

INÊS PAULO RODRIGUES MENANO MAIA

**Hiperparatiroidismo Secundário Renal: Avaliação da sua
relevância clínica**

Orientador: Dr. Luís Miguel Caeiro Chambel

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

**Lisboa
2011**

INÊS PAULO RODRIGUES MENANO MAIA

**Hiperparatiroidismo Secundário Renal: Avaliação da sua
relevância clínica**

**Dissertação apresentada para a obtenção do
Grau de Mestre em Medicina Veterinária no
Mestrado Integrado em Medicina Veterinária
conferido pela Faculdade de Medicina
Veterinária da Universidade Lusófona de
Humanidades e Tecnologias**

**Orientador: Dr. Luís Miguel Caeiro Chambel
Co-Orientador: Professor Doutor Pedro Faísca**

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

**Lisboa
2011**

Aos meus pais e ao meu irmão, que sempre me apoiaram incondicionalmente
em todas as fases da minha vida.

Agradecimentos

Aos meus pais, pelo apoio, força, amor e motivação que sempre me dedicaram nesta, e em todas, as etapas da minha vida.

Ao meu irmão Francisco, que me fez rir nos momentos mais monótonos, por ser meu grande companheiro e amigo, e por acreditar em mim incondicionalmente.

Aos meus amigos, por me darem sempre força e motivação.

Ao Dr. Luís Chambel, por me ter recebido na sua clínica, por ter tido a disponibilidade e paciência de me ensinar e passar a sua sabedoria, e por me ter facilitado a recolha de amostras para o estudo.

Ao meu co-orientador e Professor Pedro Faísca, que me ajudou e apoiou incondicionalmente na realização desta dissertação, com a maior boa vontade e dedicação.

À Dra. Tânia Lee e à Dra. Inês Fazenda, pela amizade, compreensão, dedicação e partilha de conhecimentos que tiveram comigo durante o meu estágio.

À auxiliar Aline Almeida, que tanto me ensinou e me deu suporte durante o meu estágio, pela amizade e por ter sido uma pessoa bem disposta todos os dias.

Ao Dr. Rui Patrício, por ter sido um amigo, que me abriu os olhos para um campo da Veterinária tão vasto e interessante que são os animais exóticos, e por me ter ajudado prontamente na recolha de informação para a realização desta dissertação.

Resumo

Em medicina felina, o diagnóstico de doença renal crónica (DRC) é bastante comum, especialmente nos dias de hoje em que os gatos vivem mais tempo e as doenças do foro geriátrico são mais frequentes. O hiperparatiroidismo secundário renal (HSR) que é uma das complicações dos pacientes insuficientes renais crónicos, com efeitos directos no seu prognóstico, evolução clínica e na sua qualidade de vida, é no entanto, aparentemente, submonitorizada.

A dissertação que se segue teve como principais objectivos avaliar a relevância dada a nível nacional à monitorização de HSR, e por outro estimar a frequência de casos de hiperparatiroidismo secundário a uma insuficiência renal crónica em felinos numa clínica de referência na zona de Oeiras durante um período de 4 meses durante o qual foi realizado o estágio curricular (1 de Setembro a 31 de Dezembro de 2010).

Constatou-se que a requisição de hormona paratiroideia intacta (PTHi) nos 4 meses decorrentes do período de estágio curricular foi residual, e que o cálcio e o fósforo não fazem parte dos perfis renais de 40% dos laboratórios de análises clínicas incluídas neste estudo.

No entanto, dos 5 casos clínicos de doença renal crónica diagnosticados, todos apresentavam hiperfosfatemia e 2 foram diagnosticados com hiperparatiroidismo secundário renal, sugerindo uma frequência elevada.

Os resultados indicam que a monitorização do HSR, neste momento, apenas é feita de forma indirecta, sendo por isso impossível avaliar fidedignamente a real importância desta doença, em termos de consequências clínicas, prognóstico e sucesso nas terapias instituídas.

Palavras-chave: Hiperparatiroidismo, Hipocalcemia, Hiperfosfatemia

Abstract

In feline medicine, chronic kidney disease is a common disease, especially nowadays when cats live longer and geriatric diseases are more frequent. Renal secondary hyperparathyroidism (RSH) which is a complication of chronic kidney disease, with direct effects on prognosis, clinical and quality of life, is however, apparently uncontrolled.

The thesis that follows had as main objectives assess the relevance given to the monitoring of RSH, and estimate the frequency of hyperparathyroidism secondary to chronic renal failure in cats at a reference clinic in the area of Oeiras over a period of four months, during which the externship was conducted (September 1 to December 31, 2010).

It was found that the request for intact parathyroid hormone (iPTH) in the 4 months of the externship period was residual, and that calcium and phosphorus are not part of the kidney profiles of 40% of clinical laboratories included in this study.

However, of five clinical cases diagnosed with chronic kidney disease (CKD), all had hyperphosphatemia, and 2 were diagnosed with RSH, suggesting a high frequency.

The results indicate that monitoring of RSH at this point is only made indirectly, and it is therefore impossible to assess, reliably, the real importance of this disease in terms of clinical consequences, prognosis and success of the therapy instituted.

Key-words: Hyperparathyroidism, Hypocalcemia, Hyperphosphataemia

Índice Geral

Agradecimentos.....	3
Resumo	4
Abstract	5
Índice Geral	6
Índice de Tabelas.....	9
Índice de Figuras	10
Lista de abreviaturas , siglas e símbolos.....	11
1. Introdução.....	13
1.1. Fisiologia	13
1.1.1. Rim	13
1.1.2. Paratiróide	13
1.1.3. Vitamina D.....	14
1.1.4. Metabolismo do Cálcio e Fósforo.....	15
1.2 Doença renal crónica	17
1.2.1. Epidemiologia	17
1.2.2. Etiologia	17
1.2.3. Apresentação clínica.....	19
1.2.4. Fisiopatologia.....	19
1.2.4.1. Hiperfosfatemia	20
1.2.4.2. Anemia	21
1.2.4.3. Acidose metabólica	21
1.2.4.4. Azotemia	22
1.2.4.5. Hipocalemia	22
1.2.4.6. Hipocalcemia e Hipercalcemia	23
1.2.4.7. Hiperмагниesiemia.....	23
1.2.4.8. Calcificação metastática.....	24
1.2.4.9. Hipertensão e Complicações	25
1.2.5. Diagnóstico	26
1.2.5.1. Parâmetros sanguíneos.....	26
1.2.5.2. Parâmetros urinários.....	27
1.2.5.3. Parâmetros imagiológicos.....	28
1.2.5.4. Biópsia renal	28
1.2.6. Estadiamento da doença renal crónica de acordo com o International Renal Interest Society (IRIS, 2007)	28
1.3. Hiperparatiroidismo Secundário Renal	31
1.3.1. Fisiologia.....	31
1.3.2. Incidência	31
1.3.4. Patofisiologia	31

1.3.5. Consequências clínicas.....	33
1.3.5.1. Alterações ósseas.....	33
1.3.5.2. Alterações cardiopulmonares	33
1.3.5.3. Alterações hematológicas	34
1.3.5.4. Alterações cardíacas e musculares	35
1.3.5.5. Intolerância à glucose.....	35
1.3.5.6. Alterações Leucocitárias.....	35
1.3.5.7. Neuropatias periféricas	35
1.3.5.8. Outras alterações	36
1.3.6. Diagnóstico	36
1.3.6.1. Serologia	36
1.3.6.2. Histopatologia.....	37
1.3.7. Diagnósticos Diferenciais	39
1.4. Tratamento.....	41
1.4.1. Dieta.....	41
1.4.2. Quelantes intestinais de fósforo	42
1.4.3. Fluidoterapia	43
1.4.4. Correção de potássio.....	44
1.4.5. Correção da acidose metabólica.....	45
1.4.6. Tratamento da hipertensão	46
1.4.7. Tratamento da anemia	47
1.4.8. Suplementação de calcitriol	48
1.4.9. Tratamento Recomendado de acordo com o IRIS para cada estadio da DRC em Felinos.....	49
1.5. Objectivos do estudo.....	55
1.5.1. Objectivos gerais	55
1.5.2. Objectivos específicos.....	55
1.6. Material e Métodos	55
1.6.1. Laboratórios	55
1.6.2. Animais em estudo	56
1.6.3. Metodologia	56
2. Resultados.....	57
2.1. Perfis renais disponibilizados pelos vários laboratórios de referência de análises clínicas veterinárias nacionais.....	57
2.2. Análises laboratoriais requisitadas pelas clínicas aos laboratórios de análises clínicas veterinárias nacionais relativos ao HSR e DRC	58
2.2.1. Laboratório que realizou as medições de PTHi do estudo	58
2.2.2. Segundo laboratório de referência:	58
2.2.3. Terceiro laboratório de referência:	58

2.3. Apresentação dos casos clínicos	59
2.3.1. Besugo	59
2.3.2. Simba	60
2.3.3. Preta	63
2.3.4. Nikita	64
2.3.5. Simba	67
3. Discussão	69
3.1. Dados Laboratoriais	69
3.1.1. Perfis renais	69
3.1.2. PTHi	70
3.1.3. Frequência de casos do HSR em felinos durante o estágio curricular	72
3.1.4. Estadiamento segundo o IRIS	73
4. Conclusão	75
5. Bibliografia.....	76

Índice de Tabelas

Tabela 1.....	18
Tabela 2.....	19
Tabela 3.....	25
Tabela 4.....	29
Tabela 5.....	30
Tabela 6.....	30

Índice de Figuras

Figura 1	63
Figura 2	63
Figura 3	63
Figura 4	68
Figura 5	68
Figura 6	68
Figura 7	71
Figura 8	71

Lista de abreviaturas , siglas e símbolos

ADH – Antidiuretic hormone
AGPI – Ácidos gordos polinsaturados
ATP – Adenosina-trifosfato
BUN – Blood urea nitrogen
C - Complicações
CKD – Chronic kidney disease
Ca – Cálcio
CDP – Capacidade de distensão pulmonar
dL – decilitro
DRC – Doença renal crónica
EHR – Eritropoietina humana recombinante
FCF-23 – Factor de crescimento fibroblástico-23
fL - femtoliters
Hb - Hemoglobina
HCT - Hematocrit
HSR – Hiperparatiroidismo secundário renal
HVD – Hipertrofia ventricular direita
IECA – Inibidor da enzima conversora da angiotensina
iPTH – intact Parathyroid hormone
IRIS - International Renal Interest Society
kcal – kilocalorias
Kg – Kilograma
L – Litro
M - Milhões
MCH – Mean corpuscular hemoglobin
MCHC – Mean corpuscular hemoglobin concentration
MCV – Medium corpuscular volume
mEq - miliEquivalentes
mg – miligrama
mm – milímetro
mmHg – milímetros de mercúrio
Na – Sódio

ng – nanograma
P – Fósforo
PAMAP – Pressão arterial média na artéria pulmonar
pg - picograma
pH – potencial hidrogeniônico
PiT-1 – Transportador de fosfato-1
PTH – Hormona paratiroideia
PTHi – Hormona paratiroideia intacta
PTHpr – Hormona paratiroideia péptido relativo
PTX – Paratiroidectomizados
PVD – Pressão ventricular direita
RBC – Red blood cells
RDW - Red Cell Distribution Width
RND – Risco não determinado
RSH – Renal secondary hyperparathyroidism
SC – Sem complicações
SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TFG – Taxa de filtração glomerular
T4 – tiroxina
UI – Unidades internacionais
°C – Graus Celsius
% - Percentagem
µl - microlitro
µmol – micromol
> - superior

1. Introdução

O hiperparatiroidismo secundário renal (HSR) ocorre quando há síntese e secreção excessiva de hormona paratiroideia (PTH), como resultado da doença renal crónica (DRC) (Chew & DiBartola, 2009). Como tal, e tendo em conta que a DRC é uma patologia bastante conhecida na prática clínica, o HSR torna-se também uma patologia que necessita de ser estudada com atenção.

1.1. Fisiologia

1.1.1. Rim

O rim é um órgão de grande magnitude na homeostase do organismo, tanto pela quantidade de funções que exerce, como pela importância dessas funções. Algumas das suas responsabilidades passam por regular o equilíbrio hidro-electrolítico, o equilíbrio ácido-base, e ainda a excreção e reabsorção de metabolitos produzidos no organismo (Cunningham, 2004).

Em mamíferos, os dois rins recebem aproximadamente 25% do débito cardíaco. Os rins estão preparados para detectar o excesso ou deficiência de água e electrólitos específicos, e actuam alterando o ritmo de reabsorção ou secreção dessas substâncias. Eles regulam fortemente o equilíbrio ácido-base. Para além disto, produzem ainda hormonas que regulam a pressão sanguínea sistémica e a produção de glóbulos vermelhos (Cunningham, 2004).

Do plasma que cada rim filtra, perto de 20% aparece como filtrado glomerular. Este filtrado quando passa no túbulo contornado proximal que se segue após o glomérulo, é reabsorvido em 65% a 70% para a corrente sanguínea. Deste modo, a função renal permite que o organismo retenha e guarde as substâncias de que precisa, de acordo com as suas necessidades (como a glucose e os aminoácidos) (J. Elliott & D.A. Elliott, 2009).

1.1.2. Paratiróide

O principal órgão envolvido no metabolismo do cálcio e do fósforo é a glândula paratiróide que produz a PTH. A PTH é uma hormona protéica, um pré-pró-PTH de 115 aminoácidos é sintetizado no retículo endoplasmático rugoso e então clivado duas vezes formando a PTH que tem 84 aminoácidos. É metabolizada pelo fígado e rins e tem uma semi-vida curta de 5 a 10 minutos no sangue (Capen, 2007).

A PTH é regulada directamente pelo calcitriol (que tem efeito inibitório) e por baixos níveis de cálcio extracelular (efeito estimulante), e indirectamente pelo fósforo (Neiger,

2005). Esta hormona leva a que o cálcio aumente e que o fósforo diminua nos fluidos extracelulares (como o sangue), por diferentes mecanismos de acção. Controla o metabolismo do cálcio ao nível dos rins e dos ossos, e ainda, mas de forma indirecta, na absorção gastrointestinal de cálcio (McDonald & Pineda, 1989).

Ao nível do osso a PTH promove a passagem do cálcio através de membrana osteoblasto-osteócito, este processo não envolve a movimentação de fosfato, e consequentemente não provoca alterações da concentração deste no sangue. Para além disto a PTH pode ainda causar reabsorção óssea no osso estável, inibindo a actividade osteoblástica e aumentando a actividade osteoclástica. Nesta situação as concentrações de fosfato sanguíneo já são influenciadas, porque há libertação de cálcio e de fosfato a partir do osso (Cunningham, 2004). Portanto, para regulações rápidas da hipocalcemia há activação dos osteoblastos, para uma regulação prolongada ocorre a activação dos osteoclastos (Neiger, 2005).

No rim, a PTH actua ao nível dos túbulos contornados distais aumentando a absorção de cálcio, e actua nos túbulos contornados proximais diminuindo a reabsorção de fósforo (Cunningham, 2004).

Esta hormona aumenta de forma indirecta a absorção gastrointestinal de cálcio uma vez que estimula a hidroxilação da vitamina D na posição C1 ao nível das células epiteliais renais dos tubos contornados proximais (Cunningham, 2004).

1.1.3. Vitamina D

A vitamina D tem como principal função aumentar as concentrações séricas de cálcio e fósforo através da absorção intestinal, regulando a mineralização do esqueleto e prevenindo a hipocalcemia (Neiger, 2005).

A vitamina D é produzida pelas células epiteliais da pele. Estas células sintetizam o precursor imediato da vitamina D, o 7-desidrocolesterol, a partir do acetato. Este composto sob a acção da radiação ultravioleta (UV) da luz solar é quebrado nas suas ligações C-9 e C-10, que o transforma em vitamina D (forma inactiva) (Cunningham, 2004).

Após a quebra das ligações pela radiação UV, a vitamina D₃ (calciferol) é transportada até ao fígado onde sofre quebra de ligação ao nível do carbono 25, formando 25-OH-Vitamina D₃, ainda na forma inactiva (calcidiol). De seguida esta molécula é transportada até ao rim onde sofre hidroxilação do carbono 1, formando 1,25-(OH)₂-Vitamina D₃ (calcitriol), atingindo a sua forma activa (Neiger, 2005).

A hidroxilação de C1 no rim é regulada pela PTH e é o processo mais importante na síntese do calcitriol. Desta forma, se houver uma diminuição das concentrações de cálcio no plasma a PTH aumenta, estimulando o aumento da produção de 1,25-(OH)₂-Vitamina D₃, pelo aumento da hidroxilação do C-1, corrigindo assim os níveis séricos de cálcio pela absorção intestinal de cálcio aumentada (Cunningham, 2004).

Para além deste efeito, o calcitriol tem um efeito coadjuvante da PTH ao nível do osso, uma vez que promove a reabsorção de osso, estimula o movimento de iões de cálcio do osso para os fluidos extracelulares quando as concentrações séricas de cálcio são baixas (Cunningham, 2004).

1.1.4. Metabolismo do Cálcio e Fósforo

É muito importante manter a homeostase destes dois iões, uma vez que eles entram em muitos processos fisiológicos importantes (Cunningham, 2004).

O cálcio existe sob três formas, o cálcio ionizado ou livre (55%), cálcio complexo ou quelado (ligado a fosfato, bicarbonato, sulfato, e outros; representa 10% do cálcio total), e a terceira forma ligado a proteínas (35%). 99% do cálcio no organismo encontra-se no osso sob a forma de cristais de hidroxapatite, que contém cálcio, fósforo e água (Neiger, 2005). A célula é o segundo maior depósito de armazenamento de cálcio (Cunningham, 2004).

O cálcio intracelular encontra-se em níveis excessivamente baixos (isto deve-se às bombas de cálcio na membrana celular), e é rapidamente tamponado pelas proteínas do citoplasma (como a calmodulina e troponina C) ou sequestrado pela mitocôndria e retículo endoplasmático rugoso (Neiger, 2005). Níveis de cálcio intracelular aumentados, são indicativos de aumento da actividade celular (Cunningham, 2004).

O restante cálcio encontra-se no fluído extracelular. É esta pequena fracção que é importante para o controlo fisiológico do cálcio sanguíneo e compreende, o cálcio intersticial, o cálcio sanguíneo e uma pequena importante parte do cálcio ósseo, sob a forma de cristais amorfos ou em solução. O controlo da movimentação de cálcio entre o fluído extracelular e o osso, e o trato gastrointestinal e o rim é o que permite a regulação das concentrações de cálcio sanguíneo. O metabolismo intracelular e as trocas com o fluido extracelular têm pouca influência na regulação do cálcio no sangue (Cunningham, 2004).

O cálcio é absorvido ao nível do intestino por dois processos, o transporte de cálcio activo e a difusão passiva. A difusão passiva ocorre quando existem grandes quantidades de cálcio na dieta, e portanto a concentração de cálcio no lúmen intestinal é grande. O transporte

activo ocorre por activação das proteínas transportadores situadas no lado luminal da mucosa celular, que promovem a passagem de cálcio, através de um gradiente de concentração, para o interior da célula (Cunningham, 2004).

Relativamente ao fósforo, as suas concentrações são controladas pelos mesmos mecanismos que o cálcio, no entanto é importante noutros processos, como na estrutura do osso e dentes, e em bases celulares. O fósforo orgânico é parte da membrana celular e é constituinte de alguns componentes intracelulares. O fósforo inorgânico é uma fonte de fosfato importante para a estrutura dos dentes e ossos, e serve ainda como tampão para o hidrogénio no sangue (Cunningham, 2004).

1.2 Doença renal crónica

A doença renal é definida pela presença de anomalias funcionais e/ou estruturais num ou nos dois rins. É reconhecida pela diminuição da função renal ou pela presença de dano renal. Dano renal é definido por:

- Lesão macroscópica ou microscópica detectada por biopsia ou visualização directa dos rins;
- Marcadores de dano renal detectados através de avaliação laboratorial sanguínea e urinária, ou ainda por estudos imagiológicos (D. Polzin, 2010).

A DRC caracteriza-se clinicamente por lesões intra-renais que se vão desenvolvendo e progredindo de forma variável e irreversível ao longo do tempo, levando a uma perda das funções renais. A progressão da perda das funções renais evoluem se não for tratada a causa subjacente, o que muitas vezes não é possível de acontecer. Como exemplo dessas doenças são, a amiloidose, e a glomerulonefrite devido a um antigénio não identificado. No entanto, mesmo quando a causa subjacente é identificada e tratada, as lesões causadas podem evoluir na mesma (Chew & DiBartola, 2009).

1.2.1. Epidemiologia

A DRC é frequentemente observada em gatos com mais de 7 anos, e que se estima ter aproximadamente uma prevalência de 1 a 3% na população de gatos geriátricos (DiBartola, 2009). A prevalência em gatos com menos de 7 anos é baixa, aproximadamente menos de 1% (D. Polzin, 2006).

1.2.2. Etiologia

A causa da DRC geralmente é difícil de apurar, ao contrário do que se passa na doença renal aguda (DRA). Como existe uma interdependência entre a componente vascular e tubular dos nefrónios, o ponto em que o dano glomerular e tubular se torna irreversível ocorre ao mesmo tempo (Nelson & Couto, 2009).

Histopatologicamente, pouco mais de metade dos gatos geriátricos com DRC têm nefrite tubulointersticial crónica de etiologia desconhecida. Esta alteração histológica caracteriza-se por um infiltrado linfoplasmocitário, fibrose intersticial, atrofia tubular, dilatação tubular e esclerose glomerular. Este achado histopatológico é pouco específico, e pode ser um processo de apresentação final de diversas doenças, o que torna muito difícil identificar a causa inicial. Como exemplo temos a pielonefrite crónica e a glomerulonefrite

crónica, que são duas doenças muito difíceis de diferenciar de uma nefrite tubulointersticial crónica de origem desconhecida, uma vez que apresentam as mesmas lesões renais na fase final de doença (DiBartola, 2009).

No entanto, existem causas conhecidas que podem levar a DRC, causas essas, especificadas na tabela 1 (D.Polzin, 2010).

Tabela 1 - Causas de Doença renal crónica em gatos (D.Polzin, 2010)

Amiloidose
Doença poliquística renal
Causas infecciosas
➤ Bacterianas (Pielonefrite, leptospirose)
➤ Micóticas (Candidíase, blastomicose)
➤ Parasitárias (Leishmaniose)
➤ Virais (PIF, FeLV)
Causas metabólicas
➤ Hipercalcemia
➤ Hipocalemia
Neoplasia
➤ Linfossarcoma
➤ Carcinoma das células renais
➤ Nefroblastoma
Nefropatia obstrutiva ou de refluxo
Hidronefrose bilateral
➤ Granulomas
➤ Carcinoma das células de transição
Nefrólitos e ureterólitos
Doenças renais proteinúricas
➤ Amiloidose
➤ Glomerulopatias primárias
➤ Glomerulopatias secundárias
➤ Outras
Sequela de falha renal aguda
Desordens tubulointersticiais
Exposição crónica a nefrotoxinas
Associação de medicamentos
Idiopático
Desordens imunomediadas
Isquemia renal

1.2.3. Apresentação clínica

Os primeiros sinais clínicos a aparecerem devido a doença renal crónica é a polidipsia e a poliúria, e algumas vezes noctúria e incontinência urinária, causados pela diminuição da capacidade de concentrar urina. Os sintomas do trato gastrointestinal devido à uremia são a anorexia, náuseas, vômitos, ulceração oral e estomatite, necrose das margens da língua, halitose, diarreia, melena e hematoquezia. Pode também existir perda de peso, perda de massa muscular, hipotermia, letargia, fraqueza, tremores musculares, pericardite e pneumonia urémica, hipertensão, alteração do comportamento (encefalopatia urémica ou hipertensiva), osteodistrofia renal e diáteses hemorrágicas (D. Polzin, 2010).

1.2.4. Fisiopatologia

Na DRC deve-se considerar a fisiopatologia tanto a nível do órgão como a nível sistémico. Ao nível do rim a principal alteração patológica é a perda de nefrónios e a diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG). Esta diminuição da TFG leva à acumulação no plasma de substâncias, que são normalmente excretadas pelo rim, e que se encontram especificadas na **tabela 2** (Nelson & Couto, 2009).

Tabela 2 - Substâncias que podem estar aumentadas no sangue, em gatos com DRC

Aminoácidos
Amónia
Aminas aromáticas e alifáticas
Creatinina
Adenosina monofosfato cíclica
Gastrina
Glucagon
Hormona do crescimento
Componentes guanidínicos
Hormona paratiroideia
Péptidos
Fenóis
Fosfato
Polióis
Derivados de purina e pirimidina
Renina
Ribonuclease
Ureia
Ácido úrico

O síndrome urémico desenvolve-se pelo acumular destas substâncias no plasma, e caracteriza-se por um desequilíbrio do sódio e água, anemia, intolerância aos hidratos de carbono, distúrbios neurológicos e do tracto gastrointestinal, osteodistrofia, incompetência imunológica e acidose metabólica (Nelson & Couto, 2009).

Uma vez que o rim também funciona como um órgão endócrino e tem uma importante função no catabolismo de diversos péptidos hormonais, a DRC pode levar a distúrbios hormonais. O rim produz eritropoietina e hidroxila a 25-vitamina D no carbono 1, o que acontece na DRC é que há uma diminuição da produção da eritropoietina, levando a uma anemia não regenerativa (Nelson & Couto, 2009). A diminuição da hidroxilação da 25-vitamina D leva a uma diminuição da forma activa da vitamina D, que conseqüentemente leva à diminuição da absorção intestinal de cálcio, e que culmina com valores de cálcio séricos baixos. Para além disso o rim perde a capacidade de reabsorver o cálcio nos túbulos, estes dois acontecimentos levam à hipocalcemia (Cunningham, 2004).

O rim perde ainda a capacidade de excretar o fósforo, e leva a que este se acumule no plasma, originando hiperfosfatemia (DiBartola, 2010).

Os valores baixos de cálcio e os valores altos de fósforo no plasma estimulam a produção de PTH (Cunningham, 2004). O aumento da PTH resulta tanto da estimulação do cálcio e fósforo, como pela não eliminação renal, levando ao hiperparatiroidismo secundário renal (Nelson & Couto, 2009).

1.2.4.1. Hiperfosfatemia

O rim tem um papel muito importante na excreção de fósforo, embora também participe na sua reabsorção parcial ao nível dos túbulos renais. Se houver uma diminuição na TFG, e o aporte de fósforo na dieta se mantiver, esta situação vai levar à retenção de fósforo e conseqüente hiperfosfatemia. No entanto, numa fase inicial da DRC desenvolve-se um mecanismo compensatório pelos nefrónios funcionais, e o rim deixa de reabsorver fósforo, deste modo podem-se manter valores normais. Esta compensação tubular é uma conseqüência do efeito fosfatúrico do factor de crescimento fibroblástico- 23 (FCF-23) e da PTH. Quando a TFG desce em 20% do normal este efeito adaptativo atinge o seu limite e começa-se a evidenciar a hiperfosfatemia (Polzin, 2010).

A conseqüência primária da retenção de fósforo e da hiperfosfatemia é o agravamento e progressão da doença renal crónica (Finco *et al.*, 1992; Block *et al.*, 1998; King *et al.*, 2007; Boyd *et al.*, 2008). Níveis elevados de fósforo conduzem à calcificação

vascular não só pelo importante aumento do produto Ca x P, mas também pelas suas concentrações intracelulares elevadas, bem como as de cálcio. Acontece que ocorre um mecanismo de transporte activo através do canal Na(sódio)-P(fósforo) e PiT-1 (transportador de fosfato-1) que resulta numa alteração fenotípica das células musculares lisas vasculares em células com características osteoblásticas, e essa alteração leva à calcificação (Schiffrin *et al.*, 2007).

Já foi demonstrado que as altas concentrações séricas de fósforo estão directamente relacionadas com o aumento de mortalidade em humanos, gatos e cães (Finco *et al.*, 1992; Block *et al.*, 1998; King e tal., 2007; Boyd e tal., 2008). Em pessoas tratadas com hemodiálise para DRC, com valores de fósforo abaixo dos 6,5 mg/dL, o risco de mortalidade mantêm-se estável, no entanto, acima deste valor aumenta significativamente o risco de mortalidade. Pacientes com valores de fósforo entre 6,6 e 7,8 mg/dL, têm 13% mais de risco de mortalidade do que pacientes com valores no intervalo de referência (4,6 e 5,5 mg/dL). Pacientes no intervalo 7,9 a 16,9 mg/dL têm mais 34% de risco de mortalidade do que pacientes no intervalo de referência. Não foi encontrada relação entre hiperfosfatemia ligeira (5,0 a 6,5 mg/dL) e um risco de mortalidade elevado (Block *et al.*, 1998).

1.2.4.2. Anemia

A principal causa de anemia na DRC é a diminuição de produção de eritropoietina, no entanto estão também associados outros processos, tais como, diminuição do tempo de semi-vida dos eritrócitos, deficiências nutricionais (como falta de vitamina B6 e B12, niacina e ácido fólico), toxinas urémicas inibidoras da eritropoiese (tais como a PTH), perda de sangue gastrointestinal, falta de ferro, e mielofibrose (Rennke & Denker, 2007; Nelson & Couto, 2009).

O tipo de anemia que se desenvolve é normocrómica, normocítica, não regenerativa. Na medula encontra-se hipoplasia dos precursores dos eritrócitos, com pouca ou nenhuma interferência com a leucopoiese e a megacariocitopoiese. A severidade da anemia está geralmente relacionada com a quantidade de perda de massa renal (Polzin, 2010).

1.2.4.3. Acidose metabólica

A acidose metabólica aparece geralmente em fases mais tardias da DRC, e é mais uma consequência da DRC do que uma causa de progressão da doença (Elliot *et al.*, 2003a).

A acidose ocorre quando a determinada altura da DRC a função renal já não tem mais mecanismos compensatórios para prevenir a acidose. Os nefrónios vão deixando de ter capacidade de segregar amónia (amoniogénese) (Elliot *et al.*, 2003b) e como tal vai ocorrer também retenção de iões hidrogénio (Polzin, 2010). Para além disso a filtração de fosfato e componentes sulfatados diminui, bem como a capacidade de reabsorção de protões, contribuindo para que a acidose se acentue (Kimmel, 1998).

1.2.4.4. Azotemia

A azotemia define-se pelo aumento das concentrações no sangue de ureia, creatinina e outras substâncias não proteicas nitrogenadas. A azotemia renal ocorre quando existe dano ou perda de nefrónios (Nelson & Couto, 2009). A maioria dos resíduos do catabolismo proteico são excretados através da filtração glomerular, como tal na DRC esta capacidade está comprometida, uma vez que a taxa de filtração glomerular está muito diminuída. Esta retenção pode ser agravada quando a função tubular está comprometida ou quando existem factores extra-renais que levem a hipoperfusão renal e ao aumento do catabolismo proteico (Polzin, 2010).

As concentrações de ureia nitrogenada no sangue (BUN) correlacionam-se razoavelmente bem com os sinais clínicos de uremia. Deste modo, na prática clínica a BUN é um bom marcador de retenção de toxina urémicas. Níveis de BUN baixos na DRC não são um bom achado clínico, uma vez que representa aporte proteico deficiente, que pode ser devido a dietas mal formuladas ou baixa ingestão de alimento. No entanto, a creatinina continua a ser o melhor indicador de taxa de filtração glomerular na DRC, visto ser o parâmetro menos influenciado por factores extrarenais. Como tal, a BUN e a creatinina devem ser sempre interpretadas em conjunto, principalmente em animais com dietas restritas em proteína, que geralmente é o caso dos animais com DRC. Nestes casos o rácio BUN/creatinina no sangue estará diminuído. Quando se encontra aumentado pode ser sugestivo de aumento do catabolismo proteico, hemorragia gastrointestinal, desidratação, anorexia ou perda de massa muscular (Polzin, 2010).

1.2.4.5. Hipocalemia

Ao contrário do que ocorre nos cães, nos gatos a hipocalemia está muito associada à DRC. Quando ocorre nos cães, é geralmente iatrogénico, como consequência da fluidoterapia (Dow & Fettman, 1992; DiBartola *et al.*, 1993). Gatos com DRC são geralmente alimentados

com dietas restritas em sódio, esta diminuição de sódio activa o sistema renina-angiotensina, e resulta numa caliurése inadequada (Buranakar e tal., 2004). A diminuição de ingestão de alimento, desidratação ligeira persistente, perda de massa muscular, poliúria, e vômitos podem também levar a hipocalémia em animais com DRC. A depleção de potássio pode ser um factor agravante da DRC, pois pode levar a nefrite intersticial linfoplasmocitária. (DiBartola, 2009) Em muitos gatos com DRC hipocalémicos, após a correcção dos níveis de potássio melhoram muito a função renal, o que é sugestivo de que a hipocalémia pode piorar a função renal, mas de forma reversível (Polzin, 2010).

1.2.4.6. Hipocalcemia e Hipercalemia

Gatos com DRC podem apresentar concentrações séricas de cálcio total, ionizado ou quelado baixas, normais ou altas (Barber & Elliott, 1998; Schenck e Chew, 2003). As quantidades de cálcio quelado podem variar muito o que torna difícil prever as concentrações de cálcio ionizado, apesar disso, muitas vezes aumentos no cálcio quelado originam concentrações séricas de cálcio total normal, mesmo quando há hipocalcemia ionizada. As concentrações de cálcio total não reflectem de forma fidedigna as concentrações de cálcio ionizado em gatos com DRC (Schenck & Chew, 2003; Kruger *et al.*, 1996).

A interpretação das concentrações de cálcio nos gatos com DRC é complicada, e piora quando ocorre hipercalemia idiopática. (DiBartola, 2009) Foi realizado um estudo que mostrou que só em gatos em estado final de doença renal é que apresentavam baixas concentrações de cálcio ionizado, enquanto concentrações elevadas é muito incomum independentemente do estadio da doença (Barber & Elliott, 1998).

Pode ainda ocorrer hipercalemia ionizada como consequência da DRC, isto acontece em casos de hiperparatiroidismo secundário severo, ou iatrogenicamente, administração de doses de calcitriol excessivas ou administração de quelantes de fósforo intestinais constituídos por cálcio (Polzin, 2010). As concentrações de calcitriol séricas encontram-se diminuídas na DRC avançada, e geralmente normais nos casos mais suaves ou moderados. (DiBartola, 2009)

1.2.4.7. Hiper magnesemia

Os rins são a principal via de excreção de magnésio, como tal, na DRC vai haver um acúmulo de magnésio devido à inadequada excreção. O magnésio quelado vai-se encontrar

aumentado e o magnésio ionizado pode estar aumentado, normal ou diminuído. Ainda permanece muito por elucidar os mecanismos de controlo do magnésio (Polzin, 2010).

1.2.4.8. Calcificação metastática

Quando os valores de fósforo aumentam e os de cálcio permanecem normais o produto dos dois aumenta e leva a precipitação de fosfato de cálcio nos tecidos, quando este ultrapassa os 70mg/dL (Polzin, 2010). Os tecidos onde o fosfato de cálcio se precipita mais é nos vasos sanguíneos, articulações e tecidos moles, e este processo tem o nome de calcificação metastática (Polzin, 2010).

Os pacientes em estadio final de doença renal crónica têm muitas vezes um produto Ca x P muito elevado e tende para uma maior calcificação. Vai haver calcificação da aorta com diminuição da sua elasticidade, resultando em hipertensão. Esta hipertensão irá induzir uma hipertrofia ventricular esquerda concêntrica, aumentando o risco de doença cardiovascular (Schiffrin *et al.*, 2007).

A calcificação ocorre com mais frequência ao nível das fibras musculares e das fibras elásticas na túnica média das artérias elásticas e musculares, e válvulas cardíacas. Existem três mecanismos envolvidos na calcificação vascular na DRC, são eles a precipitação passiva de Ca e P, efeitos de moléculas indutoras da transformação osteogénica e da formação de hidroxiapatite, e a falta de inibidores da calcificação. Estes indutores e promotores induzem um fenótipo osteoblástico nas células musculares lisas na DRC (alguns exemplos de promotores da calcificação relacionados com a uremia são a hiperfosfatemia, níveis séricos de PTH elevados e níveis séricos de Leptina elevados; exemplo de inibidores da calcificação são a fetuína-A, proteína óssea morfogénica-7, osteopontina, pirofosfato entre outros) (Schiffrin *et al.*, 2007).

Os tecidos moles em que a calcificação metastática ocorre mais, é em órgãos que secretam grande quantidade de protões, como o estômago e os rins, nos quais o bicarbonato leva a um aumento de pH, que promove a precipitação de fosfato de cálcio hidrogénico (bruxite) (Brushinsky, 1998). Em gatos com DRC os pulmões e o fígado encontram-se também frequentemente mineralizados (Block *et al.*, 1998).

A calcificação metastática, como já foi referido, é influenciada pelas concentrações de cálcio e fósforo, mas existem outros factores muito importantes como a actividade da fosfatase alcalina localmente e as características físico-químicas locais, como o pH. Com a mesma quantidade de produto cálcio-fosfato, em ambientes mais alcalinos a quantidade de

sais de cálcio que precipitam é mais alta do que em meios mais ácidos (Shear & Kramer, 1928). Isto pode-se averiguar em órgãos que são mais susceptíveis à calcificação metastática como o estômago, os rins e os pulmões, que secretam iões hidrogénio, promovendo um meio alcalino nos tecidos (Mulligan, 1947; Greenberg & Suster, 1994). Deste modo, pensa-se que ao nível dos pulmões o pH do sangue seja mais alcalino do que nos outros órgãos, devido à remoção constante de CO₂. E ainda nos pulmões, os lobos craniais serão os mais afectados pela calcificação, uma vez que o pH é mais alto e a pressão de CO₂ mais baixa, relativamente aos lobos caudais (West, 1966). Esta diferença deve-se ao facto do rácio ventilação/perfusão ser maior nos lobos craniais do que nos caudais (West, 1990).

1.2.4.9. Hipertensão e Complicações

A doença renal crónica é a principal causa secundária de hipertensão em cães e gatos, e deve ser controlada uma vez que pode levar a lesão de órgãos. A hipertensão está presente quando a pressão sanguínea sistólica e/ou diastólica está aumentada. Wilfried Kraft e Beate Egner estabeleceram limites, que se apresentam na tabela 3, para a classificação da hipertensão, que foram aprovados pela Sociedade Veterinária de Pressão Sanguínea na Conferência do American College of Veterinary Internal Medicine em 2002 (Kraft & Egner, 2003).

Tabela 3 - Limites para a hipertensão arterial (Kraft & Egner, 2003)

	Cães e Gatos	Variações consoante a raça (cães)
	(sistólica/diastólica)	
Hipertensão suave	>150/95	+ ~20mmHg
Hipertensão moderada	>160/100	+ ~30mmHg
Hipertensão severa	>180/120	+ ~50mmHg

A doença renal crónica desenvolve mecanismos hemodinâmicos que têm consequências cardiovasculares directas. A activação do sistema simpático, do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e o aumento de factores de crescimento levam à hipertrofia ventricular esquerda, ao aumento da frequência cardíaca, ao aumento do volume de ejeção e consequentemente do «output» cardíaco, todos estes acontecimentos juntos resultam em hipertensão sanguínea. O aumento da frequência cardíaca desenvolve-se pela anemia que se origina da doença renal crónica e o volume de ejeção aumenta pela retenção de fluidos e de sódio (Kraft & Egner, 2003). Pela diminuição de aporte de fluxo sanguíneo, da TFG e anemia que se geram na doença renal crónica ocorre uma activação do sistema nervoso simpático, na

tentativa de melhorar a perfusão renal. A activação do sistema nervoso simpático induz vasoconstrição, aumento da hormona anti-diurética (ADH) (que leva à retenção de fluídos) e aumento das concentrações de renina. A activação do sistema SRAA também induz vasoconstrição e aumento das concentrações de ADH e aldosterona, que por sua vez levam à retenção de fluidos. A soma de todos estes mecanismos culmina no aumento da pressão sanguínea (Kraft & Egner, 2003).

Na doença renal crónica ocorre ainda o importantíssimo fenómeno de calcificação metastática ao nível das artérias, que diminui a elasticidade das artérias aumentando a resistência periférica total, o que leva ao aumento da hipertensão. Outro acontecimento que também leva ao aumento da resistência periférica total é a diminuição da concentração de vasodilatadores, pela reduzida síntese e libertação de prostaglandinas, bradiquininas, etc (Kraft & Egner, 2003).

Os sistemas mais afectados geralmente são os mais vascularizados, são eles os olhos, os rins, o sistema nervoso e o sistema cardiovascular. A vasoconstrição que ocorre como medida de protecção dos órgãos pode piorar a situação, uma vez que pode induzir isquemia, enfarte e perda da função endotelial capilar, que resulta em edema e hemorragia (Kraft & Egner, 2003).

Foi descoberto há relativamente poucos anos um modo mais complexo de activação do sistema simpático. Descobriu-se um regulador da função cardíaca e da pressão sanguínea, produzido pelo rim ao nível dos glomérulos e túbulos proximais, cardiomiócitos e outros tecidos, ao qual designaram de renalase. Esta molécula metaboliza as catecolaminas, transformando a dopamina em epinefrina, e de seguida a epinefrina em norepinefrina. Ao contrário de outras oxidases a renalase encontra-se no plasma de indivíduos saudáveis, mas não é detectável em estados urémicos. De que maneira a falta de renalase promove a activação do SRAA e a hipertensão ainda se encontra por estabelecer (Schiffrin *et al.*, 2007).

1.2.5. Diagnóstico

1.2.5.1. Parâmetros sanguíneos

A creatinina é o parâmetro sanguíneo menos influenciado por factores extra renais, e como tal, é preferido à BUN. As primeiras elevações da creatinina ocorrem quando 75% da função renal se perdeu. Quando esta se encontra acima de 440 a 530 $\mu\text{mol/L}$ (5,0 – 6,0 mg/dL), cerca de 85% ou mais da função renal já se perdeu. Os valores de creatinina estão significativamente diminuídos em gatos emaciados, logo, deve ser levado em conta quando se

avaliam os parâmetros de creatinina num gato magro. Nestes casos os valores de BUN reflectem melhor a função renal, se o estado de hidratação estiver normal e se se excluírem outros factores não renais (Norsworthy *et al.*, 2011).

É importante diferenciar falha renal aguda de crónica. Deve-se realizar um hemograma e um hematócrito, para avaliar a presença ou ausência de anemia. Na doença renal crónica geralmente existe anemia não regenerativa, enquanto que na doença renal aguda não existe anemia (de origem renal). Os níveis de potássio na falha renal aguda costumam estar altos, enquanto que na falha renal crónica estão diminuídos (Norsworthy *et al.*, 2011).

Outros parâmetros também devem ser medidos, tais como, o cálcio, fósforo, sódio, cloro, bicarbonato e a concentração de albumina (Polzin, 2006).

É importante medir a pressão sanguínea, porque gatos com doença renal crónica apresentam hipertensão sistémica (Norsworthy *et al.*, 2011).

1.2.5.2. Parâmetros urinários

A azotemia é um achado comum em gatos idosos, portanto é errado concluir-se que é uma prova definitiva de doença renal, é necessário confirmar que é de origem renal. Isto pode ser feito realizando uma urianálise na mesma altura que os parâmetros bioquímicos. Se a densidade urinária encontrada for maior do que 1.045, estamos perante uma azotemia pré-renal, uma vez que o rim preserva a sua capacidade de concentrar a urina. Se a densidade urinária estiver entre 1.035 e 1.045, a azotemia pode ou não ser de origem renal. Deve-se corrigir a desidratação ou a depleção de volume, se a azotemia persistir após a correcção, ou não se encontrar uma causa alternativa, ou ainda se a azotemia persistir durante muito tempo (semanas a meses), aumenta a probabilidade da azotemia ser de origem renal. Se a densidade urinária for inferior a 1.035, é altamente indicativo de azotemia de origem renal. A causa não renal mais comum de diminuição da capacidade de concentrar urina em gatos geriátricos é o hipertiroidismo. Deve-se portanto medir a Tiroxina (T4) total (Polzin, 2006).

Embora seja de esperar que após os valores de creatinina aumentarem, a densidade urinária diminua, alguns gatos conseguem preservar valores de densidade urinária acima de 1.020. Isto acontece porque os gatos têm uma capacidade de concentrar urina maior que a dos cães, preservando essa capacidade até mais tarde (Norsworthy *et al.*, 2011).

A redução da capacidade de concentrar urina não é apenas um sinal de doença renal, logo é importante realizar-se uma urianálise completa. Outros indicadores de doença renal importantes são a proteinúria, hematuria, piúria, bacteriúria e cilindrúria (Polzin, 2006).

Proteinúria ligeira persistente é um achado comum em gatos com doença renal crónica. Pode ser observada cilindrúria com proteinúria ou doença renal activa (Polzin, 2006).

Deve-se ponderar a presença de nefrólitos em gatos geriátricos com hematúria, aproximadamente 40% a 50% dos gatos com doença renal crónica pode apresentar nefrólitos. Dois terços das infecções do trato urinário em gatos geriátricos ocorre em gatos com doença renal crónica, portanto, deve-se considerar infecção do trato urinário e possível pielonefrite em casos que apresentem piúria e/ou bacteriúria (Polzin, 2006).

É ainda importante para diagnosticar doença renal o ratio proteína/creatinina na urina e cultura urinária (Polzin, 2006). O rácio é importante de se determinar uma vez que não é influenciado pela concentração de solutos total na urina, enquanto que a concentração de proteína e da creatinina por si só são (Neumann *et al.*, 2004; Brown *et al.*, 2007).

1.2.5.3. Parâmetros imagiológicos

Em gatos com doença renal crónica, ainda é possível realizar-se ultrassonografia e radiografia que permitem a visualização de alterações indicativas de DRC (Hudson, J. & Holland, M., 2011).

1.2.5.4. Biópsia renal

A biópsia renal deve ser realizada quando o tratamento a instituir pode mudar consoante as alterações histológicas encontradas. É importante para diferenciar DRA de DRC, diferenciar patologias glomerulares com perda de proteína, entre outras. A proteinúria é um achado com indicação para realizar biópsia em cães e gatos (Menon *et al.*, 2009).

1.2.6. Estadiamento da doença renal crónica de acordo com o International Renal Interest Society (IRIS, 2007)

O estadiamento da doença renal é um passo muito importante na prática clínica, para que se proceda a um correcto diagnóstico e tratamento, bem como um acompanhamento correcto da evolução da doença. Foi criado em 1998, em Viena de Áustria no oitavo congresso anual da Sociedade Europeia de Medicina Interna Veterinária. Por detrás deste desenvolvimento estão dezassete Médicos Veterinários nefrologistas provenientes de oito países diferentes, com o objectivo de ajudarem os clínicos na sua abordagem ao diagnóstico e tratamento da insuficiência renal.

Este estadiamento é feito através da medição da creatinina no plasma (deve ser medida pelo menos 2 vezes no paciente estável), da pressão sanguínea e da proteinúria.

Tabela 4 - Estadiamento feito consoante os níveis plasmáticos de creatinina em gatos

Estadio	Creatinina no plasma μmol/l mg/dl	Comentários
-	<140 <1.6	Em risco de DRC Pacientes identificados com risco de DRC, realizar exames de rotina e tomar medidas para reduzir os factores de risco
1	<140 <1.6	Não azotémico Presença de outra anormalidade renal (por exemplo: incapacidade de concentrar urina, sem causa não renal identificável; rins anormais à palpação e/ou achados imagiológicos; proteinúria de origem renal persistente; biópsia renal com alterações; níveis de creatinina progressivamente elevados)
2	140 - 249 1.6 - 2.8	Azotemia renal suave (o limite inferior do intervalo é o mesmo para muitos laboratórios, no entanto, a sensibilidade da medição da creatinina como teste de rotina indica que animais com valores de creatinina próximos do limite superior do intervalo normal, muitas vezes têm falha excretória) Sinais clínicos geralmente suaves ou ausentes
3	250 - 439 2.9 - 5.0	Azotemia renal moderada Podem estar presentes sinais clínicos sistémicos
4	>440 >5.0	Azotemia renal severa Geralmente estão presentes sinais clínicos Sistémicos

O objectivo do segundo passo do estadiamento é determinar a presença de proteína na urina, de origem renal (isto significa já ter excluído causas pré ou pós-renais), e seguidamente calcular o rácio proteína/creatinina na urina. A proteinúria não deve ser medida através de tiras de urina, uma vez que pode originar falsos positivos. O paciente deve ser avaliado quanto à possibilidade de existência de inflamação do trato urinário e/ou hemorragia, como causa da proteinúria.

Idealmente o estadiamento deve ser feito com base em três amostras de urina colhidas ao longo de pelo menos 2 semanas.

Tabela 5 - Subestadiamento feito consoante o valor do rácio proteína/creatinina na urina em gatos

Valores do rácio proteína/creatinina na urina	Sub-estadio
<0.2	Não-proteinúrico (NP)
0.2 a 0.4	Proteinúria no limite (PL)
>0.4	Proteinúrico (P)

Os pacientes que apresentam proteinúria no limite de forma persistente, devem ser re-avaliados dois meses depois. Há medida que a função renal piora, a proteinúria pode diminuir, e por esta razão se torna menos comum nos estadios 3 e 4 (de acordo com a quantidade de creatinina no plasma).

O terceiro passo é fazer um subestadiamento de acordo com o grau de risco de dano de órgãos, ou se já existe complicações ou dano de órgãos, devido à hipertensão. Portanto, é feito um subestadiamento através da medição da pressão sanguínea. Devem ser feitas várias medições, idealmente a cada dia, no entanto pode-se fazer com um intervalo de 2 horas.

Tabela 6 - Subestadiamento feito consoante os valores de pressão sanguínea

Pressão sanguínea sistólica mmHg	Pressão sanguínea diastólica mmHg	Adaptação quando existem intervalos específicos para uma determinada raça	Subestadio da pressão arterial
<150	<95	<10 mm Hg acima do intervalo de referência	0 Risco mínimo
150 – 159	95 - 99	10 – 20 mm Hg acima do intervalo de referência	1 Risco baixo
160 – 179	100 - 119	20 – 40 mm Hg acima do intervalo de referência	2 Risco moderado
≥ 180	≥ 120	≥ 40 mm Hg acima do intervalo de referência	3 Risco elevado
Sem evidência de complicações ou dano de órgãos			Sem complicações (SC)
Evidência de complicações ou dano de órgãos			Complicações (C)
Pressão sanguínea não medida			Risco não determinado (RND)

1.3. Hiperparatiroidismo Secundário Renal

O hiperparatiroidismo caracteriza-se por um aumento contínuo da secreção da PTH pelas células chefe da paratiróide. A PTH controla a concentração de cálcio ionizado no sangue e no fluído extracelular, minuto a minuto. Consequentemente, o maior regulador da secreção da PTH é a concentração de cálcio ionizado no sangue (Capen, 2007).

1.3.1. Fisiologia

Quando ocorre uma diminuição da concentração sérica de cálcio ionizado aumenta a secreção de PTH, e vice-versa. Para corrigir esta diminuição de cálcio, a PTH estimula a reabsorção renal de cálcio e inibe a reabsorção de fosfato, estimula a síntese da forma activa da vitamina D pelo rim, e estimula a reabsorção óssea. Este aumento de PTH, secundário a uma falha renal é uma resposta fisiológica. O objectivo é aumentar as concentrações séricas de cálcio ionizado e total, e diminuir a concentração séricas de fósforo (Nelson & Couto, 2009).

1.3.2. Incidência

Ao contrário do que se possa pensar o HSR aparece em estadios iniciais de DRC. Foi realizado um estudo em que a prevalência de HSR em gatos com DRC é de 84%. Neste estudo esta doença esteve presente em 100% dos gatos em estadio final de DRC e em 47% dos gatos assintomáticos apenas com parâmetros bioquímicos que evidenciam DRC. Poderá estar presente em animais com valores séricos de cálcio e fósforo normais (Barber & Elliott, 1998).

1.3.4. Patofisiologia

Na DRC o hiperparatiroidismo tem uma origem multifactorial e ocorre hiperplasia da paratiróide. O FGF-23, que é uma hormona fosfatúrica, numa fase inicial de DRC atenua a retenção do fósforo. No entanto, tem um efeito indesejável, uma vez que diminui a actividade da 1 α -hidroxilase e consequentemente leva a uma diminuição dos níveis de calcitriol (Gutierrez *et al.*, 2005). Como o calcitriol inibe a PTH, a sua diminuição vai levar a que a PTH aumente, originando o HSR. Numa fase inicial este aumento da PTH induz um aumento da actividade da 1 α -hidroxilase, apesar da retenção do fósforo, o que leva à normalização do calcitriol. No entanto, à medida que a DRC progride a capacidade de produção do calcitriol diminui, e aí os níveis vão permanecer sempre baixos (Chew *et al.*, 1992; Nagode *et al.*,

1996). Para além disso ocorre proliferação das células paratiroideias levando a uma diminuição no número de receptores de vitamina D e de receptores sensitivos de cálcio na paratiróide, tornando o cálcio e a vitamina D incapazes de controlar as células paratiroideias. Há medida que esta proliferação aumenta é frequente desenvolver-se uma proliferação clonal (hiperplasia nodular) que diminui ainda mais os receptores da vitamina D e os receptores sensitivos de cálcio, tornando muito mais difícil controlar o hiperparatiroidismo (Felsenfeld & Rodriguez, 1999; Rodriguez *et al.*, 2005). Os níveis de PTH constantemente elevados vão induzir uma resistência do esqueleto a esta hormona, elevando o ponto em que o cálcio induz a supressão de PTH. Esta resistência deve-se à diminuição da expressão fenotípica dos receptores da PTH e aos altos níveis de fosfato séricos. Vai estar limitada a libertação de cálcio, e uma vez que o ponto em que o cálcio causa supressão da PTH está aumentado vai permitir que o hiperparatiroidismo se mantenha, mesmo com valores séricos de cálcio ionizado normais ou elevados. Nalguns casos, os altos níveis de PTH superam a resistência óssea desenvolvendo um alto metabolismo ósseo, levando ao que se chama histologicamente de osteodistrofia fibrosa (Rodriguez & Lorenzo, 2009).

Foi demonstrado em estudos realizados recentemente que a retenção de fósforo tem um papel primário e directo no desenvolvimento do HSR. Demonstrou-se que o fósforo estimula a secreção de PTH em culturas de paratiróide (Almaden *et al.*, 1996). A restrição de fósforo em cães e humanos com DRC mostrou uma diminuição na secreção de PTH, sem que os níveis de calcitriol séricos se alterassem (Lopez-Hilker *et al.*, 1990; Combe & Aparício, 1994). Em pessoas com DRC suave a moderada não tratada (concentração de creatinina sérica ≤ 3.0 mg/dL), a concentração de fósforo sérico está directamente relacionada com a PTH, independentemente dos níveis de cálcio sérico e de 1,25-dihidroxivitamina D (Kates *et al.*, 1997). Esta correlação estava presente, mesmo nos casos em que os valores de fósforo estão normais. Logo, para que o fósforo influencie a secreção de PTH não é preciso que haja hiperfosfatemia (Kates *et al.*, 1997; Barber & Elliott, 1998). Foi ainda sugerido que a ingestão de altas quantidades de fósforo agravam a uremia, devido a um metabolismo anormal do fósforo, causando aumento das células da paratiróide (Kates *et al.*, 1997).

Em casos de DRC mais avançados, as toxinas urémicas aparentemente previnem a inibição da proliferação das células da paratiróide, induzida pelo calcitriol (Canalejo *et al.*, 2003). Nesta altura só as concentrações séricas de cálcio é que se correlacionam com a actividade da PTH no soro (Kates *et al.*, 1997). Os níveis de calcitriol uma vez baixos, vão interferir de forma prejudicial na absorção de cálcio intestinal, o que representa um

acontecimento importante no desenvolvimento do hiperparatiroidismo nestes casos de DRC avançada. Muitas vezes, gatos com DRC apresentam baixas concentrações de cálcio ionizado no sangue. No entanto, num estudo realizado por Barber e Elliott, gatos que apresentavam HSR não apresentavam alterações no cálcio ionizado, só se encontraram alterações em gatos em estado final da DRC (Barber & Elliott, 1998).

1.3.5. Consequências clínicas

1.3.5.1. Alterações ósseas

A consequência clínica mais conhecida e documentada que advém do HSR é a osteodistrofia renal. No entanto, é uma condição que a maior parte das vezes não manifesta sinais clínicos e pode ser difícil de identificar. Nos cães imaturos, quando apresentam DRC, manifesta-se mais do que nos cães mais velhos e nos gatos, provavelmente porque o seu metabolismo ósseo é mais activo nesta altura do crescimento, e se ressentir mais com o hiperparatiroidismo. Os ossos mais afectados são os do crânio e a mandíbula, não se apurou ainda a razão, e podem tornar-se desmineralizados ao ponto em que os dentes se tornam móveis e ocorrem alterações fibrosas (especialmente na maxila). Com a remodelação óssea e proliferação do tecido conjuntivo a face pode apresentar-se distorcida, e pode ocorrer fractura da mandíbula (incomum). Existem outras manifestações clínicas que podem ocorrer, mas que são menos comuns como lesões quísticas ósseas, dor óssea e atraso no crescimento (nos animais jovens) (Polzin, 2010). A osteodistrofia renal pode ser classificada histopatologicamente de três formas, remodelação óssea elevada, remodelação óssea baixa, ou a combinação das duas. A osteodistrofia fibrosa é classificada histopatologicamente em remodelação óssea elevada, parte do osso perde a estrutura lamelar, há reabsorção da zona cortical e fibrose da medula óssea. A osteomalácia é classificada em remodelação óssea baixa, e nestes casos a superfície do osso está revestida de osteóides não calcificados e a actividade celular está diminuída. A osteomalácia é comum em pacientes com severa deficiência em vitamina D. A combinação das duas formas de remodelação tem características tanto de uma como de outra (Sherrard *et al.*, 2003).

1.3.5.2. Alterações cardiopulmonares

Já foi documentado em humanos calcificação pulmonar metastática, que morreram por calcinose severa sistémica, devido a uma desregulação de hiperparatiroidismo (Schweitzer *et al.*, 1978; Wang & Guyton, 1979; Khafif *et al.*, 1990). No entanto, existem estudos que

demonstram que nem sempre a relação entre a calcificação metastática e os níveis do produto $Ca \times P$ está presente. (Conger *et al.*, 1975; Kuzela *et al.*, 1977; Bein *et al.*, 1979; Bloodworth & Tomashefski, 1992). Foi construída uma hipótese para os casos em que ocorre calcificação metastática sem que o produto $Ca \times P$ esteja aumentado, pensa-se então que pacientes azotémicos ou previamente azotémicos, níveis elevados de PTH e/ou administração exógena de vitamina D possam promover uma sensibilização dos tecidos, tornando-os mais susceptíveis à precipitação de fosfato de cálcio mesmo com valores deste normais (Allegra, 1965). Foi realizado um estudo em cães que suporta esta teoria. Neste estudo entraram três grupos, cães saudáveis, cães com DRC e cães com DRC paratiroidectomizados (PTX) (os dois grupos com o mesmo grau e duração de DRC), e foram avaliados quanto às concentrações pulmonares de cálcio, a capacidade de distensão pulmonar (CDP), a pressão arterial média na artéria pulmonar (PAMAP), a pressão ventricular direita (PVD) e a hipertrofia ventricular direita (HVD). Os cães PTX mantiveram-se normocalcémicos e com níveis de PTH indetectáveis, enquanto que os cães apenas com DRC tinham valores de PTH elevados. Houve HVD nos cães com apenas DRC e nos PTX não, os níveis de cálcio nos pulmões estavam severamente elevados nos cães apenas com DRC (7656 +/- 1657 mg/kg) e nos PTX os níveis de cálcio estavam aumentados de forma menos marcada (1057 +/- 117 mg/kg), relativamente ao intervalo normal (673 +/- 34 mg/kg). Nos cães com DRC não PTX a PVD e a PAMAP estavam marcadamente aumentadas e a CDP estava bastante diminuída, comparativamente com os cães com DRC e PTX. Foram ainda acompanhados três cães adicionais com DRC há um ano, que foram depois PTX e onde se constatou que estes acontecimentos descritos em cima para os cães com apenas DRC se corrigiram ao longo do ano seguinte. Os cães com a paratiróide intacta apresentavam alterações que mostram que a PTH e a calcificação metastática têm grandes efeitos negativos na função pulmonar (Akmal *et al.*, 1995).

1.3.5.3. Alterações hematológicas

A toxicidade da PTH é mediada pela entrada reforçada de cálcio nas células com receptores membranares PTH ou PTH2. Esta entrada de cálcio inibe a oxidação mitocondrial e a produção de Adenosina-trifosfato (ATP). A saída de cálcio das células está diminuída devido à diminuição de produção de ATP e à destruição dos canais de troca sódio-cálcio. Pela acumulação de cálcio intracelular vai ocorrer disfunção e morte celular (Nagode *et al.*, 1996). Os eritrócitos, como células que são, também vão ser afectados. Há um aumento de cálcio nos

eritrócitos comprometendo a sua integridade e levando à fragilidade osmótica destas células. A piorar a situação ocorre uma diminuição da eritropoiese, devido aos efeitos da PTH nos ossos que conduz à fibrose da medula óssea (Potasman & Better, 1983).

1.3.5.4. Alterações cardíacas e musculares

Na mitocôndria a PTH inibe a respiração mitocondrial, diminui a fosforilação, e promove o desacoplamento da fosforilação oxidativa. Estes três efeitos negativos da PTH diminuem a produção de ATP que a longo-prazo podem provocar alterações no miocárdio (Bogin *et al.*, 1982).

Também a musculatura esquelética é afectada pela falta de energia (Baczynski *et al.*, 1985). O tratamento com cloridrato de verapamila reverte estes efeitos adversos da PTH. Deste modo, pensa-se que em parte a PTH possa contribuir para a atrofia e disfunção muscular nos pacientes urémicos com HSR (Rodriguez & Lorenzo 2009).

1.3.5.5. Intolerância à glucose

Já foi demonstrado em trabalho experimental que animais urémicos com níveis elevados de PTH desenvolvem intolerância à glucose (Rodriguez & Lorenzo 2009), bem como em humanos (Mak *et al.*, 1985). Mostraram que cães urémicos com a paratiróide intacta apresentavam alterações ao nível do metabolismo da glucose e os que não tinham não apresentavam intolerância à glucose. As células beta são afectadas negativamente pelos níveis altos de PTH, uma vez que não conseguem secretar apropriadamente insulina quando necessário (Rodriguez & Lorenzo 2009).

1.3.5.6. Alterações Leucocitárias

Existe um efeito directo da PTH na função dos linfócitos e leucócitos polimorfonucleados. Em estados agudos de hiperparatiroidismo a PTH estimula a proliferação de linfócitos T e aumento da produção de citoquinas. No entanto, em estados crónicos exerce um efeito contrário (Klinger *et al.*, 1990). Isto leva ao aumento da incidência de infecções pela imunodeficiência que resulta (Rodriguez & Lorenzo 2009).

1.3.5.7. Neuropatias periféricas

Sabe-se que animais em estados urémicos crónicos podem apresentar neuropatia periférica. Uma das razões é o aumento dos níveis de cálcio no cérebro por acção dos níveis

aumentados da PTH. Isto leva a alterações do sistema nervoso central, no entanto foi realizado um estudo que mostra que não é apenas este fenómeno que a PTH promove ao nível do sistema nervoso. Foi então realizado um estudo em cães para avaliar o efeito da PTH e da uremia na velocidade de condução neuro-motora e a quantidade de cálcio nos nervos periféricos. Deste estudo resultou que os cães urémicos e os cães saudáveis a receber extractos de paratiróide, tinham uma quantidade de cálcio nos nervos periféricos bastante aumentada. Os cães que foram tiroparatiroidectomizados antes de lhes ser induzido um estado urémico por nefrectomia bilateral, não tinham os valores de cálcio nos nervos periféricos aumentados. Por último, quando foram retirados os extractos de paratiróide aos cães que os estavam a receber, estes baixaram os níveis de cálcio nos nervos periféricos para valores normais. O aumento da quantidade de cálcio nos nervos periféricos influencia muito a velocidade de condução neuromotora, diminuindo-a significativamente. Os animais com 3 dias de uremia aguda e com a paratiróide intacta baixaram bastante a velocidade de condução neuromotora. Já os que foram tiroparatiroidectomizados antes da indução da DRA, não apresentaram alterações. Cães a receber extractos de paratiróide tinham a velocidade de condução neuromotora diminuída, mas assim que foram descontinuados a velocidade normalizou (Goldstein *et al.*, 1978).

1.3.5.8. Outras alterações

Podem ocorrer outras alterações hormonais devido à PTH elevada associada à uremia como, aumento da secreção de aldosterona, diminuição dos níveis de testosterona séricos e aumento dos de prolactina (Raymond *et al.*, 1982).

Outras alterações de processos no organismo podem ocorrer, como disfunção plaquetária e alterações no metabolismo dos ácidos gordos (Nagode *et al.*, 1996). A nefrocalcinose é outra das complicações clínicas que advém dos níveis de PTH muito elevados, e que leva a perda progressiva da função renal (Nagode *et al.*, 1996; Vanholder, 1998).

1.3.6. Diagnóstico

1.3.6.1. Serologia

O diagnóstico do hiperparatiroidismo é feito através da medição laboratorial da PTH intacta. É de grande importância reforçar o facto de que a técnica utilizada mede apenas a PTH intacta, uma vez que existe um péptido com idêntica composição à da PTH intacta. Esse

péptido similar é formado por uma grande variedade de células neoplásicas e tem uma acção idêntica no organismo, é chamado PTHpr (hormona paratiroideia péptido relativo). Esta hormona, ao contrário da PTH intacta tem apenas efeito nos ossos e não nos rins. Este tipo de tumores que produzem PTHpr promove reabsorção óssea e originam uma hipercalemia maligna. No gato, o linfoma é um dos tumores que produz PTHpr, mas a hipercalemia é menos comum do que nos cães. Existem ainda outro tipo de tumores que, ainda que não produzam PTHpr levam à hipercalemia maligna. Têm uma acção osteolítica, ainda não se conhece bem o mecanismo, mas pensa-se que seja por libertação de citocinas que activam os osteoclastos, levando à reabsorção óssea e conseqüentemente ao aumento dos níveis de cálcio séricos. Exemplos deste tipo de tumores são o mieloma múltiplo e o osteossarcoma (Casez *et al.*, 2001).

No diagnóstico de HSR mede-se muitas vezes o cálcio total e/ou ionizado para dar suporte ao diagnóstico. No entanto, nestes animais em final de doença renal crónica, as concentrações de cálcio total séricas geralmente encontram-se dentro do intervalo normal, mas também podem estar diminuídas, e ainda, mas menos comum, aumentadas. O cálcio ionizado está geralmente dentro dos parâmetros normais em cães e gatos com HSR (Nelson *et al.*, 2004).

A maior parte do cálcio ligado a proteínas está ligado à albumina, e as suas concentrações variam consoante as concentrações séricas de albumina. Esta ligação depende muito do pH do sangue, em caso de acidose aguda a quantidade de cálcio ligado a proteínas diminui, aumentando os níveis de cálcio ionizado no plasma e nos fluidos extracelulares, já na alcalose aguda ocorre o contrário, reduzindo a quantidade de cálcio ionizado no plasma e nos fluidos extracelulares (Nelson *et al.*, 2004).

1.3.6.2. Histopatologia

Em gatos, a glândula da paratiróide é constituída por apenas um tipo de células secretórias, as chamadas células chefe, que tem como função produzir uma única hormona, a hormona paratiroideia. No HSR, as principais alterações histopatológicas descritas são a hiperplasia das células chefe e a osteodistrofia fibrosa. Teoricamente, nalgumas situações para além da osteodistrofia fibrosa poderá também ocorrer raquitismo, pela deficiência em vitamina D que pode advir da DRC, no entanto a osteodistrofia fibrosa é a lesão óssea que predomina na grande maioria das situações (Capen, 2007).

No início da DRC, as células chefe encontram-se na fase de síntese activa do ciclo secretório. Inicialmente as glândulas paratiroideias estão aumentadas devido à hipertrofia organelar, e mais tarde para aumentar a síntese de hormona ocorre hiperplasia das células chefe (Capen, 2007).

A osteodistrofia fibrosa caracteriza-se por extensas áreas de reabsorção óssea com proliferação de tecido fibroso e muito pouca mineralização. Estas lesões variam de uns ossos para os outros, dependendo do seu grau de renovação óssea, e da fase da doença em que o paciente se encontra. Numa fase inicial, a reabsorção óssea caracteriza-se por grande actividade osteoclástica, fibroplasia proeminente, e muitas vezes com as lacunas de Howship ao longo da superfície do osso trabeculado. Encontra-se também alta actividade osteoblástica com formação de tecido ósseo imaturo. Nalguns casos ocorre reabsorção de trabéculas num dos lados do osso, e do outro lado neoformação óssea (Thompson, 2007).

Especialmente na osteodistrofia renal, pode estar presente grande quantidade de osteóide nos locais de rápida formação óssea, e por falta de vitamina D pode haver concomitantemente raquitismo e osteomalácia. No osso cortical e até nas trabéculas, podem estar presentes cavidades de reabsorção delimitadas por osteoclastos, que evidencia a reabsorção óssea exagerada. Estas trabéculas vão sendo circundadas por tecido conjuntivo fibrilar, que com o desenvolver do processo vão também ser preenchidas no seu interior. À medida que a doença progride, as trabéculas maduras e o osso cortical são substituídos por tecido conjuntivo fibroso solto e por trabéculas muito pouco mineralizadas, ou tecido ósseo não mineralizado, que pode invadir a cavidade medular e expandir perifericamente elevando o perióstio. O osso cortical compacto é reabsorvido a partir do endóstio e perióstio, e daí para a frente. Em casos avançados, pode apenas permanecer o osso esponjoso da zona cortical do osso original (Thompson, 2007).

Em animais jovens, histologicamente é normal estarem presentes placas de crescimento na osteodistrofia fibrosa, a menos que exista raquitismo ou invasão vascular devido a fracturas trabeculares na metáfise que se encontra subjacente. As trabéculas neoformadas, são substituídas por espículas de tecido ósseo, que estão muitas vezes delimitadas por osteoclastos e/ou osteoblastos activos, com duas a três células de profundidade, e estão separadas por tecido conjuntivo fibroso (Thompson, 2007).

1.3.7. Diagnósticos Diferenciais (Nelson et al., 2004)

Causas de aumento da PTH sérica:

- Hiperparatiroidismo primário
- Hiperparatiroidismo secundário renal
- Hiperparatiroidismo secundário nutricional
- Causas não paratiroideias que originem hipocalcemia:
 - Tetania puerperal (eclâmpsia);
 - Falha renal aguda e crónica;
 - Intoxicação por etilenoglicol;
 - Pancreatite aguda;
 - Síndrome de mal absorção intestinal;
 - Hipoproteinemia ou hipoalbuminemia;
 - Hipomagnesiemia;
 - Síndrome da lise tumoral;
 - Medicamentos anticonvulsivos;
 - Administração de bicarbonato de sódio;
 - Erro laboratorial.

Causas de diminuição da PTH sérica:

- Hipoparatiroidismo primário;
- Causas de hipercalcemia não paratiroideias
 - Hipercalcemia maligna
 - Hipercalcemia humoral
 - Linfoma
 - Adenocarcinoma das glândulas apócrinas
 - Carcinoma (das células escamosas, mamário, broncogénico, prostático, da tiróide, da cavidade nasal)
 - Mieloma múltiplo
 - Doença mieloproliferativa
 - Neoplasia óssea primária ou metastática
 - Hipoadrenocorticismo
 - Hipervitaminose D
 - Iatrogénico

- Plantas
- Rodenticidas
- Hipercalcemia idiopática dos gatos
- Doença granulomatosa
- Osteomielite
- Osteodistrofia hipertrófica
- Hipervitaminose A
- Iatrogénico
 - Excesso de suplemento de cálcio
 - Excesso de quelantes do fósforo orais
- Desidratação
- Lipemia
- Medições pós-prandiais
- Cães jovens (<6meses), de raça grande ou gigante
- Erro laboratorial

Existem drogas que podem afectar as concentrações séricas de PTH. Qualquer medicamento que afecte a concentração sérica de cálcio pode afectar a concentração sérica de PTH, ou seja medicamentos que levem à diminuição das concentrações séricas de cálcio, podem levar ao aumento das concentrações séricas de PTH e vice-versa.

Drogas que induzem hipocalcemia:

- EDTA;
- Glucagon;
- Anticonvulsivos;
- Citrato;
- Glucocorticóides;
- Fluoreto;
- Enemas constituídos por fosfato;
- Administração intravenosa de fosfato (exemplo: fosfato de potássio).

Drogas que induzem hipercalcemia:

- Vitamina D;
- Colecalciferol;
- Rodenticidas;
- Estrogénios;
- Progesterona;
- Testosterona;
- Hidralazina;
- Administração parenteral de cálcio;
- Ingestão oral excessiva de quelantes do fósforo.

1.4. Tratamento

A DRC é uma condição que se caracteriza pela presença de lesões estruturais irreversíveis, e que tende a ser progressiva podendo resultar na morte do animal. Deste modo, o objectivo da terapia é melhorar os sinais clínicos, combater as complicações sistémicas e diminuir a velocidade de progressão da doença (Markwell, 2010).

1.4.1. Dieta

Gatos com DRC devem começar a ser alimentados com uma dieta apropriada. Esta dieta, relativamente às dietas de manutenção, tem menos quantidade de proteína, fósforo e sódio, e tem mais vitamina B, densidade calórica e fibras solúveis, tem um efeito neutro no equilíbrio ácido-base, é suplementada com ácidos gordos polinsaturados (AGPI) ómega-3, e é ainda suplementada com antioxidantes e potássio (Polzin, 2010).

A proteína é restrita de 1/3 a 1/2 e o fósforo é restrito entre 70% a 80%. Quando o peso corporal e as concentrações de albumina sérica se mantêm estáveis é sugestivo de um adequado aporte calórico e proteico, se ocorrer o oposto e houver perda de peso e diminuírem as concentrações de albumina, pode ser indicativo de má nutrição ou progressão da doença, e é aconselhado aumentar-se a quantidade de proteína na dieta (no caso de má nutrição) (Chew & DiBartola, 2009).

A restrição de proteínas nestes pacientes é importante, porque melhora os sinais clínicos de uremia, uma vez que diminui os resíduos resultantes do catabolismo proteico, e é aconselhado nos estádios 3 e 4 da DRC. A diminuição da proteína diminui ainda a velocidade de progressão da doença (Polzin, 2010). Nos gatos é necessário ter em especial atenção a restrição da proteína, pois estes não têm a capacidade de diminuir a actividade enzimática hepática associada ao catabolismo proteico, têm um potencial acrescido de desenvolver má nutrição. O aporte proteico nos gatos não deve ser abaixo de 20 a 22g/400kcal para controlar a DRC (Markwell, 2010).

As dietas renais são restritas em fósforo com o objectivo de diminuir a retenção de fósforo, a hiperfosfatemia, o aumento do produto Ca x P, o HSR e a progressão da doença renal (Polzin, 2010).

É necessário ter cuidado com a restrição do sódio em gatos com muito pouca massa renal funcional, pois valores séricos muito baixos reduzem a filtração glomerular, uma caliurése inadequada e podem estimular o SRAA, piorando a pressão sanguínea sistémica (Chew & DiBartola, 2009).

As dietas renais são aconselhadas a pacientes felinos classificados desde o estadio 2 a 4 da DRC (Polzin, 2010).

1.4.2. Quelantes intestinais de fósforo

A dieta é muito importante para ajudar a controlar os níveis de fósforo na DRC, no entanto, nalguns animais muitas vezes não é o suficiente, e podem não conseguir por si só diminuir os níveis de fósforo. Se ao fim de 3 a 4 semanas com dieta, não se conseguir atingir os valores desejados deve-se adicionar quelantes intestinais de fósforo (Nelson & Couto, 2009).

O quelante mais utilizado em cães e gatos contem alumínio, que pode estar sob a forma de hidróxido, óxido ou sais carbonados, apesar de poder representar algum perigo pela sua toxicidade. Existem outras alternativas que não contêm alumínio, como o carbonato de cálcio, o acetato de cálcio, o hidrocloreto sevelamer e o carbonato de lantano. O sucralfato, um sal sulfatado de hidróxido de polialumínio, também pode ser eficaz, mas pode causar hipercalcemia, principalmente quando administrado concomitantemente com calcitriol, representando um problema. O carbonato de lantano e outros sais de lantano são bastante eficazes e têm poucos efeitos secundários, para além de que são muito pouco absorvidos no tracto gastrointestinal reduzindo o seu risco de toxicidade quando comparados com os sais de alumínio. No entanto, o lantano e o hidrocloreto sevelamer são mais caros (Polzin, 2010).

Os quelantes devem ser administrados com a comida, caso contrário perdem a sua eficácia, uma vez que o objectivo é quelar o fósforo da dieta, para que este não seja absorvido (Polzin, 2010).

Os quelantes constituídos por alumínio devem ser iniciados com uma dose de 30 a 100 mg/kg/dia, e podem-se encontrar sob a forma de cápsulas, comprimidos ou líquido, este último é o mais eficaz, mas pode não ser palatável para alguns animais. Os quelantes constituídos por cálcio, como o acetato de cálcio, o carbonato de cálcio e o citrato de cálcio, podem também ser utilizados, mas como têm grande probabilidade de causar hipercalcemia estes animais devem ser monitorizados, medindo-se regularmente os níveis de cálcio. O acetato de cálcio deve ser iniciado com doses desde 60 a 90 mg/kg/dia e o carbonato de cálcio com doses de 90 a 150 mg/kg/dia. A dose de iniciação do carbonato de lantano deve ser começada com 30 mg/kg/dia dividido pelas refeições. Podem administrar-se ao mesmo tempo doses baixas de acetato e carbonato de cálcio com quelantes de alumínio, para evitar as sobredosagens em animais que precisam de doses mais altas para atingir o objectivo, evitando

a hipercalcemia dos quelantes de cálcio e a toxicidade do alumínio. O citrato de cálcio não deve ser usado com quelates de alumínio, pois aumenta a absorção do alumínio e consequentemente a sua toxicidade (Polzin, 2010).

O hidrocloreto sevelamer, como o lantano, tem a vantagem de não causar hipercalcemia ou absorver alumínio, mas pode induzir deficiência em vitamina K e hemorragias. Deve ser começado com uma dose de 30 a 135 mg/kg/dia dividido pelas refeições. Nos animais em que é utilizado este fármaco e que têm DRC deve-se monitorizar a capacidade de coagulação medindo o tempo de protrombina (Polzin, 2010).

Após o início da terapêutica com os quelantes intestinais de fósforo, o paciente deve voltar a medir os níveis de fósforo 4 semanas depois. Se não estiverem dentro do intervalo pretendido devem-se ajustar as doses e realizar novas medições até atingir a dose ideal. Se os valores estiverem dentro dos limites desejados o tratamento é continuado e o animal deve ser re-avaliado 1 a 3 meses depois dependendo da severidade da DRC e do prognóstico de cada caso em particular (Cortadellas, 2009).

Foram propostos intervalos de valores de fósforo para cada estadio da DRC segundo o IRIS, numa mesa redonda organizada pela Vétoquinol (Vétoquinol, 2006).

- Estadio II - Concentração de fósforo sérica a atingir entre 3,5 a 4,5 mg/dl (1,17 a 1,45 $\mu\text{mol/l}$)
- Estadio III - Concentração de fósforo sérica a atingir entre 3,5 a 5 mg/dl (1,17 a 1,61 $\mu\text{mol/l}$)
- Estadio IV - Concentração de fósforo sérica a atingir entre 3.5 a 6 mg/dl (1,17 a 1,94 $\mu\text{mol/l}$)

Mesmo que os valores de fósforo desçam para valores normais não quer dizer que a PTH volte também a valores normais, a restrição de fósforo só fará descer os níveis de PTH se os túbulos renais conservarem a sua capacidade de produzir calcitriol. Descendo os níveis de fósforo a produção de calcitriol deixa de ser inibida e os seus níveis aumentam, inibindo este a produção de PTH (Chew & DiBartola, 2009).

1.4.3. Fluidoterapia

O objectivo da fluidoterapia num paciente com DRC é estabelecer a volemia normal e melhorar na medida do possível os sinais clínicos de uremia, melhorando assim a qualidade de vida do animal e diminuindo a progressão da doença (Vaden, 2010).

Antes, durante e após a fluidoterapia deve-se avaliar o grau de desidratação, uma vez que a hipovolemia pode agravar os sinais clínicos e danificar ainda mais os rins (Vaden, 2010).

Pacientes com desidratação recorrente ou crônica a fluidoterapia subcutânea é uma boa opção, no entanto nem todos respondem da mesma maneira, uns podem apresentar melhorias e outros não (Polzin, 2006). Pacientes em estadio 4 de DRC e estadio 3 avançado podem apresentar melhorias com esta terapêutica, diminuindo as crises urêmicas e melhorando o apetite (Vaden, 2010). Contudo, podem existir algumas complicações, administrações constantes de fluidos que contêm sódio podem activar o sistema renina-angiotensina-aldosterona agravando a hipertensão, por esta razão devem ser administradas pequenas quantidades de cada vez (Vaden, 2010), pode ainda causar ou agravar hipocalemia (Polzin, 2010). Para além disto nem todos os donos têm a capacidade de fazer este tratamento diário em casa, uma vez que requer tempo e pode causar tensão entre o dono e o animal (Polzin, 2010).

Normalmente, devem ser feitas administrações subcutâneas a cada 1 a 3 dias conforme as necessidades de cada paciente, utilizando uma solução balanceada de electrólitos, como o lactato de Ringer. Consoante o tamanho do animal o volume a ser administrado pode ir de 10mL a 75mL por dose, e se as melhorias estiverem abaixo do expectável a dose pode ser aumentada de forma controlada de modo a evitar overdose de fluidos. Deve ser feito um acompanhamento a longo prazo das melhorias do paciente, se a determinada altura o paciente já não estiver a beneficiar da fluidoterapia subcutânea esta deve ser terminada (Polzin, 2010).

1.4.4. Correção de potássio

Nos casos de hipocalemia deve fazer-se suplementação de potássio oral, que é a forma mais segura e prática de se realizar no dia-a-dia, as administrações parenterais utiliza-se mais nos casos de emergência, em que é necessário reverter rapidamente a depleção de potássio, ou em gatos que não aceitam bem a medicação oral. Nos pacientes que necessitam de fluidoterapia subcutânea pode-se adicionar aos fluidos a serem administrados cloreto de potássio até 30 mEq/L (Polzin, 2010).

As dietas renais hoje em dia já são suplementadas em potássio, desta forma, apenas se deve começar uma suplementação oral de potássio após 2 a 3 semanas do início da dieta (Polzin, 2006; Nelson & Couto, 2009). A suplementação de potássio deve ser feito quando os

valores estão aproximadamente abaixo de 3,5 mEq/L, mesmo que não existam sinais clínicos (Polzin, 2006).

A maioria das dietas renais é alcalinizante, no entanto nem sempre é o suficiente para compensar a acidose metabólica, que é um factor agravante da hipocalemia. Nestes casos a acidose metabólica deve ser sempre corrigida ao mesmo tempo que se corrige a falta de potássio (Nelson & Couto, 2009).

Pacientes em crises urémicas que necessitam de fluidoterapia intensiva, podem induzir ou agravar a hipocalemia. Deve-se então realizar uma monitorização dos valores séricos de potássio constantemente, e as soluções que são administradas devem ser suplementadas com potássio, de forma a evitar hipocalemia iatrogénica (Polzin, 2010).

1.4.5. Correção da acidose metabólica

A acidose metabólica contribui para a progressão da DRC, perda de massa muscular e para a osteodistrofia renal, e como tal, deve ser corrigida (Vaden, 2010). A terapia alcalinizante traz diversos benefícios (Polzin, 2006):

- Melhora os sinais clínicos da acidose urémica, tais como, anorexia, letargia, náusea, vômitos, fraqueza muscular e perda de peso;
- Diminui o catabolismo proteico;
- Aumenta a capacidade de resposta do paciente a outras ocorrências que também podem causar acidemia, como diarreia, desidratação ou acidose respiratória;
- Diminui a osteodistrofia;
- Retira os efeitos nefastos que a acidemia severa tem a nível cardiovascular, como a diminuição da contactibilidade do miocárdio e aumento da venoconstrição.

O primeiro passo para a correção da acidose metabólica é a dieta renal, que é alcalinizante. Se após várias semanas com dieta renal, a acidose metabólica persistir deve-se começar uma terapia alcalinizante (Vaden, 2010). O bicarbonato de sódio oral é uma opção, no entanto é necessário um controlo atento uma vez que os seus efeitos gástricos são imprevisíveis, e a dose deve ser feita à medida de cada paciente. Nos casos em que existe hipocalemia ou hipomagnesiemia a resposta à terapia pode não ser tão eficaz. Muitas vezes a quantidade necessária de citrato de potássio para corrigir a hipocalemia é muito superior à necessária para corrigir a acidose metabólica, por isso existe risco de alcalinização excessiva (Polzin, 2010).

1.4.6. Tratamento da hipertensão

A hipertensão sistémica é uma das principais causas de progressão da DRC. O aumento da pressão intraglomerular, bem como em toda a vasculatura glomerular promove mais danos renais (Chew & DiBartola, 2009).

Quando se inicia o tratamento anti-hipertensivo o objectivo é diminuir a pressão arterial sistémica para pelo menos 150/95 mmHg (Polzin, 2010). Animais com pressões sanguíneas sistólicas acima de 170 mmHg ou que apresentam dano de órgãos devido à hipertensão (como por exemplo edema ou descolamento da retina) são considerados pacientes candidatos a tratamento anti-hipertensivo. Podem ser utilizados fármacos como um inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) (exemplos são o enalapril e o benazepril), bloqueadores dos canais de cálcio (como a amlodipina), antagonistas beta-adrenérgicos (como atenolol e propanolol), e antagonistas alfa1-adrenérgicos (como a prazosina). Animais com hipertensão severa os diuréticos e as dietas restrictas em sódio não são efectivos como anti-hipertensivos (Chew & DiBartola, 2009). Os fármacos mais usados são os IECAs e os bloqueadores dos canais de cálcio, em gatos recomenda-se que se inicie uma monoterapia com um bloqueador dos canais de cálcio. Os IECAs podem ser iniciados se apenas os bloqueadores de canais de cálcio não estiverem a ser eficazes contra a hipertensão, e nestes casos são administrados os dois fármacos ao mesmo tempo (Chew & DiBartola, 2009). No entanto, animais que apresentem pressão sistólica acima de 200 mmHg ou que apresentem dano de órgãos devem iniciar a terapia com os dois desde o início (Vaden, 2010).

Entre os IECA's, o benazepril geralmente é preferencialmente escolhido relativamente ao enalapril, pois a sua excreção biliar diminui o trabalho dos rins em eliminá-lo (Polzin, 2010).

A amlodipina é um vasodilatador das arteriolas preglomerulares renais, e para além disso é um nefroprotector, bem como os IECAs. Em gatos, a amlodipina tem poucos efeitos secundários, tem um rápido início de acção e geralmente é bastante eficaz, é por isso um anti-hipertensivo muito utilizado em gatos com DRC (Chew & DiBartola, 2009).

Tanto os IECA como os bloqueadores dos canais de cálcio são vasodilatadores e podem causar diminuição da TFG, logo se a função renal começar a piorar após o início do tratamento, este deve ser suspenso por um tempo e recomeçado mais tarde com uma dose mais baixa (Vaden, 2010).

A pressão sanguínea deve ser medida a cada 1 a 2 semanas logo após o início do tratamento, e após estabelecida a dose ideal deve ser medida a cada 3 meses (Polzin, 2010).

1.4.7. Tratamento da anemia

As perdas de sangue gastrointestinais podem provocar anemia moderada a severa, no entanto, por vezes pode não ser logo detectada uma vez que a produção de eritropoietina pode conseguir manter os valores de hematócrito normal. Nestes casos devem ser administrados antagonistas dos receptores-H₂ de histamina e sucralfato, para evitar as perdas de sangue. Se houver melhorias no hematócrito e os sinais clínicos melhorarem, como o apetite, indica uma resposta positiva ao tratamento (Polzin, 2010).

No caso de deficiência em ferro por diminuição da sua ingestão ou má absorção gastrointestinal, ou ainda pelas perdas de sangue pelo tracto gastrointestinal, a correcção do ferro pode ser feita por suplementos orais, sob a forma de sulfato ferroso. Quando é necessário uma correcção mais rápida pode ser feita a administração por via intramuscular, sob a forma de dextrano de ferro (Polzin, 2010).

Uma nutrição proteica incorrecta e deficiência em vitaminas também podem ser causa de anemia e devem ser corrigidas. Nem sempre é fácil e prático fazer medições das vitaminas, mas deve-se desconfiar da sua falta quando os animais apresentam anorexia persistente, má nutrição proteica/calórica ou má absorção gastrointestinal. Fármacos como o trimetoprim podem interferir com o metabolismo celular do folato, e nestes casos a ingestão das vitaminas está correcta. Deve-se então corrigir a dieta ou fazer suplemento vitamínico para corrigir uma situação ou outra (Polzin, 2010).

As transfusões de sangue inteiro ou de eritrócitos podem ser utilizadas nos casos em que é necessário uma correcção do hematócrito rápida, como por exemplo animais que necessitam de cirurgia de urgência (Vaden, 2010). A longo prazo não é uma situação viável uma vez que a disponibilidade é limitada, é dispendioso, aumenta o risco de reacções às transfusões, aumenta o risco de imunossupressão, aumenta o risco de transmissão de doenças e diminui o tempo de semi-vida dos eritrócitos (Polzin, 2010).

Animais que mantêm um hematócrito abaixo dos 20% podem ter bons resultados quando iniciam uma terapia com eritropoietina humana recombinante (EHR) ou com darbopoietina (Vaden, 2010). É necessário ter em conta que 25% a 30% dos cães e gatos desenvolvem anticorpos contra a EHR em semanas a meses (Vaden, 2010). A darbopoietina pode ser menos antigénica que a EHR e pode ser administrada com menos frequência (Vaden, 2010).

Sempre que se faz tratamento com eritropoietina exógena deve-se fazer suplementação de ferro, uma vez que a eritropoiese repentina pode levar à depleção de ferro (Nelson & Couto, 2009).

1.4.8. Suplementação de calcitriol

O tratamento com calcitriol tem como objectivo diminuir os valores de PTH ou de prevenir o seu aumento nos animais com HSR. O calcitriol bloqueia a síntese de PTH e previne a hiperplasia das células da paratiróide (Chew & DiBartola, 2009).

Esta terapia só pode ser instituída quando os valores de fósforo estiverem controlados e for confirmada a ausência de hipercalcemia ionizada, é necessário uma monitorização destes parâmetros durante a terapia com calcitriol. O produto Ca x P não pode exceder os 60 a 70 mg²/dL² devido ao risco de mineralização dos tecidos. O calcitriol tem menos efeito nos valores da PTH quando os níveis de cálcio ionizado se encontram baixos (Chew & DiBartola, 2009).

A maioria dos animais com DRC com níveis de creatinina entre 2 e 2,5 mg/dL têm hiperparatiroidismo reversível ou que pode ser prevenido através da terapia com calcitriol nas doses de 2,5 a 3,5 ng/Kg/dia. Após dois meses do início da terapia o paciente deve ser reavaliado quanto aos valores de PTH, se necessário a dose pode ser aumentada (Chew & DiBartola, 2009).

O calcitriol não deve ser administrado às refeições, para prevenir a hipercalcemia, uma vez que este aumenta a absorção intestinal de cálcio. A hipercalcemia geralmente ocorre quando está a ser administrado quelantes intestinais de fósforo que contêm cálcio, especialmente se for carbonato de cálcio. Se ocorre hipercalcemia o tratamento deve ser suspenso e recomeçado mais tarde com uma dose mais baixa (Polzin, 2010).

Se ao fim de 8 semanas de tratamento com calcitriol os níveis de fósforo e cálcio ionizado estiverem controlados, o paciente deve ser reavaliado a cada 1 a 2 meses quanto aos valores de creatinina sérica, fósforo e cálcio ionizado (Polzin, 2010).

Nos casos de hiperparatiroidismo resistente, em que não se consegue baixar os valores de PTH, pode-se instituir uma terapêutica pulsátil de calcitriol. A dose é 20 ng/Kg duas vezes por semana fora das refeições. Esta terapia geralmente dura 1 a 2 meses até que tenha efeito, após isso retoma-se o tratamento com as doses normais (Polzin, 2010).

O calcitriol tem sem dúvida um efeito notável na supressão do hiperparatiroidismo na maioria dos cães com DRC, mas nos gatos ainda não está bem estabelecido se de facto trás benefícios (Polzin, 2010).

1.4.9. Tratamento Recomendado de acordo com o IRIS para cada estadio da DRC em Felinos (IRIS, 2007)

Estadio 1:

- Descontinuar todas as drogas potencialmente nefrotóxicas.
- Identificar e tratar qualquer anomalia pré-renal ou pós-renal;
- Descartar todas as condições tratáveis, como a pielonefrite (qualquer infecção do tracto urinário deve ser considerada uma potencial pielonefrite e tratada de forma apropriada) e urolitíase renal através de radiografia e/ou ultrasonografia;
- Medição da pressão sanguínea e do rácio proteína creatinina na urina.

Correcção da desidratação

Estes pacientes têm a capacidade de concentrar urina diminuída, como tal:

- 1) Corrigir a desidratação clínica/hipovolemia com soluções isotónicas ou poliónicas (como o Lactato de Ringer), via intravascular ou subcutânea;
- 2) Ter sempre água à disposição;

Hipertensão sistémica

Não se sabe especificamente qual o valor de pressão sanguínea ideal para prevenir a progressão da doença. O objectivo é reduzir a pressão sanguínea sistólica para menos de 160 mmHg e minimizar o risco de dano de órgãos (como problemas cardíacos). Se não houver evidência de dano de órgãos, mas a pressão sanguínea sistólica persistir acima dos 160 mmHg, o tratamento deve ser instituído. A persistência da hipertensão deve ser avaliada através de várias medições e classificada da seguinte forma:

- Se o risco for moderado (160 to 179 mm Hg de pressão sanguínea sistólica) – devem ser realizadas novas medições 2 meses depois;
- Se o risco for severo (≥ 180 mmHg) – devem ser realizadas novas medições 1 a 2 semanas depois.

Se existe evidência de dano de órgãos, os pacientes devem ser tratados sem que seja necessário demonstrar a persistência da pressão sanguínea sistólica aumentada. Ter em atenção que algumas raças têm fisiologicamente a pressão sanguínea mais elevada.

Em pacientes com DRC o objectivo é reduzir a pressão sanguínea a longo prazo e de forma gradual, deve-se evitar as descidas repentinas ou severas que podem induzir hipotensão.

Devem-se seguir os seguintes passos:

1. Dieta restricta em sódio – não existe evidências que a diminuição do sódio na dieta diminua a pressão sanguínea. Se for utilizada uma dieta restricta em sódio esta deve ser instituída gradualmente e em conjunto com uma terapia farmacológica;
2. Bloqueadores dos canais de sódio (como a amlodipina);
3. Aumentar a dose de amlodipina para 0,5 mg/Kg/dia;
4. Juntar um IECA ao Bloqueador dos canais de cálcio.

Monitorização da resposta ao tratamento anti-hipertensivo:

Os pacientes hipertensos precisam de terapia para o resto da vida, que vai sendo necessário reajustá-la, por isso necessitam de uma monitorização constante. Após estabilização, a monitorização deve ser feita pelo menos a cada 3 meses.

A pressão sanguínea sistémica abaixo dos 120 mmHg ou sinais clínicos, como fraqueza ou taquicardia, são indicativos de hipotensão, que deve ser evitada.

A redução da pressão sanguínea vai levar a pequenos e persistentes aumentos da creatinina sérica (<0.5 mg/dl ou 50 µmol/l), mas um aumento marcado indica efeito adverso do fármaco. Aumento progressivo indica progressão da doença renal.

Proteinúria

Se UP/C > 2,0: investigar quanto à possibilidade de doenças que causem proteinúria (ver 1 e 2 em baixo) e tratar com um fármaco antiproteinúrico (ver 3 e 4 em baixo);

Se UP/C 1,0 a 2,0: requer uma investigação completa e uma monitorização constante (ver 1, 2 e 5 em baixo);

Se UPC 0,4 a 1,0: requer monitorização constante (ver 1 e 5 em baixo).

- 1) Averiguar a existência de uma doença concomitante que possa ser tratada ou corrigida;
- 2) Realizar biópsia como meio de diagnóstico de doenças ocultas;
- 3) IECA em conjunto com dieta restricta em proteína;
- 4) Baixas doses de ácido acetilsalicílico (0,05-0,5 mg/kg/day) se a albumina sérica for < 2,0 g/dl;
- 5) Monitorizar a resposta ao tratamento e a progressão da doença:
 - Se, a creatinina sérica estiver estável e o rácio UP/C diminuir é indicativo de uma resposta boa ao tratamento;
 - Se a creatinina sérica aumentar e/ou aumentar o rácio UP/C, é indicativo de progressão da doença.

A terapia normalmente é para o resto da vida, mas se a doença subjacente for resolvida pode-se reduzir a dose, monitorizando o rácio UP/C.

Nota: O uso de IECA está contra-indicado em pacientes desidratados ou hipovolémicos. A desidratação deve ser corrigida antes do início da terapia com IECA, caso contrário a filtração glomerular vai diminuir drasticamente.

O ponto de intervenção para a proteinúria difere de acordo com o estadio da DRC. Num animal não-azotémico (estadio 1/ início do estadio 2) o número de nefrónios que filtram e que podem deixar passar proteína é grande. Assim esta linha ténue e os baixos níveis de proteinúria (UP/C <2,0) são averiguadas e monitorizadas de perto, enquanto nos estadios 2 a 4 o tratamento é recomendado com um UP/C baixo.

Estadio 2:

É todo o tratamento acima descrito para o estadio 1, mais o abaixo descrito.

Proteinúria

O ponto em que o tratamento para a proteinúria se inicia deve ser reduzido para UP/C 0,4 em gatos azotémicos.

Redução da ingestão de fósforo

A redução crónica da ingestão de fosfato para que este se mantenha no plasma com níveis abaixo dos 1,5 mmol/L, mas não menos que 0,9 mmol/L (<4,6 mg/dL, mas >2,7

mg/dL), é benéfico para pacientes com DRC. Muitos gatos no estadio 2 vão apresentar valores normais de fósforo sérico, mas a PTH sérica estará aumentada. Podem ser introduzidas sequencialmente as seguintes medidas, na tentativa de atingir os valores acima mencionados:

1. Dieta restricta em fósforo
2. Se a concentração de fósforo sérico permanecer acima de 1,45 mmol/L (4,5mg/dL) após a implementação da dieta, adicionar um quelante intestinal de fósforo (como hidróxido de alumínio, carbonato de alumínio, carbonato de cálcio ou acetato de cálcio), começando com uma dose de 30 a 60mg/Kg/dia, dividido pelas refeições e misturado com a comida. A dose irá variar consoante a quantidade de fósforo ingerido e o estadio da DRC em que o animal se encontra. O tratamento com quelantes intestinais de fósforo, pode levar a sinais de toxicidade, limitando o aumento da dose (se necessário) dos pacientes. Monitorizar as concentrações séricas de cálcio e fósforo a cada 4 a 6 semanas até estabilizar, a partir daí a cada 12 semanas. Microcitose e/ou fraqueza muscular generalizada sugere intoxicação por alumínio, se se está a utilizar um quelante que contém alumínio, deve-se trocar para outro quelante que não contenha alumínio caso isto aconteça. Deve-se evitar a hipercalcemia, nalguns casos pode ser necessário combinar quelantes intestinais de fósforo que contêm alumínio com quelantes que contêm cálcio.

Acidose Metabólica

Se existir acidose metabólica (bicarbonato no sangue ou CO₂ total <16mmol/L) quando o paciente está estabilizado com a dieta adequada, deve ser feita suplementação oral com bicarbonato de sódio ou citrato de potássio, para manter o bicarbonato no sangue/CO₂ total no intervalo 16 – 24 mmol/L.

Recomendações adicionais

Se o paciente está hipocalémico, deve-se suplementar com gluconato de potássio (normalmente 1 – 2 mmol/L).

Estadio 3:

É todo o tratamento acima descrito para o estadio 1 e 2, mais o abaixo descrito.

Redução da ingestão de fósforo

O valor realístico de fósforo sérico a atingir após o tratamento é <1,6 mmol/L (5,0 mg/dL).

Ainda não está bem estabelecido se o uso de baixas doses de calcitriol em gatos tem efeitos benéficos.

Recomendações adicionais para pacientes no estadio 3:

1. Dieta apropriada com diminuição da ingestão proteica, com o objectivo de diminuir os valores de BUN e fósforo sérico;
2. Considerar tratamento para anemia, caso esta esteja a afectar a qualidade de vida do paciente: ocorre normalmente quando o hematócrito é inferior a 20%. A EHR é o tratamento mais eficaz, mas não está aprovado em veterinária. A darbapoiatina é preferível pelas suas características menos imunogénicas. Quanto ao uso dos esteróides anabólicos, não está provado que tenham algum benefício, e podem até ser prejudiciais;
3. Tratamento para os vômitos/diminuição do apetite/náusea, com bloqueadores dos receptores H2 (como a ranitidina) e anti-eméticos (como a metoclopramida):
4. Administração de fluidos por via parenteral, de acordo com as necessidades do paciente, para manter a hidratação.

Fármacos que são maioritariamente eliminados pelos rins devem ser usados com muita cautela nos pacientes em estágio 3 de DRC e acima. Pode ser necessário ajustar a dose (consoante os seus índices terapêuticos) para evitar a acumulação do fármaco.

Estadio 4:

É todo o tratamento acima descrito para o estadio 1, 2, 3 e mais o abaixo descrito.

Hipertensão sistémica/Proteinúria:

Ter atenção para não administrar um IECA/bloqueador dos canais de cálcio em pacientes desidratados, onde a TFG pode descer drasticamente.

Redução da ingestão de fósforo:

O valor realístico de fósforo sérico a atingir após o tratamento é <1,9 mmol/L (6,0 mg/dL).

Ainda não está bem estabelecido se o uso de baixas doses de calcitriol em gatos tem efeitos benéficos.

Recomendações adicionais para pacientes no estadio 4:

1. Aumentar o esforço em prevenir a má nutrição proteica/calórica. Se necessário, pode-se considerar colocar um tubo de alimentação (como por exemplo tubo colocado por gastrotomia percutaneamente);
2. Aumentar os cuidados para prevenir a desidratação. Podem ser utilizados tubos de alimentação para administração de fluidos, tal como a comida;
3. Considerar diálise e/ou transplante renal.

1.5. Objectivos do estudo

1.5.1. Objectivos gerais

Esta dissertação tem dois objectivos principais, o primeiro é avaliar a relevância que é dada a nível nacional ao diagnóstico de Hiperparatiroidismo secundário a insuficiência renal crónica, e o segundo é estimar a frequência de casos de HSR durante o período de estágio curricular.

Pretende-se atingir o primeiro objectivo através de dados fornecidos por laboratórios nacionais, e o segundo através de 5 casos clínicos diagnosticados com DRC.

1.5.2. Objectivos específicos

Objectivos específicos para os dados fornecidos pelos laboratórios nacionais:

- Apresentar e interpretar os perfis bioquímicos renais fornecidos pelos laboratórios nacionais;
- Apresentar e interpretar as análises requisitadas de hormona paratiroideia intacta (PTHi).

Objectivos específicos para o diagnóstico de HSR em DRC:

- Caracterização do animal;
- Apresentar a história clínica do animal, mostrando a cronologia dos acontecimentos e a evolução da insuficiência renal crónica;
- Apresentação dos parâmetros hematológicos e bioquímicos, que demonstrem que o animal é insuficiente renal crónico;
- Apresentação dos dados que permitem realizar o estadiamento de acordo com IRIS;
- Apresentação e interpretação dos parâmetros bioquímicos que demonstrem HSR.

1.6. Material e Métodos

1.6.1. Laboratórios

Os laboratórios incluídos neste estudo são laboratórios nacionais de referência, e que se disponibilizaram a contribuir para o estudo desta doença. São eles o CDvet, Cedivet, Segalab, DNAtch, Echevarne (sucursal portuguesa), Inno e Labvet,.

1.6.2. Animais em estudo

A população alvo do estudo inclui gatos que tenham sido diagnosticados como insuficientes renais crónicos, na clínica Vetoeriras de 1 de Setembro de 2010 a 31 de Dezembro de 2010.

1.6.3. Metodologia

Para o primeiro objectivo principal foram contactados diversos laboratórios nacionais via telefónica e por e-mail, aos quais foi pedido o seu perfil bioquímico renal e a quantidade de análises clínicas pedidas durante o período de estágio (4 meses) de ureia, creatinina, fósforo, cálcio e PTHi.

Para o segundo objectivo principal relativo à estimativa da frequência de HSR durante o estágio curricular, foram adoptados os procedimentos clínicos e laboratoriais essenciais para se obter o diagnóstico quer de insuficiência renal crónica e sua classificação segundo a IRIS, quer de HSR. Os exames foram realizados de acordo com o orçamento financeiro de cada dono e com os procedimentos normais da clínica. A pressão arterial foi medida, uma ou mais vezes, consoante o temperamento dos animais, o tempo clínico disponível para a sua realização, e o estado clínico dos animais.

Para os animais em que foi autorizado, realizou-se histopatologia dos rins, pulmões e sistema cardiovascular.

Para a medição da PTH, aproveitou-se o sangue colhido de cada animal para as análises de rotina realizadas na clínica para o diagnóstico laboratorial de DRC. Após utilização da amostra para as várias análises, o restante sangue foi centrifugado e recolhido o plasma. Este soro foi imediatamente congelado a -20°C , e assim permaneceu até ser enviado para o laboratório.

Todas as amostras foram congeladas, e em menos de 3 três dias foram enviadas para o laboratório, para medição da PTH. Uma das amostras foi submetida a duas medições, com a mesma técnica, mas em laboratórios diferentes, para garantir a fiabilidade dos resultados. Só foram feitas 2 medições numa amostra por questões orçamentais.

O método utilizado para a medição de todas as amostras foi o ensaio ADVIA Centaur PTH Intacta. Trata-se de um imunoensaio do tipo sanduíche, que tem como base a tecnologia quimioluminométrica directa e utiliza quantidades constantes de dois anticorpos anti-PTH humana.

2. Resultados

2.1. Perfis renais disponibilizados pelos vários laboratórios de referência de análises clínicas veterinárias nacionais

Laboratório 1: Ureia; Creatinina; Proteínas totais; Albumina; Globulinas; Rácio Albumina /Globulinas; Cálcio; Sódio; Fósforo; Potássio; Rácio Sódio / Potássio; Urianálise.

Laboratório 2: Ureia; Creatinina; Proteínas totais; Albumina; Globulinas; Cálcio Total; Ionograma; Densidade específica da urina; Sedimento urinário; Hemograma.

Laboratório 3: Ureia; Creatinina; Proteínas totais; Ionograma; Hemograma; Urina tipo II (sem cultura).

Laboratório 4: Ureia; Creatinina; Fósforo; Proteínas totais; Albumina; Cálcio Total; Ionograma; Hemograma completo; Urina tipo II.

Laboratório 5: Ureia; Creatinina; Sódio; Potássio; Proteínas totais; Urina tipo II.

Laboratório 6:

Perfil renal simples: Ureia; Creatinina; Sódio; Potássio; Cloro; Fósforo

Perfil renal completo: Hemograma; Ureia; Creatinina; Sódio; Potássio; Cloro; Fósforo; Albumina; Colesterol; Glucose; Globulinas; Proteínas; Rácio albumina/globulinas.

Laboratório 7: Hemograma; Creatinina; Ureia; Albumina; Proteínas Totais; Globulinas; Cálcio; Potássio; Cloro; Fósforo; Rácio proteínas totais/creatinina na urina; Sedimento urinário.

Pode-se observar que em 7 laboratórios nacionais apenas 4 é que incluem no seu perfil o fósforo, e apenas 4 incluem o cálcio, não sendo exactamente os mesmos que pedem as duas análises associadas. Em nenhum dos laboratórios é incluído de rotina a análise à PTHi.

2.2. Análises laboratoriais requisitadas pelas clínicas aos laboratórios de análises clínicas veterinárias nacionais relativos ao HSR e DRC

Dos 7 laboratórios contactados, apenas 3 disponibilizaram alguns dos dados pedidos e nem todos disponibilizaram o mesmo tipo de informação.

2.2.1. Laboratório que realizou as medições de PTHi do estudo

Num universo total de 7417 gatos (que inclui todo o tipo de análises, não só as abaixo discriminadas), desde 1 Setembro a 31 de Dezembro de 2010 foram requisitadas as seguintes análises: Fósforo – 106 análises; Cálcio – 31 análises; Ureia – 840 análises; Creatinina – 902 análises e PTHi – 9 análises.

As 9 medições de PTHi pedidas durante este período a este laboratório referem-se às análises requisitadas para este estudo. Logo, não foi pedida nenhuma medição de PTHi nestes 4 meses.

2.2.2. Segundo laboratório de referência:

Neste laboratório de referência, para o período entre 1 de Setembro de 2010 e 31 de Dezembro de 2010, foram pedidas 2 medições de PTHi. Em relação a estes dois pedidos não foi dada outra informação. Não foi disponibilizado o número de análises pedidas relativamente aos restantes parâmetros bioquímicos renais.

2.2.3. Terceiro laboratório de referência:

Para o mesmo período de tempo, neste laboratório foram pedidas 0 medições de PTHi, 567 medições de creatinina e 592 medições de BUN.

2.3. Apresentação dos casos clínicos

2.3.1. Besugo

Identificação: Felino, europeu comum do sexo masculino, com 17 anos de idade e 3 kg de peso vivo.

História clínica: Em Março de 2010 o Besugo apresenta-se à consulta com anorexia e desidratado. Foi internado durante 2 dias para corrigir a desidratação e realizar monitorização do paciente. Nesta altura foram feitas análises, com alteração nos seguintes parâmetros:

Bioquímica: BUN 67 mg/dl↑ (16,0 – 36,0 mg/dl); Creatinina 2,6 mg/dl ↑ (0,8 – 2,4 mg/dl)

Em Maio de 2010, os donos reportaram que o Besugo estava a comer bem, mas apresentava polidipsia. Foram feitas novas análises sanguíneas que revelaram agravamento da azotemia. Foi internado durante 2 dias para corrigir a desidratação e a azotemia.

Análises do dia em que foi internado:

Bioquímica: BUN 147 mg/dl↑ (16,0 – 36,0 mg/dl); Creatinina 3,7 mg/dl ↑ (0,8 – 2,4 mg/dl); Fósforo 6,7 mg/dL ↑ (3,0 – 6,0 mg/dl)

Análises do dia em que teve alta:

Bioquímica: BUN 59 mg/dl↑ (16,0 – 36,0 mg/dl); Creatinina 1,4 mg/dl (0,8 – 2,4 mg/dl); Fósforo 6,0 mg/dL (3,0 – 6,0 mg/dl); Cálcio 8,1 mg/dl (7,8 – 11,3 mg/dl)

Foi-lhe prescrito o seguinte tratamento para casa:

- Alimentação renal (Royal Canin®);
- Benazepril 2,5 mg (Fortekor®; Novartis) - 1 comprimido por dia;
- Famotidina 10 mg (Lasa®; Infarmed) - 1 comprimido por dia.

Poucos dias depois, o Besugo volta a ser internado e apresenta a creatinina a 5,1mg/dL, e foi então que se ponderou colocar um cateter subcutâneo, para fazer 100mL/dia de soro em casa. Melhorou bastante os valores de creatinina.

Em Junho o Besugo arrancou o catéter e não se voltou a recolocar, foi piorando lentamente os valores de ureia e creatinina.

Em Dezembro de 2010, o Besugo volta a nova consulta. Realizaram-se análises bioquímicas, hemograma, ionograma, mediu-se a pressão arterial, mediu-se o rácio proteínas

totais/creatinina na urina e mediu-se a PTHi sérica. O hemograma e leucograma apresentavam-se com os parâmetros dentro dos intervalos normais.

Bioquímica: BUN 330 mg/dl ↑ (16,0 – 36,0 mg/dl); Creatinina 10,3 mg/dl ↑ (0,8 – 2,4 mg/dl); Fósforo 17,2 mg/dL ↑ (3,0 – 6,0 mg/dl); Cálcio 8,5 mg/dl (7,8 – 11,3 mg/dl)

Ionograma: pH – 7,099

Pressão Arterial: Sistólica/Diastólica – 128/61; 161/65; 136/59; 146/72; 145/62

Rácio Proteínas totais/Creatinina na urina: 1,1 (<0,5)

PTHi sérica: 2,5 ng/L (<36,4)

Estadiamento de acordo com o IRIS: Estadio 2, P, PA0 T (sob tratamento)

2.3.2. Simba

Identificação: Felino, Persa do sexo masculino, com 16 anos de idade e 2,20 kg de peso vivo.

História clínica: Dia 27 de Novembro de 2010 o Simba apresentou-se à consulta com anorexia e perda de peso. No exame físico, apresentou à palpação o rim esquerdo irregular. Nesta altura foram feitas análises bioquímicas, hemograma e medição da pressão arterial. Todos os parâmetros do hemograma se encontravam dentro do intervalo normal. Esteve internado uma semana para corrigir a desidratação, a azotemia e melhorar os sinais clínicos.

Bioquímica: BUN 130 mg/dl ↑ (16,0 – 36,0 mg/dl); Creatinina 10,9 mg/dl ↑ (0,8 – 2,4 mg/dl); Fósforo 10,4 mg/dL ↑ (3,0 – 6,0 mg/dl)

Pressão Arterial dia 27/12/2010: Sistólica/Diastólica – 155/93; 147/93; 140/105; 141/94

Pressão Arterial dia 29/12/2010: Sistólica/Diastólica – 123/94; 122/85; 117/86

Rácio Proteínas totais/Creatinina na urina: 1,04 (<0,5)

PTHi sérica: 300 ng/L (<36,4)

Ao longo de uma semana de internamento os valores de ureia e creatinina melhoraram bastante, mas permaneceram sempre altos. O Simba foi para casa dia 3 de Dezembro de 2010, com o seguinte tratamento:

➤ Famotidina 10 mg (Lasa®; Infarmed) - meio comprimido de 12 horas em 12 horas;

➤ Benazepril 2,5 mg (Fortekor®; Novartis) - 1 comprimido por dia.

As últimas análises ao Simba antes de ir para casa foram as seguintes:

Bioquímica: BUN 59 mg/dl ↑ (16,0 – 36,0 mg/dl); Creatinina 4,1 mg/dl ↑ (0,8 – 2,4 mg/dl)

Após uma semana de ter ido para casa (10/12/2010), o Simba volta para fazer controlo das análises bioquímicas.

Bioquímica: BUN 115 mg/dl ↑ (16,0 – 36,0 mg/dl); Creatinina 9,4 mg/dl ↑ (0,8 – 2,4 mg/dl); Fósforo 13,0 mg/dL ↑ (3,0 – 6,0 mg/dl)

As análises apresentavam os valores aumentados. Foi-lhe adicionado ao tratamento para casa o seguinte:

- Quercetina, Trans-Resveratrol de extracto de *Polygonum cuspidatum*, Ácido Fólico, Vitaminas B6 e B12, Hidróxido de alumínio e Extracto seco de alcachofa com 2,5% de Cinarina (IRC-vet®; Farmadiet Group) - meio comprimido por dia;
- Vitamina A, Vitamina D3, Vitamina E, Vitamina B1, Riboflavina (B2), Piridoxina HCl (B6), Cianocobalamina (B12), Nicotinamida, Ácido fólico, Pantotenato de Cálcio, Magnésio (Sulfato), Manganésio (Sulfato), Iodo, Ferro (Pasta nutriplus 120,5 mg®; Farmadiet Group);
- Cloreto de sódio 0,9% (Cloreto de sódio 0,9% Labesfal; Infarmed) – administração subcutânea através de agulha, 80 mL por dia;
- Para a alimentação latas e saquetas renais (Royal Canin®).

Voltou, mais uma vez, uma semana mais tarde (17/12/2010), para novo controlo do estado clínico e bioquímico.

Bioquímica: BUN 102 mg/dl ↑ (16,0 – 36,0 mg/dl); Creatinina 8,9 mg/dl ↑ (0,8 – 2,4 mg/dl); Fósforo 14,2 mg/dL ↑ (3,0 – 6,0 mg/dl)

Relativamente aos valores de ureia e creatinina melhoraram, no entanto os valores de fósforo aumentaram. Por esta razão, aumentou-se a dose de Quercetina, Trans-Resveratrol de extracto de *Polygonum cuspidatum*, Ácido Fólico, Vitaminas B6 e B12, Hidróxido de alumínio e Extracto seco de alcachofa com 2,5% de Cinarina (IRC-vet®; Farmadiet Group), para meio comprimido de manhã e meio à noite.

Dia 23 de Dezembro de 2010 volta a fazer novo controlo bioquímico.

Bioquímica: BUN 117 mg/dl ↑ (16,0 – 36,0 mg/dl); Creatinina 7,1 mg/dl ↑ (0,8 – 2,4 mg/dl); Fósforo 15,7 mg/dL ↑ (3,0 – 6,0 mg/dl)

Dia 26 de Dezembro de 2010, o Simba apresentou-se à consulta com anorexia e vómitos. Tinha úlceras na boca com sangue e halitose proeminente. Fez análises bioquímicas novamente.

Bioquímica: BUN >130 mg/dl ↑ (16,0 – 36,0 mg/dl); Creatinina 8,5 mg/dl ↑ (0,8 – 2,4 mg/dl); Fósforo 16,1 mg/dL ↑ (3,0 – 6,0 mg/dl); Cálcio 8,9 mg/dl (7,8 – 11,3 mg/dl)

O Simba ficou internado mais uma vez. Enquanto esteve internado fez fluidoterapia, fármacos para protecção do tracto gastrointestinal, potássio 7,45% (administrado com a fluidoterapia) e a medicação que tinha sido prescrita para casa.

Ao fim de uma semana o Simba regressa a casa, e alguns dias depois volta à clínica com um exame clínico muito deteriorado e opta-se por eutanasiar.

Foi realizada histopatologia.

Estadiamento de acordo com IRIS: Estadio 4, P, PA0

Histopatologia: Foi feita histopatologia dos rins, dos pulmões e do sistema cardiovascular.

O Simba apresentava uma nefrite intersticial crónica, caracterizada por glomerulosclerose, dilatação quística dos túbulos contornados e presença de cilindros hialinos ao nível dos túbulos renais. No interstício observou-se um infiltrado linfoplasmocitário severo e deposição de tecido fibroso. Os quistos observados eram adquiridos, uma vez que apresentavam um diâmetro máximo de 0,2 mm.

Os pulmões apresentavam congestão e edema pulmonar.

O Simba apresentava calcificação metastática ao nível da túnica média da aorta torácica, à saída do coração. Esta calcificação envolvia a parede da aorta em praticamente toda a sua circunferência formando um anel de calcificação.

Figura 1

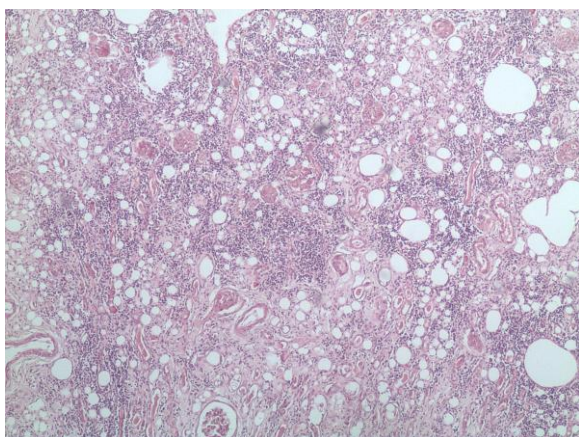


Figura 2

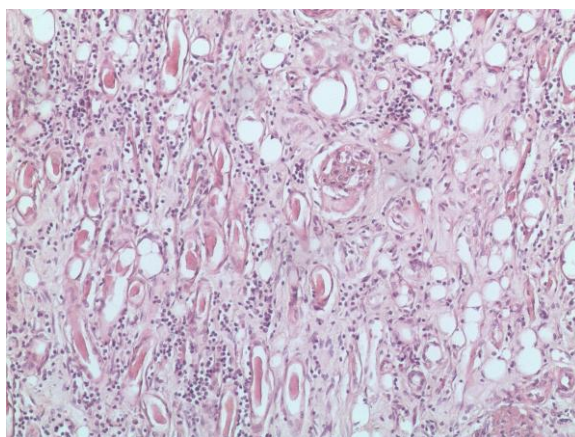


Figura 3

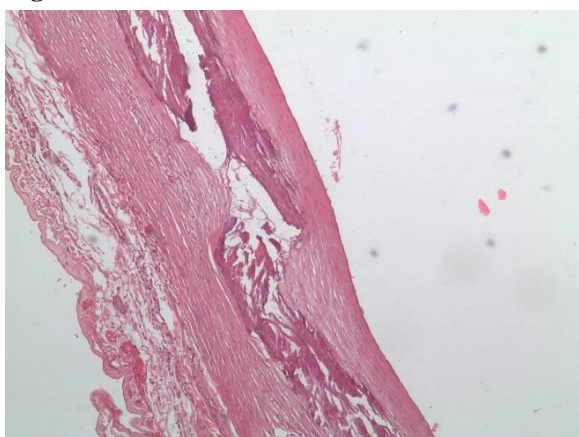


Figura 1 (H-E 40x) e 2 (H-E 100x): Nefrite intersticial crónica, caracterizada por glomerulosclerose, dilatação quística dos túbulos contornados e presença de cilindros hialinos ao nível dos túbulos renais. No interstício observa-se um infiltrado linfoplasmocitário severo e deposição de tecido fibroso.

Figura 3 (H-E 40x): Calcificação metastática ao nível da túnica média da aorta torácica, à saída do coração.

Fonte: Imagens cedidas por Pedro Faísca.

2.3.3. Preta

Identificação: Felino, raça indeterminada do sexo feminino, com 20 anos de idade e 3,24 kg de peso vivo.

História Clínica: Em Maio de 2010 a Preta apresenta-se à consulta com alteração do comportamento. Foi realizado exame clínico e exames complementares, como citologia auricular, análises bioquímicas e hemograma. Foi diagnosticado otite a estafilococos, insuficiência renal e anemia. Todos os parâmetros do leucograma estavam dentro dos parâmetros normais.

Bioquímica: BUN 79 mg/dl ↑ (16,0 – 36,0 mg/dl); Creatinina 5,2 mg/dl ↑ (3,0 – 6,0 mg/dl)

Hemograma: Anemia normocítica, normocrómica, não regenerativa.

Como tratamento foi-lhe administrado Cefovecina sódica 80,0 mg (Convenia®; Pfizer) – 0,3 mL subcutâneo, e para casa alimentação renal (Royal Canin®).

Em Junho a Preta volta para fazer análises bioquímicas de controlo.

Bioquímica: BUN 68 mg/dl ↑ (16,0 – 36,0 mg/dl); Creatinina 4,7 mg/dl ↑
Melhorou, mas continua com valores altos.

Após 3 meses, em Setembro, a Preta apresenta-se à consulta plantígrada do membro posterior direito e faz análises bioquímicas, ionograma, medição da densidade urinária e rácio proteínas totais/creatinina na urina, medição da pressão arterial e medição da PTH.

Bioquímica: BUN >130 mg/dl ↑ (16,0 – 36,0 mg/dl); Creatinina 4,5 mg/dl ↑ (0,8 – 2,4 mg/dl); Fósforo >16,1 mg/dL ↑ (3,0 – 6,0 mg/dl); Cálcio 10,9 mg/dl (7,8 – 11,3 mg/dl)

Ionograma: pH – 7,238

Pressão Arterial dia 04/09/2010 às 12h: Sistólica/Diastólica – 152/129; 157/120; 147/129; 161/123; 153/128; 166/125

Pressão Arterial dia 04/09/2010 às 18h: Sistólica/Diastólica – 173/136; 183/141; 181/143; 181/136; 176/143; 171/145

Rácio Proteínas totais/Creatinina na urina: 0,98 (<0,5)

PTHi sérica: 62,7 ng/L (<36,4)

Ficou internada 4 dias (de 04/09/2010 a 08/09/2010) para corrigir a desidratação melhorar os sinais clínicos e os parâmetros bioquímicos. Enquanto esteve internada repetiu a medição de ureia, creatinina e fósforo no sangue, os 3 parâmetros melhoraram, mas ainda estavam altos. O cálcio também foi medido e continuava no intervalo normal.

Após 2 dias de ter tido alta a Preta volta, com o estado físico muito deteriorado, muito magra e desidratada. Foi eutanasiada neste dia.

Estadiamento de acordo com IRIS: Estadio 3, P, PA3 T

2.3.4. Nikita

Identificação: Felino, raça indeterminada do sexo feminino, com 11 anos de idade e 4,3 kg de peso vivo.

História clínica: Em Março de 2010 a Nikita apresenta-se à consulta com polidipsia, reportada pelos donos. Foi sugerido fazerem-se análises bioquímicas, no entanto os donos recusaram e disseram que viriam na semana seguinte.

A Nikita volta à consulta a 19 de Novembro de 2010 com anorexia e perda de peso, nesta altura fazem-se então análises bioquímicas, hemograma e rácio proteínas totais/creatinina na urina. Todos os parâmetros do hemograma e leucograma estavam dentro dos parâmetros normais.

Bioquímica: BUN 95 mg/dl ↑ (16,0 – 36,0 mg/dl); Creatinina 6,1 mg/dl ↑ (0,8 – 2,4 mg/dl); Fósforo 6,8 mg/dL ↑ (3,0 – 6,0 mg/dl); Cálcio 8,5 mg/dl (7,8 – 11,3 mg/dl)

Rácio Proteínas totais/Creatinina na urina: 0,58 (<0,5)

Foi então diagnosticado insuficiência renal, e a Nikita ficou internada uma semana, para melhorar os sinais clínicos e os parâmetros bioquímicos. Enquanto esteve internada fez-se medição da pressão arterial em dois dias diferentes, e dois ionogramas, também estes em dias diferentes. No último dia que esteve internada os parâmetros bioquímicos voltaram a ser medidos e mediu-se ainda a PTH.

Pressão Arterial dia 23/11/2010 às 20h: Sistólica/Diastólica – 68/55

Pressão Arterial dia 24/11/2010 às 19h: Sistólica/Diastólica – 168/145; 135/102; 138/97

Ionograma dia 22/11/2010: pH – 7,186

Ionograma dia 23/11/2010: pH – 7,294

Bioquímica: BUN 36 mg/dl (16,0 – 36,0 mg/dl); Creatinina 2,7 mg/dl ↑ (0,8 – 2,4 mg/dl)

PTHi sérica: 34,2 ng/L (<36,4)

Foi colocado um cateter subcutâneo na Nikita, para ser administrado em casa 80mL de Cloreto de sódio 0,9% (Cloreto de sódio 0,9% Labesfal; Infarmed) todos os dias. Foi ainda prescrito como tratamento o seguinte:

- Famotidina 10 mg (Lasa®; Infarmed) - ¼ de comprimido por dia (5mg/dia);
- Quercetina, Trans-Resveratrol de extracto de *Polygonum cuspidatum*, Ácido Fólico, Vitaminas B6 e B12, Hidróxido de alumínio e Extracto seco de alcachofa com 2,5% de Cinarina (IRC-vet®; Farmadiet Group) - meio comprimido por dia - meio comprimido por dia;
- Alimentação renal (Royal Canin®).

A Nikita regressa 4 dias depois (29/11/2010) para fazer o acompanhamento clínico, e continua com anorexia. Foram feitas novas análises bioquímicas.

Bioquímica: BUN 40 mg/dl ↑ (16,0 – 36,0 mg/dl); Creatinina 3,4 mg/dl ↑ (0,8 – 2,4 mg/dl); Fósforo 3,9 mg/dL (3,0 – 6,0 mg/dl)

Aumentou-se o volume de Cloreto de sódio 0,9% (Cloreto de sódio 0,9% Labesfal; Infarmed) a administrar em casa, via cateter subcutâneo, para 100mL.

Dia 13 de Dezembro de 2010 a Nikita volta à consulta de acompanhamento e faz hemograma e análises bioquímicas. Todos os parâmetros do leucograma estavam dentro dos parâmetros normais.

Bioquímica: BUN 40 mg/dl ↑ (16,0 – 36,0 mg/dl); Creatinina 3,3 mg/dl ↑ (0,8 – 2,4 mg/dl); Fósforo 3,0 mg/dL (3,0 – 6,0 mg/dl); Cálcio 9,9 mg/dl (7,8 – 11,3 mg/dl)

Hemograma: Anemia normocítica, normocrômica, não regenerativa.

A Nikita inicia a Eritropoietina 500UI (Neorecormon®), duas injecções por semana.

No dia 30 de Dezembro de 2010 a Nikita volta à consulta, porque arrancou o catéter subcutâneo, e passou a fazer dia sim/dia não soro subcutâneo com agulha. Foi indicado para parar a Famotidina 10 mg (Lasa®; Infarmed) e continuar com a Eritropoietina 500UI (Neorecormon®).

A 14 de Janeiro de 2011 a Nikita volta a fazer hemograma e análises bioquímicas. O hemograma apresentava todos os parâmetros dentro dos intervalos normais, a ureia e creatinina aumentaram ligeiramente e o fósforo continuava dentro do intervalo normal. Recomendou-se que começasse a fazer o Neorecormon uma vez por semana e que retornasse a fazer o soro diariamente.

Dia 28 de Março de 2011 a Nikita volta à consulta e faz hemograma e análises bioquímicas. O Leucograma apresentava todos os parâmetros dentro do intervalo normal.

Bioquímica: BUN 66 mg/dl (16,0 – 36,0 mg/dl); Creatinina 5,9 mg/dl ↑ (0,8 – 2,4 mg/dl)

Hemograma: Anemia microcítica, normocrômica, regenerativa.

A Nikita ficou internada 4 dias, onde fez duas transfusões de concentrado de glóbulos vermelhos, melhorou a anemia, no entanto ainda longe do ideal. Os valores de ureia

e creatinina também melhoraram, a ureia desceu para valores normais e a creatinina ainda permanecia alta.

A dose de Eritropoietina 500UI (Neorecormon®) passou para três vezes por semana. Nesta altura é feita uma nova medição da PTHi 20,0 ng/L (<36,4).

No fim de Abril a Nikita vem à consulta bastante prostrada e com um exame clínico bastante mau. E decide-se pela eutanásia.

Estadiamento de acordo com IRIS: Estadio 3, P, PA2

2.3.5. Simba

Identificação: Felino, raça indeterminada do sexo masculino, com 10 anos de idade.

História clínica: Dia 30 de Novembro de 2011 o Simba apresentou-se à consulta muito prostrado e com perda de peso. Foram feitas análises bioquímicas e hemograma. Todos os parâmetros do leucograma estavam dentro dos parâmetros normais.

Bioquímica: BUN 128 mg/dl ↑ (16,0 – 36,0 mg/dl); Creatinina 13,4 mg/dl ↑ (0,8 – 2,4 mg/dl); Fósforo 7,2 mg/dL ↑ (3,0 – 6,0 mg/dl); Cálcio 8,7 mg/dl (7,8 – 11,3 mg/dl)

Hemograma: Ligeira anemia normocítica, normocrómica.

O Simba ficou internado para melhorar os sinais clínicos e corrigir os parâmetros bioquímicos alterados, bem como os de hemograma. Enquanto esteve internado fez ainda um ionograma, medição da pressão arterial e da PTHi.

Ionograma: pH – 7,025

Pressão Arterial medida dia 03/12/2010 às 20h: Sistólica/Diastólica – 134/98

PTHi sérica: 2,6 ng/L (<36,4)

No entanto, ao fim de uma semana de internamento o Simba faleceu.

Foi realizada histopatologia.

Estadiamento de acordo com IRIS: Não foi possível realizar-se estadiamento.

Histopatologia: Foi realizada histopatologia dos rins, dos pulmões e do sistema cardiovascular.

O Simba apresentava uma nefrite intersticial crónica, caracterizada por glomerulosclerose, dilatação quística dos túbulos contornados e presença de cilindros hialinos ao nível dos túbulos renais. No interstício observou-se um infiltrado linfoplasmocitário severo

e deposição de tecido fibroso. Os quistos observados eram adquiridos, uma vez que apresentavam um diâmetro máximo de 0,2 mm.

Os pulmões apresentavam congestão e edema pulmonar.

Figura 4

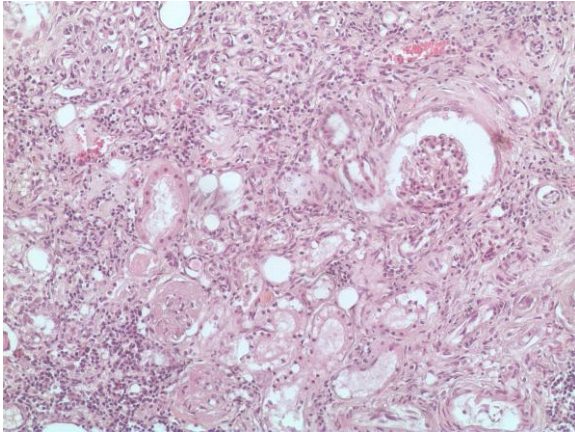


Figura 5

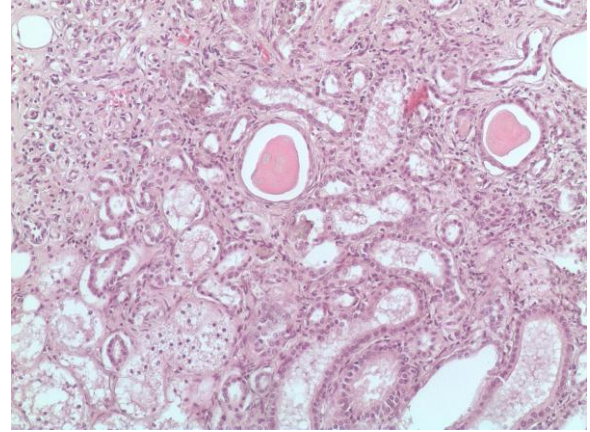


Figura 6

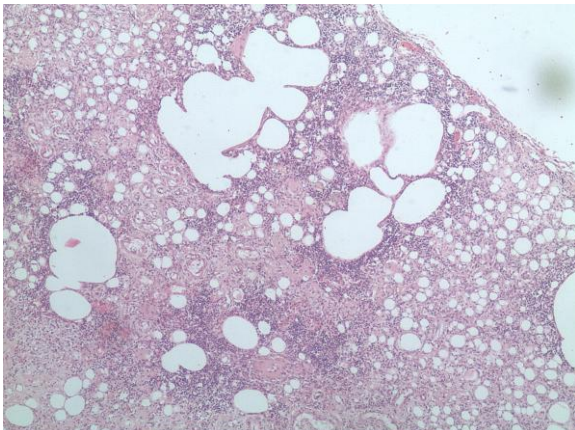


Figura 4 (H-E 100x), 5 (H-E 100x) e 6 (H-E 40x): Nefrite intersticial crónica, caracterizada por glomerulosclerose, dilatação quística dos túbulos contornados e presença de cilindros hialinos ao nível dos túbulos renais. No interstício observou-se um infiltrado linfoplasmocitário severo e deposição de tecido fibroso.

Fonte: Imagens cedidas por Pedro Faísca.

3. Discussão

3.1. Dados Laboratoriais

Como já foi referido o objectivo principal do estudo é avaliar a atenção dada ao HSR a nível nacional. Foram então contactados todos os laboratórios nacionais que nos forneceram os seus perfis bioquímicos renais, e alguns ainda nos forneceram as medições de PTHi requisitadas pelas clínicas durante o período do estágio curricular.

3.1.1. Perfis renais

Como foi possível constatar, os perfis bioquímicos renais variam muito de laboratório para laboratório, isto porque, cada um faz o seu perfil bioquímico renal de acordo com os parâmetros que consideram relevantes para o diagnóstico de insuficiência renal, mas principalmente, fazem-no à medida das necessidades das clínicas. Para se fazer um diagnóstico correcto de DRC e tendo em conta o bem-estar dos animais, deve estar incluído nas análises bioquímicas de um paciente insuficiente renal crónico o fósforo e o cálcio. Apenas 60% dos laboratórios nacionais contêm no seu perfil bioquímico renal o fósforo e o cálcio, e só alguns deles incluem os dois em simultâneo. Como é óbvio, os perfis renais não são só pedidos para o diagnóstico de DRC, mas também são requisitados para uma abordagem pré-anestésica, para diagnóstico de DRA, para o controlo da função renal durante um tratamento que inclua fármacos nefrotóxicos, entre outros. Ainda assim, deveria estar incluído num perfil bioquímico renal o fósforo e o cálcio ionizado, pois não é necessário que a função renal esteja muito diminuída para que ocorra hiperfosfatemia (quando a TFG desce 20%).

De acordo com o estudo realizado por Barber e Elliott (1998), gatos com DRC podem apresentar concentrações séricas de cálcio total, ionizado ou quelado baixas, normais ou altas. Nesse estudo foi ainda demonstrado que apenas gatos em estado final de DRC é que apresentam baixas concentrações de cálcio ionizado (Barber & Elliott, 1998; Schenck & Chew, 2003). Curiosamente as análises feitas ao cálcio total nos gatos com DRC seguidos durante este estágio curricular apresentaram o cálcio total dentro dos valores normais nos 5 animais.

O cálcio total parece por isso pouco fiável e paradoxal como parâmetro de diagnóstico da DRC e HSR e deste modo perde alguma importância a sua inclusão no perfil renal. No entanto, a hipocalcemia ionizada ocorre de facto em insuficientes renais crónicos, mesmo que seja apenas em estado final de DRC. Para além disso, a monitorização do cálcio

ionizado é necessária caso se pretenda implementar uma terapia com calcitriol para o HSR. A medição do cálcio ionizado é por isso um parâmetro que deve ser tido em conta num insuficiente renal crónico e que deve ser incluído no perfil renal, não tanto pelo valor de diagnóstico, mas como parâmetro de monitorização da DRC e correcta implementação de tratamento.

3.1.2. PTHi

Relativamente ao HSR, embora seja uma doença pouco abordada a nível clínico, apresenta uma prevalência bastante elevada de 84% em gatos com DRC (Barber & Elliott, 1998). Dos dados obtidos dos laboratórios, podemos constatar que de facto em 4 meses as requisições de PTHi por parte das clínicas foram residuais, e as duas que foram pedidas podem não ter sido requisitadas para avaliar o HSR. As razões para este facto podem ter várias explicações:

i) A análise à PTHi é cara e os clínicos são muitas vezes confrontados com orçamentos apertados, sendo obrigados a propor aos donos uma série de análises em detrimento de outras;

ii) A sintomatologia do HSR é pouco específica, e muitos dos sintomas podem ser atribuídos directamente à DRC e não ao HSR;

iii) O custo benefício de saber o valor da PTHi e se o animal tem efectivamente HSR não será muito elevado, pois parte do tratamento do HSR passa pela utilização de quelantes de fósforo que pode ser monitorizado com medição do fósforo que é uma análise economicamente mais acessível;

iv) A pouca adesão dos donos no diagnóstico e tratamento de patologias crónicas.

É difícil dizer qual destas explicações é a mais provável ou se será o conjunto de todas elas.

i) Embora seja uma análise cara, no mesmo período de tempo no laboratório 1 foram requisitadas outras análises tão ou mais caras que a PTHi (610 pedidos de análise à T4 total) e para os quais os donos aderiram, pelo que o valor económico não parece responder completamente à ausência de análises;

ii) Embora a sintomatologia do HSR seja pouco específica, a verdade é que muita da sintomatologia associada directamente à insuficiência renal, pode efectivamente ser antes a consequência directa do HSR. Por exemplo, quando existe hipertensão num animal com

DRC, deduz-se, a maior parte das vezes, que se deve à activação do SRAA, à fibrose dos capilares e arteríolas glomerulares, à diminuição da produção de prostaglandinas vasodilatadoras e ao aumento da reactividade aos mecanismos tensores normais (Nelson & Couto, 2009), quando na verdade também pode ser devido à calcificação metastática das artérias (por promover o aumento da resistência à passagem do fluxo sanguíneo, devido à diminuição da elasticidade das artérias). Curiosamente, um dos casos clínicos reportados, apresentou à histopatologia calcificação metastática severa da aorta. A gastrite urémica é outro exemplo, pois embora possa ter origem directamente na DRC por não eliminação de gastrina e consequente hiperacidez gástrica, ou devido à vasculite uremica (Nelson & Couto, 2009), pode também ter origem na mineralização gástrica secundária a HSR;

Figura 7



Figura 8

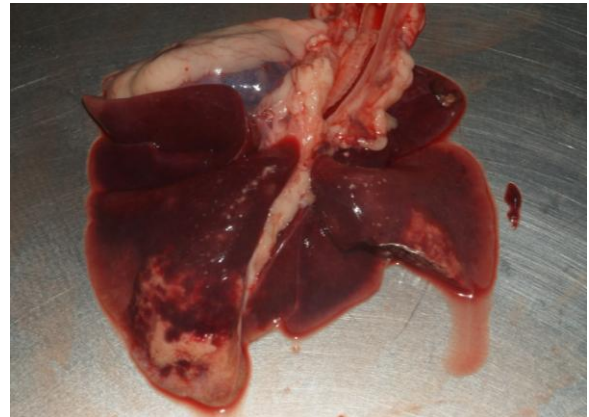


Figura 7: Calcificação da mucosa gástrica de um gato com DRC.

Figura 8: Calcificação pulmonar de um gato com DRC.

Fonte: Imagens cedidas por Pedro Faísca.

iii) Relativamente ao custo benefício do clínico saber se o animal tem de facto HSR, é de facto provável que os clínicos vejam pouco valor acrescentado ao valor da PTHi comparativamente ao valor do fósforo que é muito mais barato. É preconizado que para haver HSR, tem de haver hiperfosfatemia, e que por isso a monitorização do fósforo é um passo importante para o seu diagnóstico (Almaden *et al.*, 1996). No entanto há estudos feitos que demonstram que níveis de fósforo dentro dos parâmetros normais podem precocemente activar a paratiróide (Kates *et al.*, 1997; Barber & Elliott, 1998). Por outro lado e como está bem patente neste estudo, dos 5 gatos com DRC apenas 2 têm HSR e no entanto todos tem hiperfosfatemia, o que vem mostrar que esta relação não é linear. Estudos feitos mostram efectivamente que a concentração de fósforo plasmático tem uma eficácia superior

comparativamente ao cálcio e o calcitriol na correlação com a PTH, no entanto essa correlação só explica 50% dos casos (Barber & Elliott, 1998). O que parece evidente é que a prevalência do HSR em gatos não está a ser monitorizada, sendo imperativo que isso aconteça para se poder avaliar correctamente os benefícios ou a ausência dessa informação nas várias modalidades terapêuticas;

iv) O manejo de um gato com DRC requer de facto uma adesão e comprometimento do dono tanto a nível financeiro como emocional. Toda a informação que possa auxiliar a obter um prognóstico mais apurado irá ajudar os veterinários a educar os donos, permitindo que estes tomem decisões baseadas em expectativas realistas quanto à provável evolução da doença. A informação quanto à PTHi e ao fósforo é essencial na determinação desse prognóstico, pois sendo o HSR uma das complicações mais graves do DRC, o seu não diagnóstico e/ou monitorização vai impedir uma estimativa correcta da evolução de cada caso. Estudos feitos (Boyd *et al.*, 2008) mostraram que apenas o fósforo está estatisticamente correlacionado com o tempo de sobrevivência em gatos com DRC, comparativamente por exemplo com a creatinina, o BUN, o cálcio, etc.

3.1.3. Frequência de casos do HSR em felinos durante o estágio curricular

Dos 5 casos clínicos diagnosticados com DRC durante o período de estágio curricular de 1 de Setembro a 31 de Dezembro de 2010, 2 foram diagnosticados com HSR. Em 5 casos clínicos 2 terem sido diagnosticados com HSR representa uma frequência de 40 %. No caso de HSR ao qual foi feita histopatologia foi possível evidenciar as suas consequências directas com uma calcificação metastática da aorta.

A Nikita foi um caso clínico com valores de PTHi cuja sua interpretação pode ser duvidosa. Esta apresentou 34,2ng/L de PTHi na primeira medição, e o valor limite é 36,4ng/L, tendo em conta que a PTH é uma hormona muito instável, e que facilmente se degrada no plasma, será aceitável supor que também a Nikita pudesse apresentar HSR. Para além disto, a segunda medição que é feita, foi após uma transfusão de glóbulos vermelhos, e ainda assim os valores continuam próximo de 36,4ng/L. Nesta medição o valor é 20,0ng/L, será que este valor não poderá ter sido influenciado pela transfusão? Contudo, são apenas suposições, não existe nada em concreto que nos possa indicar que de certeza absoluta que a Nikita é um caso de HSR, como tal, não foi considerada no nosso estudo como um animal com HSR.

3.1.4. Estadiamento segundo o IRIS

O estadiamento de acordo com IRIS é uma classificação dos animais com DRC que nem sempre é fácil de ser feita, nem praticável. O estadiamento tendo em conta os valores séricos de creatinina ainda é o mais fácil de seguir correctamente. No seguimento e controlo da DRC, os clínicos normalmente já fazem várias medições para controlar os níveis de creatinina sérica, uma vez que é a forma mais simples e barata de acompanhar alterações. Ainda assim, o estadiamento deve ser feito com o animal estável e muitas vezes os proprietários só se apresentam à consulta quando o animal apresenta alterações por descompensação da DRC, logo, as medições, pelo menos as primeiras (no caso de ficar internado), não vão ser fiáveis, desvalorizando o estadiamento quanto aos valores séricos de creatinina.

O segundo passo, é fazer o estadiamento quanto à proteinúria, como já foi referido para ser uma classificação de acordo com IRIS são necessárias fazer 3 colheitas de urina para se realizarem 3 medições do rácio proteínas totais/creatinina na urina, cada uma numa amostra de urina diferente. Estas 3 colheitas e medições têm de ser feitas no espaço de 2 semanas. Não é um procedimento fácil, uma vez que o animal está a ser sujeito a 3 recolhas de urina em 2 semanas, o que é desconfortável para o animal e para os donos. Para além disso, nem todos os gatos são dóceis, ou permitem a realização desta intervenção. Nos gatos agressivos torna-se complicado, e os clínicos têm de sujeitar os animais a 3 sedações para realizar as 3 colheitas. Submeter um animal com DRC a 3 sedações em 2 semanas, pode agravar a doença renal e o seu prognóstico. Muitas vezes em estados avançados de DRC os clínicos podem não querer correr este risco, até porque num pior cenário o animal pode morrer. Para inviabilizar mais a situação, a medição do rácio proteínas totais/creatinina na urina não é barato, logo economicamente torna-se muito dispendioso, e os proprietários, podem não ter essa possibilidade.

Por último temos a medição da pressão sanguínea sistémica, que implica várias medições espaçadas, isto só é possível de se realizar em animais calmos ou que permitam este tipo de manipulação. Um animal agressivo, que não permita realizar a medição, nunca irá ser avaliado correctamente. Podemos então ter 2 situações inviáveis e com valores alterados, ou se faz contenção física do animal, que induz grande ansiedade, ou o animal é sedado, que induz hipotensão e têm de se correr os riscos acima já referidos.

O estadiamento de acordo com o IRIS é um procedimento metódico e que ajuda muito na correcta avaliação de um doente renal crónico, no entanto, pelas diversas razões

apresentadas nem sempre é facilmente executável. Será que não é possível abolir alguns passos de forma a viabilizar mais esta classificação? Por exemplo, será necessário realizar 3 medições do rácio proteínas totais/creatinina na urina? Não poderão ser realizadas menos medições para que a classificação seja na mesma fiável? Poder-se-ia realizar de um estudo que avaliasse a necessidade de realização de todos os passos do estadiamento, para que se podesse excluir, ou não, alguns passos, facilitando a avaliação do animal, tanto ao clínico, como aos donos e como ao próprio doente.

4. Conclusão

Este estudo permitiu-nos avaliar que a importância dada à pesquisa da PTHi para o diagnóstico de HSR em medicina felina a nível nacional é residual. Independentemente das razões para este fenómeno, é difícil, avaliar os efeitos benéficos ou não, que a sua monitorização poderia trazer quer no estabelecimento de um prognóstico, quer na implementação de uma terapêutica mais direccionada, se a sua análise e monitorização simplesmente não está a ser feita.

Mesmo a monitorização do fósforo que embora não seja o ideal para o diagnóstico de HSR, mas que apresenta uma boa correlação com a variação da PTHi (Barber & Elliott, 1998) e é o único parâmetro laboratorial com influência estatisticamente significativa no prognóstico de felinos com DRC (Boyd *et al.*, 2008), está incluído em apenas alguns dos perfis renais dos laboratórios de análises clínicas veterinárias incluídos neste estudo.

Será que o facto de não estarmos a monitorizar o HSR, está a conduzir a um subdiagnóstico do mesmo, e consequentemente a diminuir o prognóstico de vida dos animais? Não existem ainda dados suficientes que nos permitam avaliar a importância real desta doença em gatos com DRC. A medição desta hormona com regularidade nestes pacientes seria um primeiro passo para esclarecer a sua prevalência, e se a terapia actualmente preconizada e monitorizada a partir das variações do fósforo está a ter os efeitos desejáveis.

Cabe-nos a nós, Médicos Veterinários e futuros Médicos Veterinários continuar a trabalhar no estudo desta doença para podermos dar uma melhor esperança e qualidade de vida a gatos com DRC.

5. Bibliografia

Adrogué, M. (1998). Management of life-threatening acid-base disorders. *N Eng J Med*, 338,26-34.

Akmal, M., Barndt, R., Ansari, A., Mohler, J. & Massry, S. (1995). Excess PTH in CRF induces pulmonary calcification, pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy. *Kidney Int*, 47(1):158-63.

Allegra, L. (1965). Experimental pulmonary calcification. *Exp Med Surg*, 23:227–238.

Almaden, Y., Canalego, A., Hernandez, A., *et al* (1996). Direct effect of phosphorus on PTH secretion from whole rat parathyroid glands in vitro. *J Bone Miner Res*, 11,970-976.

Baczynski, R., Massry, SG., Kohan, R., Magott, M., Saglikes, Y. & Brautbar, N. (1985). Effect of parathyroid hormone on myocardial energy metabolism in the rat. *Kidney Int*, 27,718–725.

Barber, P. & Elliott, J. (1998). Feline chronic renal failure: calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *J Small Anim Pract*, 39,108-116.

Bein, ME., Lee, DBN., Mink, JH. & Dickmeyer, J. (1979). Unusual case of metastatic pulmonary calcification. *AJR Am J Roentgenol*, 132,812–816.

Block, G., Hulbert-Shearon, T., Levin, N., *et al.* (1998). Association of serum phosphorus and calcium X phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis*, 31,607-617.

Bloodworth, J. & Tomashefski, JF. (1992). Localised pulmonary metastatic calcification associated with pulmonary artery obstruction. *Thorax*, 47,174–178.

Bogin, E., Levi, J., Harary, I. & Massry, G. (1982). Effects of parathyroid hormone on oxidative phosphorylation of heart mitochondria. *Miner Electrolyte Metab*, 7,151–156.

Boyd, M., Langston, C., Thompson, K., *et al.* (2008). Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000-2002). *J Vet Intern Med*, 22,1111-1117.

Brown, A., Atkins, C., Bagley, R., *et al* (2007). Guidelines for the identification evaluation and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet Intern Med*, 21,542-558.

Brushinsky, D. (1998). Disorders of calcium and phosphorus homeostasis. In: Greenberg, A., *Primer on kidney diseases* (2ªEd., 106-113). San Diego: Academic Press.

Buranakarl, C., Mathur, S. & Brown, A. (2004). Effects of dietary sodium chloride intake on renal function and blood pressure in cats with normal and reduced renal function. *Am J Vet Res*, 65,620-627.

Canalejo, A., Almadén, Y., De Smet, R., *et al.* (2003). Effects of uremic ultrafiltrate on the regulation of the parathyroid cell cycle by calcitriol. *Kidney Int*, 63,732-737.

Capen, C. (2007). Endocrine Glands. In: Jubb, K., Kennedy, P., & Palmer, N., *Pathology of Domestic Animals* (5ªEd., pp. 352-357). Philadelphia: Saunders.

Casez, J., Pfammatter, R., Nguyen, Q., Lippuner, K. & Jaeger, P. (2001). Diagnostic approach to hypercalcemia: relevance of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein measurements. *Euro Jour of Int Med*, 12(4):344–349.

Chan, D., Morales, V., Welsh, H., McDermott, T. & Schwarz, I. (2002). Calcium deposition with or without bone formation in the lung. *Am J Respir Crit Care Med*, 15,165(12):1654-69.

Chew, D. & DiBartola, S. (2009). Prolonging life and kidney function. Acedido em 9 de Agosto 2011 em <http://www.ivis.org/proceedings/sevc/2009/eng/chew1.pdf>

Chew, D. & Nagode, L. (1992). Calcitriol in treatment of chronic renal failure. In: Kirk, R., Bonagura, J., Twedt, D., Current veterinary therapy XI (pp. 857-860). Philadelphia: Saunders.

Combe, C. & Aparicio, M. (1994). Phosphorus and protein restriction and parathyroid function in chronic renal failure. *Kidney Int*, 46,1381-1386.

Conger, J., Hammond, W., Alfrey, AC., Contiguglia, SR., Stanford, R. & Huffer, W. (1975). Pulmonary calcification in chronic dialysis patients: clinical and pathologic studies. *Ann Intern Med*, 83,330–336.

Cortadellas, O. (2009). Importance of the control of hyper-phosphataemia in the control of the progression of chronic renal disease. Acedido em 9 de Agosto 2011 em <http://www.ivis.org/proceedings/sevc/2009/eng/cortadellas1.pdf>

Cunningham, J., Klein, B. (2004). Tratado de Fisiologia Veterinária (3ªEd., pp. 375-381, 443-478). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

David, G., Luis, C. & Shaul, M. (1978). Effect of Parathyroid Hormone and Uremia on Peripheral Nerve Calcium and Motor Nerve Conduction Velocity. Published in Volume 62, Issue 1 *J Clin Invest*, 62(1),88–93 DOI:10.1172/JCI109118.

Dibartola, S. (2009). Overview of chronic renal disease in cats. Acedido em 9 de Agosto 2011 em http://www.ivis.org/proceedings/scivac/2009/DiBartola1_en.pdf?LA=1

DiBartola, S., Buffington, C., Chew, D., *et al.* (1993). Development of chronic renal disease in cats fed a commercial diet. *J Am Vet Med Assoc*, 202,744-751.

Dow, S. & Fettman, M. (1992). Renal disease in cats: the potassium connection. In: Kirk, R., Bonagura, J., Twedt, D., Current veterinary therapy XI (pp. 820-822). Philadelphia: Saunders.

Elliott, J. (2009). Hyperphosphataemia and feline chronic kidney disease? Acedido em 9 de Agosto 2011 em http://www.ivis.org/proceedings/scivac/2009/Elliott2_en.pdf?LA=1

Elliott, J. & Elliott, D. (2009). Dietary Therapy for Feline Chronic Kidney Disease. In: Pibot P., Biourge V. and Elliott D.A. (Eds.), Encyclopedia of Feline Clinical Nutrition. International Veterinary Information Service, Ithaca NY.

Elliott, J., Syme, M. & Markwell, J. (2003). Acid-base balance of cats with chronic renal failure: effect of deterioration in renal function. *J Small Anim Pract*, 44,261-268. a

Elliott, J., Syme, M., Reubens, E. & Markwell, J. (2003). Assessment of acid-base status of cats with naturally occurring chronic renal failure. *J Small Anim Pract*, 44,65-70. b

Ernesto, S., Mark, L. & Johannes, M. (2007). Chronic Kidney Disease: Effects on the Cardiovascular System *Circulation*, 116,85-97.

Felsenfeld, A. & Rodriguez, M. (1999). Phosphorus, regulation of plasma calcium, and secondary hyperparathyroidism: a hypothesis to integrate a historical and modern perspective. *J Am Soc Nephrol*, 10,878–890.

Fettman, M., Coble, J., Hamar, D., *et al.* (1992). Effect of dietary phosphoric acid supplementation on acid-base balance and mineral and bone metabolism in adult cats. *Am J Vet Res*, 53,2125-2135.

Finco, D., Brown, S., Crowell, W., *et al.* (1992). Effects of dietary phosphorus and protein in dogs with chronic renal failure. *Am J Vet Res*, 53,2264-2271.

Goldstein, A., Chui, A. & Massry, G. (1978). Effect of parathyroid hormone and uremia on peripheral nerve calcium and motor nerve conduction velocity. *J Clin Invest*, 62,88–93.

Greenberg, S. & Suster, B. (1994). Metastatic pulmonary calcification: appearance on high resolution CT. *J Comput Assist Tomogr*, 18,497–499.

Gutierrez, O., Isakova, T., Rhee, E., *et al.* (2005). Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accelerates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 16,2205-2215.

Hudson, J. & Holland, M. (2011). Imaging: The abdomen. In: Norsworthy, G., Grace, S., Crystal, M. & Tilley, L., *The Feline Patient* (4^a Ed., pp. 811-813). Iowa: Blackwell Publishing.

International Renal Interest Society (IRIS) (2011). Staging of CKD. Acedido em 25 Julho 2011 em http://www.iris-kidney.com/guidelines/en/staging_ckd.shtml

Kates, D., Sherrard, D. & Andress, D. (1997). Evidence that serum phosphate is independently associated with serum PTH in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*, 30,809-813.

Khafif, RA., DeLima, C., Silverberg, A. & Frankel, R. (1990). Calciphylaxis and systemic calcinosis: collective review. *Arch Intern Med*, 150,956–959.

Kimmel, P. (1998). Management of the patient with chronic renal disease. In: Greenberg, A., *Primer on kidney diseases*, (2^a Ed., 433-440) San Diego: Academic Press.

King, J., Tasker, S., Gunn-More, D., *et al.* (2007). Prognostic factors in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med*, 21,906-916.

Klinger, M., Alexiewicz, M., Linker-Israeli, M., Pitts, O., Gaciong, Z., Fadda, G. & Massry S. (1990). Effect of parathyroid hormone on human T cell activation. *Kidney Int*, 37,1543–1551.

Kruger, J., Osborne, C., Nachreiner, R., *et al.* (1996). Hypercalcemia and renal failure. *Vet Clin North Am*, 26,1417-1445.

Kuzela, C., Huffer, E., Conger, D., Winter, D. & Hammond, S. (1977). Soft tissue calcification in chronic dialysis patients. *Am J Pathol*, 86,403–424.

Lopez-Hilker S, Dusso A, Nadine R., *et al.* (1990). Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol* , 259,432-437.

Mak, H., Bettinelli, A., Turner, C., Haycock, B. & Chantler, C. (1985). The influence of hyperparathyroidism on glucose metabolism in uremia. *J Clin Endocrinol Metab*, 60,229–233.

Markwell, P. (2010). Recent Advances in the Dietary Management of Chronic Renal Failure in Cats. Acedido em 9 de Agosto 2011 em <http://walthamusa.com/articles/Markwell.pdf>

Menon, V., Kopple, D., Wang, X., *et al.* (2009). Effect of a very-low protein diet on outcomes: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease (MDRD) study. *Am J Kidney Dis*, 53,208-217.

Mitch, W. (1997). Mechanisms causing loss of lean body mass in kidney disease. *Am J Clin Nutr*, 67,359-366.

Mulligan, M. (1947). Metastatic calcification. *Arch Pathol*, 43,177–230.

Nagode, L., Chew, D. & Podell, M. (1996). Benefits of calcitriol therapy and serum phosphorus control in dogs and cats with chronic renal failure: both are essential to prevent or suppress toxic hyperparathyroidism. *Vet Clin North Am*, 26,1293-1330.

Neiger, R. (2005). Hypercalcaemia – Cause and Therapy. Acedido em 9 de Agosto 2011 em http://www.ivis.org/proceedings/scivac/2005/Neiger1_en.pdf?LA=1

Nelson, R. & Couto, C. (2009) *Small Animal Internal Medicine* (4^aEd., pp. 653-659). St. Louis: Mosby.

Nelson, R., Turnwald, G. & Willard, M. (2004) Endocrine, Metabolic and Lipid Disorders. In: Willard, M. & Tvedten, H., Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods (4^aEd., pp. 165-175). Philadelphia: Saunders.

Neumann, J., Ligtenberg, G. & Klein, I. (2004). Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment. *Kidney Int*, 65,1568-1576.

Norsworthy, G. (2011). Renal Failure, Chronic. In: Norsworthy, G., Grace, S., Crystal, M. & Tilley, L., *The Feline Patient* (4^a Ed., pp. 455). Iowa: Blackwell Publishing.

Phosphatemia - Management in the treatment of chronic kidney disease. A roundtable discussion (2006). Acedido em 25 Julho 2011 em <http://www.vetoquinol.ca/documents/Quoi%20de%20neuf/Articles/Round%20table%20discussion.pdf>

Polzin, D. (2010). Chronic Kidney Disease. In: Ettinger, S. & Feldman, E., *Veterinary Internal Medicine* (7^aEd., pp. 1822-1872). Philadelphia: Saunders.

Polzin, D. (2006). Renal Issues in the Geriatric Cat Recognizing Kidney Disease in Geriatric Cats. In: NAVC Proceedings 2006, North American Veterinary Conference (Eds). Publisher: NAVC. Internet Publisher: International Veterinary Information Service, Ithaca NY.

Potasman, I. & Better, S. (1983). The role of secondary hyperparathyroidism in the anemia of chronic renal failure. *Nephron* 33,229–231.

Raymond, P., Isaac, R., Merceron, E. & Wahbe, F. (1982). Comparison between the plasma concentrations of prolactin and parathyroid hormone in normal subjects and in patients with hyperparathyroidism or hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 55,1222–1225.

Rennke, G. & Denker, M. (2007). Renal pathophysiology: the essentials (2ªEd.). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.

Rodriguez, M. & Lorenzo, V. (2009). Parathyroid Hormone, A Uremic Toxin. *Semin Dial*, 22(4):363-8.

Rodriguez, M., Nemeth, E. & Martin, D. (2005). The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol*, 288,253–264.

Schenck, A. & Chew, J. (2003). Determination of calcium fractionation in dogs with chronic renal failure. *Am J Vet Res*, 64,1181-1184.

Schweitzer, G., Thompson, W., Herness, K. & Nishiyama, H. (1978). Management of severe hypercalcemia caused by primary hyperparathyroidism. *Arch Surg*, 113,373–381.

Shear, J. & Kramer, B. (1928). Composition of bone: physicochemical mechanisms. *J Biol Chem*, 79,125–145.

Sherrard, J., Hercz, G., Pei, Y., Maloney, A., Greenwood, C., Manuel, A., Saiphoo, C., *et al.* (1993). The spectrum of bone disease in end-stage renal failure—an evolving disorder. *Kidney Int*, 43,436–442.

Schiffrin, E., Lipman, M. & Mann, J. (2007). Chronic Kidney Disease: Effects on the Cardiovascular System. *Circulation*, 116,85-97.

Thompson, K. (2007). Bones and joints. In: Jubb, K., Kennedy, P., & Palmer, N., *Pathology of Domestic Animals* (5ªEd., pp. 67-88). Philadelphia: Saunders.

Vaden, S. (2010). Effective management of familial renal diseases in dogs and cats. Acedido em 9 de Agosto 2011 em <http://www.ivis.org/proceedings/scivac/2010/Vaden2.pdf?LA=1>

Vanholder, R. (1998). The uremic syndrome. In: Greenberg, A., Primer on kidney diseases (2^aEd., 403-407). San Diego: Academic Press.

Wang, C. & Guyton, W. (1979). Hyperparathyroid crisis. *Ann Surg*, 190,782–790.

West, B. (1966). Regional differences in blood flow and ventilation in the lung. In: Caro, C., *Advances in respiratory physiology* (pp. 198-254). Baltimore: Williams and Wilkins.

West, B. (1990). *Respiratory physiology: the essentials* (4^aEd.). Baltimore: Williams and Wilkins.