen, H. Y., Hsu, W. L., Ou, C. M., & Wong, M. L. (2010). Diagnosis of feline polycystic kidney disease by a combination of ultrasonographic examination and PKD1 gene analysis. *Veterinary Record*, 167(16), 614-618.

- Lees, G. E. (2007). Juvenile and familial nephropathies. In J. Elliott, & G. F. Grauer (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology* (2nd ed., pp. 79-86). Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association.
- Lees, G. E., Brown, S. A., Elliott, J., Grauer, G. F., & Vaden, S. L. (2005). Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (small animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19, 377-385.
- Lefebvre, H. P. (2010). To give or not to give...ACE inhibitors. In *Proceedings of 35th World Small Animal Veterinary Association*. Jun 2-5, Geneva, Switzerland.
- Lefebvre, H. P., Braun, J. P. & Watson, A. D. J. (2002). Plasma creatinine for testing renal function: avoid misinterpretation. *Proceedings of the 27th World Small Animal Veterinary Association Congress*. October 3-6, Granada, Spain.
- Lew, S., Kuleta, Z., Sobiech, P., & Procajlo, A. (2006). Effectiveness of peritoneal dialysis in the treatment of feline renal insufficiency. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*, 50, 549-555.
- Loriga, G., Vidili, G., Ruggenenti, P., Feadda, R., Sanna, M., & Satta, A. E. (2008). Renal hemodynamics and renoprotection [Abstract]. *Nephron Clinical Practice*, 110(4), 213-229.
- Lulich, J. P., & Osborne, C. A. (2007). Management of urolithiasis. In J. Elliott, & G. F. Grauer (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology* (2nd ed., pp. 252-263). Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association.
- Lyons, L. A., Biller, D. S., Erdman, C. A., Lipinski, M. J., Young, A. E., Roe, B. A., et al. (2004). Feline polycystic kidney disease mutation identified in PKD1. *Journal American Society of Nephrology*, 15, 3548-2555.
- Martinez, J. R., & Grantham, J. J. (1995). Polycystic kidney disease: etiology, pathogenesis; and treatment [Abstract]. *Diseases month Journal*, 41(11), 693-765.
- Mattoon, J. S. (2008a). Diagnostic imaging of focal renal lesions. *Proceedings of the International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians* (pp.379-380). Rimini, Italy.
- Mattoon, J. S. (2008b). Diffuse kidney diseases: the role of diagnostic imaging before taking a biopsy. *Proceedings of the International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians* (pp.383-384). Rimini, Italy.
- Miller, R. H., Lehmkuhl, L. B., Smeak, D. D., DiBartola, S. P., & Radin, J. (1999). Effect of enalapril on blood pressure, renal function, and the renin-angiotensin-aldosterone system in cats with autosomal dominant polycystic kidney disease. *American Journal of Veterinary Research*, 60(12), 1516-1525.
- Miller-Hjelle, M. A., Hjelle, J. T., Jones, M., Mayberry, W. R., Dombrink-Kurtzman, M. A., Petersen, S. W., et al. (1997). Polycystic kidney disease: an unrecognized emerging infectious disease? *Emerging Infectious Diseases*, 3(2), 113-126.
- Mitchell, S. K., Toal, R. L., Daniel, G. B., & Rohrbach, B. W. (1998). Evaluation of renal hemodynamics in awake and isoflurane-anesthetized cats with pulsed-wave doppler and quantitative renal scintigraphy. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 39(5), 451-458.
- Miyazaki, M., Soeta, S., Yamagishi, N., Taira, H., Suzuki, A., & Yamashita, T. (2007). Tubulointerstitial nephritis causes decreased renal expression and urinary excretion of cauxin, a major urinary protein of domestic cat. *Research in Veterinary Science*, 82, 76-79.

- Miyazaki, M., Yamashita, T., Miyazaki, T., Taira, H., & Suzuki, A. (2009). Gene delivery to renal tubular epithelial cells using adeno-associated virus vector in domestic cats. *Research in Veterinary Science*, 87(3), 408-412.
- Morrow, K. L., Salman, M. D., & Lappin, M. R. (1996). Comparison of the resistive index to clinical parameters in dogs with renal disease. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 37(3), 193-199.
- Mostbeck, G. H., Gössinger, H. D., Mallek, R., Siostrzonek, P., Schneider, B., & Tscholakoff, D. (1990). Effects of heart rate on doppler measurements of resistive index in renal arteries [abstract]. *Radiology*, 175(2), 511-513.
- Mostbeck, G. H., Kain, R., Mallek, R., Derfler, R., Walter, R., Havelec, L. et al. (1991). Duplex doppler sonography in renal parenchymal disease. Histopatologic correlation [Abstract]. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 10(4), 189-194.
- Murphy, M. E., & Tublin, M. E. (2000). Understanding the doppler RI: impact of renal arterial distensibility on the RI in a hidronephrotic ex vivo rabbit kidney model. *Journal Ultrasound in Medicine*, 19, 303-314.
- Niza, M. M. (2009). Insuficiência renal crónica. Apontamentos da disciplina de Clínica de Animais de Companhia. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária - Universidade Técnica de Lisboa.
- Norris, C. S., & Barnes, R. W. (1984). Renal artery flow velocity analysis: a sensitive measure of experimental and clinical renovascular resistance [Abstract]. *Journal of Surgical Research*, 36(3), 230-236.
- Norsworthy, G. D. (2011). Chronic renal failure. In G. D. Norsworthy, S. F. Grace, M. A. Crystal, & L. P. Tilley, *The feline patient* (4th ed., pp. 455-456). Iowa, USA: Wiley-Blackwell.
- Novellas, R., Espada, Y., & Gopegui, R. R. (2007). Doppler ultrasonographic estimation of renal and ocular resistive and pulsatility indices in normal dogs and cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 48 (1), 69-73.
- Novellas, R., Gopegui, R. R., & Espada, Y. (2008a). Determination of renal vascular resistance in dogs with diabetes mellitus and hyperadrenocorticism. *Veterinary Record*, 163(20), 592-596.
- Novellas, R., Gopegui, R. R., & Espada, Y. (2008b). Increased renal vascular resistance in dogs with hepatic disease. *The Veterinary Journal*, 178, 255-260.
- Novellas, R., Gopegui, R. R., & Espada, Y. (2010). Assesment of renal vascular resistance and blood pressure in dogs and cats with renal disease. *Veterinary Record*, 166, 618-623.
- Nyland, T. G., Mattoon, J. S., Herrgesell, E. J., & Wisner, E. R. (2002a). Physical principles, instrumentation, and safety of diagnostic ultrasound. In T. G. Nyland, & J. S. Mattoon (Eds.), *Small animal diagnostic ultrasound* (2nd ed., pp. 1-19). Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Nyland, T. G., Mattoon, J. S., Herrgesell, E. R., & Wisner, E. R. (2002b). Urinary Tract. In T. G. Nyland, & J. S. Mattoon (Eds.), *Small animal diagnostic ultrasound* (2nd ed., pp. 158-195). Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Osborne, C. A., & Fletcher, T. F. (1995). Applied anatomy of the urinary system with clinicopathologic correlation. In C. A. Osborne, & D. R. Finco (Eds.), *Canine and feline nephrology and urology* (pp. 3-28). Baltimore: Williams & Wilkins.
- Pagès, J. P. (2002). Renal diseases in cats. *Proceedings of the 27th World Small Animal Veterinary Association Congress*. October 3-6, Granada, Spain.

- Palmquist, R. (2006). A preliminary clinical evaluation of Kibow Biotics, a probiotic agent, on feline azotemia. *Journal of American Holistic Veterinary Medical Association*, 24(4).
- Park, I., Lee, H., Kim, J., Nam, S., Choi, R., Oh, K., et al. (2008). Ultrasonographic evaluation of renal dimension and resistive index in clinically healthy Korean domestic short-hair cats. *Journal of Veterinary Science*, 9(4), 415-419.
- Parolini, C., Noce, A., Staffolani, E., Constanzi, S., & Splendiani, G. (2009). Renal resistive index and long-term outcome in chronic nephropathies. *Radiology*, 252(3), 888-896.
- Petersen, L. J., Petersen, J. R., Talleruphuus, U., Ladefoged, S. D., Mehlsen, J., & Jensen, H. E. (1997). The pulsatility index and resistive index in renal arteries. Associations with long-term progression in chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 12, 1376-1380.
- Petrivić, D., & Stojimirović, B. (2008). Effect of proteinuria on tubulointerstitial damage. *Vojnosanitetski Pregled*, 65(7), 552-558.
- Platt, J. F. (1992). Duplex doppler evaluation of native kidney dysfunction: obstructive and nonobstructive disease. *American Journal of Roentgenology*, 158, 1035-1042.
- Platt, J. F., Ellis, J. H., Rubin, J. M., DiPietro, M. A., & Sedman, A. B. (1990). Intrarenal arterial doppler sonography in patients with nonobstructive disease: correlation of resistive index with biopsy findings. *American Journal of Roentgenology*, 154, 1223-1227.
- Platt, J. F., Rubin, J. M., Ellis, J. H. (1989). Distinction between obstructive and nonobstructive pyelocaliectasis duplex doppler sonography. *American Journal of Roentgenology*, 153, 997-1000.
- Platt, J. F., Rubin, J. M., & Ellis, J. H. (1991). Acute renal Failure: possible role of duplex doppler US in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis. *Radiology*, 179, 419-423.
- Polzin, D. J. (2010). Chronic kidney disease. In S. Ettinger, & E. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine* (pp. 1990-2021). St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Polzin, D. J., Osborne, C. A., Ross, S., & Jacob, F. (2000). Dietary management of feline chronic renal failure: where are we now? In what direction are we headed? *Journal of feline medicine and surgery*, 2(2), 75-82.
- Rivers, B. J., Walter, P. A., Letrouneau, J. G., Finlay, D. E., Ritenour, E. R., King, V. L., et al. (1996a). Estimation of arcuate artery resistive index as a diagnostic tool for aminoglycoside-induced acute renal failure in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 57(11), 1535-1544.
- Rivers, B. J., Walter, P. A., O'Brien, T. D., & Polzin, D. J. (1996b). Duplex doppler estimation of renal resistive index in arcuate arteries of sedated normal cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 10(1), 28-33.
- Rivers, B. J., Walter, P. A., Polzin, D. J., & King, V. L. (1997). Duplex doppler estimation of intrarenal renal resistive index in dogs and cats with renal disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11(4), 260-260.
- Ross, S. J., Osborne, C. A., Lekcharoensuk, C., Koehler, L. A., & Polzin, D. J. (2007). A case-control study of the effects of nephrolithiasis in cats with chronic kidney disease. *Journal American Veterinary Medical Association*, 230(12), 1854-1859.

- Sato, R., Soeta, S., Syuto, B., Yamagishi, N., Sato, J., & Naito, Y. (2002). Urinary excretion of N-acetyl-glucosaminidase and its isoenzymes in cats with urinary disease. *Journal of Veterinary Medical Science*, 64(4), 367-371.
- Saunders, H. M., Burns, P. N., Needleman, Liu, J. B., Boston, R., Wortman, J. A., et al. (1998). Hemodynamic factors affecting uterine artery doppler waveform pulsatility in sheep. *Journal of ultrasound in Medicine*, 17(6), 357-368.
- Scherk, M. (2008). Blood pressure: a critical factor. *Proceedings of the 33rd World Small Animal Veterinary Association Congress* (pp.285-287). August 20-24, Dublin, Ireland.
- Scherk, M. (2009). Therapeutic implications of recent findings in feline renal insufficiency. *Proceedings of the International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians* (pp.482-484). Rimini, Italy.
- Schmiedt, C. W., Delaney, F. A., & McAnulty, J. F. (2008). Ultrasonographic determination of resistive index and graft size for evaluating clinical feline renal allografts. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 49(1), 73-80.
- Seyrek-Intas, D., & Kramer, M. (2008). Possibilities of diagnostic imaging in feline kidney diseases. *Veterinary Focus*, 18(2), 23-30.
- Sigirci, A., Hallaç, T., A.Akyncy, Temel, I., Gülcan, H., Aslan, M., et al. (2006). Renal interlobar artery parameters with duplex doppler sonography and correlations with age, plasma renin, and aldosterone levels in healthy children. *American Roentgenology*, 186, 828-832.
- Soler, M., Agust, A., Laredo, F. G., Pallares, F. J., & Seva, J. (2007). Tratamiento del quiste renal simple en dos perros por aspiración e inyección de etanol 95% guiada por ecografía y su evolución a largo plazo. *Proceedings of Southern European Veterinary Conference & 42 Congreso Nacional AVEPA* (p. 615). October 19-21, Barcelona, Spain: Asociación de Verinarios Españoles Especialistas en Pequeños Animales.
- Stepien, R. L., & Elliott, J. (2007). Measurement of blood pressure. In J. Elliott, & G. F. Grauer, *BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology* (2nd ed., pp. 178-191). Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association.
- Sugiura, T., & Wada, A. (2009). Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 24, 2780-2785.
- Sugiura, T., & Wada, A. (2010). Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease: results of a 4-year follow-up. *Clinical and Experimental Nephrology*, 15(1), 114-120.
- Syme, H. M., Barber, P. J., Markwell, P. J., & Elliott, J. (2002). Prevalence of systolic hypertension in cats with chronic renal failure at initial evaluation. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 220(12), 1799-1803.
- Syme, H. M. & Dongen, A. M. (2009). A practical approach to chronic kidney disease (CKD) in cats: improving diagnosis. *Proceedings of Voorjaarsdagen European Veterinary Conference* (pp.2-4). Amesterdam, Netherlands.
- Syme, H. M., Markwell, P. J., Pfeiffer, D., & Elliott, J. (2006). Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(3), 528-535.
- Torres, V. E., Keith, D. S., Offord, K. O., Kon, S. P., & Wilson, D. M. (1994). Renal ammonia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney International*, 45, 1745-1753.

- Torres, V. E., King, B. F., Chapman, A. B., Brummer, M. E., Bae, K. T., Glockner, J. F., et al. (2007). Magnetic resonance measurements of renal blood flow and disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clinical Journal of American Society of Nephrology*, 2, 112-120.
- Tublin, M. E., Bude, R. O., & Platt, J. F. (2003). The resistive index in renal doppler sonography: where do we stand? *American Journal of Roentgenology*, 180, 885-892.
- Tublin, M. E., Tessler, F. N., & Murphy, M. N. (1999). Correlation between Renal Vascular Resistance, Pulse Pressure, and the Resistive Index in Isolated Perfused Rabbit Kidneys. *Radiology*, 213, 258-264.
- Vaden, S. L. (2010). Familiar renal diseases of dogs and cats (Part 1 - 2). *Proceedings of the International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians* (pp.233-235). Rimini, Italy.
- Vaden, S. L., & Brown, C. A. (2007). Renal Biopsy. In J. Elliott, & G. F. Grauer, *BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology* (2nd ed., pp. 167-177). Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association.
- Wamsley, H. (2010). Proteinuria and urine protein to creatinine ratio in cats and dogs. *Proceedings of the Western Veterinary Conference*. February 14-18, Las Vegas, Nevada.
- Wamsley, H., & Alleman, R. (2007). Complete urinalysis. In J. Elliott, & G. F. Grauer, *BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology* (2nd ed., pp. 87-116). Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association.
- Westropp, J. L. (2008). Holmium: YAG laser lithotripsy. *Proceedings of the 33rd World Small Animal Veterinary Association Congress* (pp.414-415). August 20-24, Dublin, Ireland.
- Wisner, E. R. (2009). Developmental urinary and vascular disorders of the dog and cat. *Proceedings of the International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians* (pp.534-535). Rimini, Italy.
- Wüthrich, R. P., Serra, A. L., & Kistler, A. D. (2009). Autosomal dominant polycystic kidney Disease: new treatment options and how to test their efficacy. *Kidney & Blood Pressure Research*, 32, 380-387.
- Young, A. E., Biller, D. S., Herrgesell, E. J., & Roberts, H. R. (2004). Feline polycystic kidney disease is linked to the PKD1 region. *Mammalian Genome*, 16, 59-65.
- Young, B., & Heath, J. (2001). Sistema urinário. In B. Young, & J. Heath, *Histologia funcional* (4ª ed., pp. 286-309). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Anexo 1 – Cirurgias assistidas durante o período de estágio curricular no Hospital Veterinário SOS Vet

Tabela 17. Cirurgias assistidas segundo a área clínica

Cirurgia consoante a área clínica	Número de casos
Ginecologia, Obstetrícia e Andrologia	
- Ovariohisterectomia:	
- Normal cadela	24
gata	37
coelha	1
- Abortiva gata	2
- Por piometra cadela	4
- Cesariana: gata	1
- Mastectomia: cadela	6
gata	10
- Orquiectomia: gato	16
cão	7
- Testículo ectópico: cão	2
Gastroenterologia e Órgãos Anexos	
- Gastrotomia	2
- Enteretomia	3
- Enterectomia	3
- Colocação de tubo de esofagostomia	2
- Realização de biópsias	7
Nefrologia e Urologia	
- Cistotomia:	
- para remoção de cálculos	3
- para biópsia de bexiga	2
- Uretrostomia	1
Hematologia e Órgãos Hematopoiéticos	
- Esplenectomia	6
Endocrinologia	
- Biópsia de tiróide	1
Cardiologia, Aparelho Respiratório e mediastino	
- Pericardiectomia	1
- Hernia Diafragmática	1
Oftalmologia	
- Enucleação	1
- Resolução de entropion	1
Dermatologia	
- Nodulectomia	15
- Biópsia de pele	6
- Sutura de lacerações	4
Patologias músculo-esqueléticas	
- Herniorrafia perineal	2
- Herniorrafia Umbilical	3

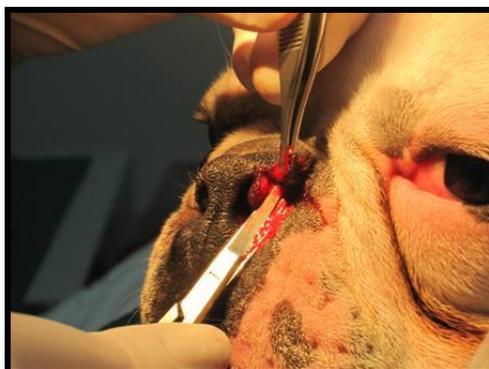
Tabela 17. (continuação)

Otorrinolaringologia	
- Exerese de carcinoma espino-celular do pavilhão auricular	1
- Remoção de pólipos auricular	1
- Redução do palato mole	1
- Resolução de estenose das narinas	1
- Resolução de otomastoidite	1
Odontologia e estomatologia	
- Destarização	11
- Exodontia	4
- Biópsia de massa oral	3
- Exerese de hiperplasia gengival	1
Ortopedia	
- Osteossíntese do fêmur	4
- Recessão da cabeça do fêmur	2
- Osteossíntese da tíbia	1
- Remoção de aparelho de fixação	1
Total	206

Figura 13. Correção cirúrgica do alongamento do palato mole.



Figura 14. Correção cirúrgica de estenose das narinas.



Anexo 2 – Citologias efectuadas durante o estágio

Figura 15 e 16. Citologia do pavilhão auricular de um gato com carcinoma espino-celular corada com *DiffQuick* (x 1000).

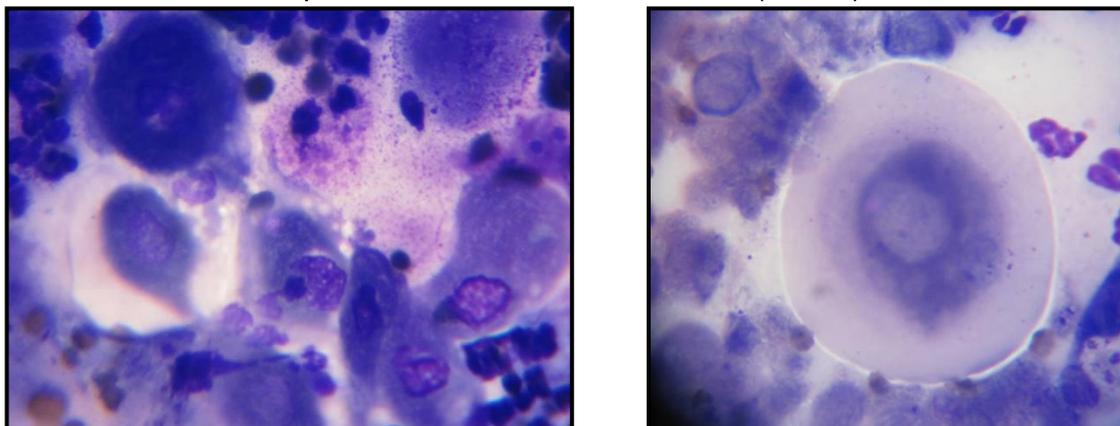


Figura 17 e 18. Citologia de líquido cefalo-raquidiano de um cão com meningite bacteriana corada com *DiffQuick* (x 1000).

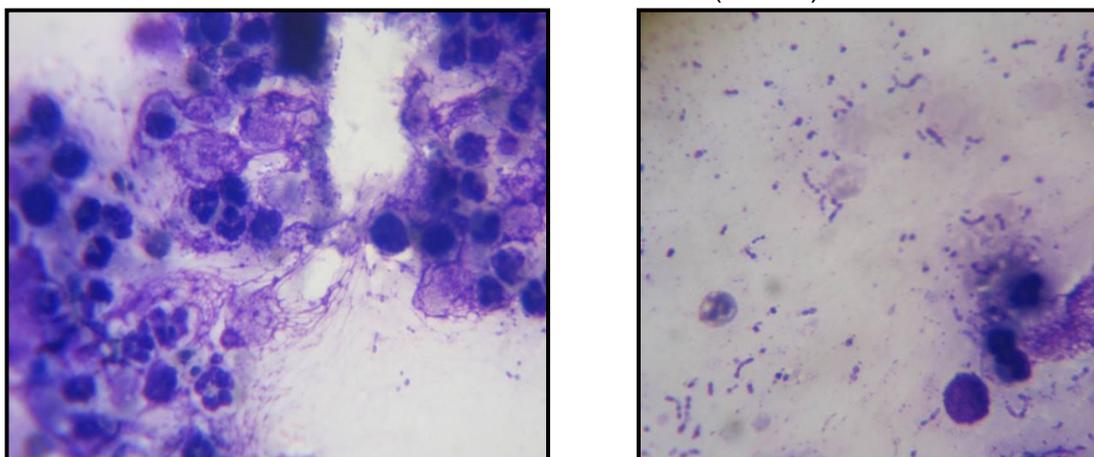


Figura 19 e 20. Citologia referente a mastocitoma cutâneo ao nível do dorso, removido cirurgicamente, corado com *DiffQuick* (x 1000).

