

Sara Oliveira e Silva de Castro

PREVALÊNCIA DE ANEMIA EM INSUFICIÊNCIA RENAL  
CRÓNICA: ESTUDO RETROSPETIVO DE 39 GATOS

Orientadora: Professora Doutora Margarida Alves

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2015

Sara Oliveira e Silva de Castro

PREVALÊNCIA DE ANEMIA EM INSUFICIÊNCIA RENAL  
CRÓNICA: ESTUDO RETROSPETIVO DE 39 GATOS

Dissertação apresentada para obtenção do Grau de Mestre  
no Curso de Medicina Veterinária, conferido pela  
Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias.

Orientadora: Professora Doutora Margarida Alves

Co-Orientador: Dr. Pedro Alenquer

Arguente: Professor Dr. João Requicha

Presidente do Júri: Professora Doutora Alexandra Sanfins

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2015

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias a possibilidade de usufruir de um curso que se pautou pela excelência do seu corpo docente e da qualidade da estruturação das matérias.

À Professora Margarida Alves por ter aceite orientar a minha dissertação e pela disponibilidade e orientação demonstradas.

Ao Dr. Pedro Alenquer por ter aceite o papel de Co-Orientador e por toda a partilha de conhecimentos e experiência profissionais, pela paciência e pelo papel de mentor durante o meu estágio e realização desta dissertação.

À Dra. Sónia Monteiro por ter aceite a minha candidatura a estágio curricular no Hospital Veterinário CASVET em Cascais e pela orientação durante o mesmo.

Agradeço igualmente aos restantes Médicos Veterinários do Hospital Veterinário referido por toda a paciência, apoio e pelos conhecimentos transmitidos tão importantes e imprescindíveis.

Aos meus pais Rosa e Carlos pelos valores transmitidos, amizade, apoio incondicional, paciência e pelas revisões, sugestões e incentivos para esta dissertação.

Às minhas colegas de curso, Ana, Inês, Margarida, Miriam e Rita pelos seis anos de amizade, apoio, momentos inesquecíveis e pela troca de conhecimentos efetuada durante a realização desta tese.

## RESUMO

A anemia secundária à insuficiência renal crónica (IRC) pode afectar até 65% dos gatos, sendo mais comum nos estádios mais avançados da doença renal. A diminuição da produção de eritropoietina, por parte dos rins, é a principal etiologia desta doença. Contudo, outros mecanismos como inflamação, retenção de inibidores de eritropoiese no plasma ou soro urémico, desenvolvimento de hiperparatiroidismo renal secundário, diminuição do tempo de sobrevivência dos eritrócitos e perda de sangue, também contribuem para a patogénese da anemia secundária a insuficiência renal crónica.

A presente dissertação foi desenvolvida no âmbito do estágio curricular final do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária e teve como objetivos a determinação da prevalência de anemia em gatos com diagnóstico de insuficiência renal crónica e a avaliação da relação entre o estadiamento da doença renal e a gravidade de anemia. Para tal, foram estudados, retrospectivamente, 39 gatos com IRC apresentados a consulta ou internados no Hospital Veterinário CASVET em Cascais durante um período de dois anos, entre abril de 2012 e abril de 2014.

Na amostra estudada no presente trabalho, 33% dos gatos apresentava anemia e, quanto mais avançado o estágio de insuficiência renal crónica, maior a proporção de doentes com anemia em cada estágio. Não se verificou, no entanto, uma relação positiva entre estádios mais avançados de doença renal e gravidade de anemia, uma vez que a maior parte dos gatos apresentava anemia ligeira, independentemente do estágio.

**Palavras-Chave:** anemia, estadiamento, gatos, insuficiência renal crónica

## **ABSTRACT**

The anemia of chronic kidney failure (CKF) may affect up to 65% of cats, and its occurrence is more frequent as renal disease worsens. The main etiology of this disease is reduced production of erythropoietin, which is the hormone produced by the kidneys. Furthermore, additional mechanisms such as inflammation, retention of inhibitors of erythropoiesis in uremic plasma or serum, development of secondary renal hyperparathyroidism, shortened red blood cells survival and blood loss, may also contribute to the pathogenesis of anemia of chronic kidney disease.

This paper was developed as part of the curricular internship for the Master's degree in Veterinary Medicine and its main goals were to determine the prevalence of anemia in the subjects from the sample and to assess the relationship between the staging of renal disease and the severity of anemia. To do so, a retrospective analysis was developed based on a sample of 39 cats with a previous diagnosis of chronic kidney failure, presented at consultation or hospitalized at the Veterinary Hospital CASVET located in Cascais in a two year period, between April 2012 and April 2014.

In the studied population, 33% of the cats had anemia and the later stages of CKF presented a higher proportion of animals with anemia. However, positive correlation between later stages of renal disease and the severity of anemia was not observed, since the majority of subjects from all stages had mild anemia.

**Keywords:** anemia, cats, chronic kidney failure, staging

## LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS, SIGLAS E SÍMBOLOS

% - Percentagem

$\alpha$  - Alfa

BFU-E – “Burst Forming Unit-Erythroid”

CFU-E – “Colony Forming Unit-Erythroid”

CFU-GM – “Colony Forming Unit- Granulocytic”

CHCM - Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média

d - Dia

Da - Dalton

dl - Decilitro

*et al.* - E outros, do latim *et alii*

EUA - Estados Unidos da América

FIV – Vírus da Imunodeficiência Felina, do inglês “Feline Immunodeficiency Virus”

FeLV – Vírus da Leucemia Felina, do inglês “Feline Leukemia Virus”

g - Grama

GPIb/IX – Glicoproteína Ib/IX

GPIIb-IIIa - Glicoproteína IIb-IIIa

*HIF-1 $\alpha$*  - Fator induzido por hipóxia 1 *alfa*, do inglês “Hypoxia-Inducible Factor 1 alfa”

IFN- $\gamma$  - Interferão gama

IRC - Insuficiência Renal Crónica

IL-1 - Interleucina 1

IL-6 - Interleucina 6

IRIS - Sociedade Internacional de Interesse Renal, do inglês “International Renal Interest Society”

mg - Miligrama

mmol – Milimole

mU - Miliunidades

PA - Pressão Arterial

PC – Fostatidilcolina, do inglês “Phosphatidylcoline”

PE – Fosfatidiletanolamina, do inglês “Phosphatidylethanolamine”

PGI<sub>2</sub> - Prostaciclina

PS – Fosfatidilserina, do inglês “Phosphatidylserine”

PTH - Paratormona

RNA – Ácido Ribonucleico, do inglês “Rinonucleic acid”

Rpm - Rotações por minuto

SM – Esfingomielina, do inglês “Sphingomyelin”

TNF $\alpha$  - Fator de necrose tumoral alfa, do inglês “Tumor necrosis factor alpha”

VCM - Volume Corpuscular Médio

T4 - Tiroxina

TxA<sub>2</sub> - Tromboxano A<sub>2</sub>

## ÍNDICE GERAL

<b>I. INTRODUÇÃO</b>	<b>11</b>
1. Insuficiência renal crónica	11
1.1. Epidemiologia	13
1.2. Etiologia	14
2. Fisiologia da produção de eritrócitos	14
3. Anemia	17
3.1. Anemia secundária a insuficiência renal crónica	19
3.1.1. Diminuição da produção de eritropoietina	19
3.1.2. Inibidores urémicos da eritropoiese	20
3.1.3. Perda de sangue	23
3.1.3.1. Gastropatia urémica	23
3.1.3.2. Disfunção plaquetária urémica	25
3.1.4. Anemia decorrente da inflamação	27
3.1.5. Hiperparatiroidismo renal secundário	29
3.1.6. Diminuição da sobrevivência dos eritrócitos	31
<b>II. MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>34</b>
<b>III. RESULTADOS</b>	<b>36</b>
1. Caracterização da amostra populacional	36
2. Anamnese e exame clínico	37
3. Doenças renais	37
4. Ecografia	38
5. Estadiamento da insuficiência renal crónica	38
6. Subestadiamento da insuficiência renal crónica	39
7. Análises sanguíneas	40
7.1. Creatinina e ureia	40
7.2. Fósforo	40
7.3. Ionograma	40
8. Análise de urina	41
8.1. Densidade urinária específica	41
8.2. Cristalúria	41
8.3. Proteinúria	41
9. Anemia	42
9.1. Grau de anemia	43
9.2. Relação entre o grau de anemia e o estágio de doença renal	44
<b>IV. DISCUSSÃO</b>	<b>45</b>
<b>V. CONCLUSÃO</b>	<b>52</b>
<b>VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>53</b>



## **ÍNDICE DE TABELAS**

**Tabela 1:** Distribuição, por intervalo de idades, dos gatos da amostra.

**Tabela 2:** Doenças renais registadas na amostra em estudo.

**Tabela 3:** Alterações observadas à ecografia.

**Tabela 4:** Estadiamento da IRC nos animais em estudo.

**Tabela 5:** Subestadiamento da IRC.

**Tabela 6:** Classificação do tipo de urina em função da sua densidade específica.

**Tabela 7:** Concentração de proteinúria e estadiamento de IRC.

**Tabela 8:** Intervalos de referência para a classificação do grau de anemia nos gatos.

**Tabela 9:** Relação entre o estágio de IRC e grau de anemia.

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

**Figura 1:** Prevalência de casos de gatos com IRC atendidos nos Hospitais Veterinários Banfield de janeiro de 2006 a agosto de 2011, segundo Lefebvre, 2011.

**Figura 2:** Distribuição da amostra em estudo por raças.

**Figura 3:** Estadiamento da insuficiência renal crónica (percentagem da amostra).

**Figura 4:** Distribuição da amostra por valor de hematócrito.

**Figura 5:** Classificação do grau de anemia.

## I. INTRODUÇÃO

### 1. Insuficiência renal crónica

A insuficiência renal crónica (IRC) é definida como uma disfunção progressiva e degenerativa, estrutural e/ou funcional de um ou ambos os rins, que persiste durante mais de três meses (Polzin, 2011; Bartges, 2012; Reynolds & Lefebvre, 2013).

A IRC é classificada através de um sistema de estadiamento proposto pela Sociedade Internacional de Interesse Renal (IRIS), de acordo com a concentração plasmática de creatinina, sendo que o grau I representa doença não-azotémica e grau IV azotémia grave (Brown, 2007; Reynolds & Lefebvre, 2013).

Nesta doença ocorre a perda progressiva de nefrónios até ao ponto em que a diminuição da filtração glomerular leva à perda da função excretora normal. Como consequência, ocorre o desenvolvimento de azotémia (aumento das concentrações plasmáticas de compostos azotados não proteicos como ureia e creatinina), urémia e retenção de outros solutos plasmáticos e produtos do catabolismo proteico que, em condições normais, seriam excretados pelos rins. Ocorre, ainda, perda de substâncias normalmente retidas, como proteína e água (Sparkes, 2006; Bartges, 2012).

Para serem evidentes alterações plasmáticas bioquímicas e consequentes sinais clínicos da doença, é necessário que se verifique a perda irreversível de, pelo menos, 75% dos nefrónios funcionais, dificultando o diagnóstico precoce da IRC (Elliott & Barber, 1998; Castro *et al.*, 2009; Bartges, 2012).

Assim, a IRC desenvolve-se ao longo de um período de meses ou anos, sendo os sinais clínicos, frequentemente, ligeiros atendendo à gravidade da doença e, muitas vezes, não-específicos (Sparkes, 2006; Nelson *et al.*, 2009). O histórico de perda de peso, má condição corporal, anorexia, polidipsia, poliúria, vômito, halitose, estomatite ulcerativa e rins pequenos e de formato irregular à palpação abdominal, constituem alguns dos sinais clínicos normalmente associados à doença (Nelson *et al.*, 2009; Bartges, 2012).

A realização de exames complementares, como análise de urina, hemograma, painel bioquímico, medição da pressão arterial e imagiológicos, permite elucidar relativamente ao grau de comprometimento de função renal. (Galvão *et al.*, 2010).

Em termos bioquímicos, é observada azotémia com urina inapropriadamente diluída (densidade urinária inferior a 1.035 em gatos), acidose metabólica e hiperfosfatémia. Alguns doentes podem apresentar, igualmente, hipocalémia, anemia não regenerativa,

hipoalbuminemia, hipertensão arterial sistêmica e proteinúria (Nelson *et al.*, 2009; Bartges, 2012).

Ainda no que respeita a exames complementares, o recurso à ecografia abdominal, geralmente, permite observar hiperecogenicidade difusa do córtex renal com perda de distinção do limite corticomedular, resultante da substituição dos nefrônios por tecido fibroso. Os exames radiográficos e ecográficos permitem, ainda, identificar patologias como urolitíase renal, doença renal poliquística, hidronefrose, entre outras (Nelson *et al.*, 2009; Kealy, McAllister & Graham, 2011).

Os rins estão igualmente envolvidos na manutenção dos equilíbrios hidro-eletrolítico e ácido-base (Bartges, 2012). Exercem uma função endócrina, produzindo eritropoietina e calcitriol, estando ambas as hormonas diminuídas na IRC, o que contribui para o desenvolvimento de anemia não regenerativa e hiperparatiroidismo renal secundário, respetivamente (Nelson *et al.*, 2009). Estes órgãos desempenham, também, um papel importante na regulação da pressão arterial (através da produção de renina) (Bartges, 2012).

O prognóstico da doença é muito variável. Normalmente, progride mais lentamente nos gatos que nos cães, estando o estadiamento relacionado com o desenlace. Nalguns casos, a função renal mantém-se estável durante vários meses a anos (Polzin, 2011).

## 1.1. Epidemiologia

A IRC é uma das causas mais comuns de morbidade e mortalidade em gatos geriátricos e a sua prevalência parece estar a aumentar (Figura 1) (Lefebvre, 2011).

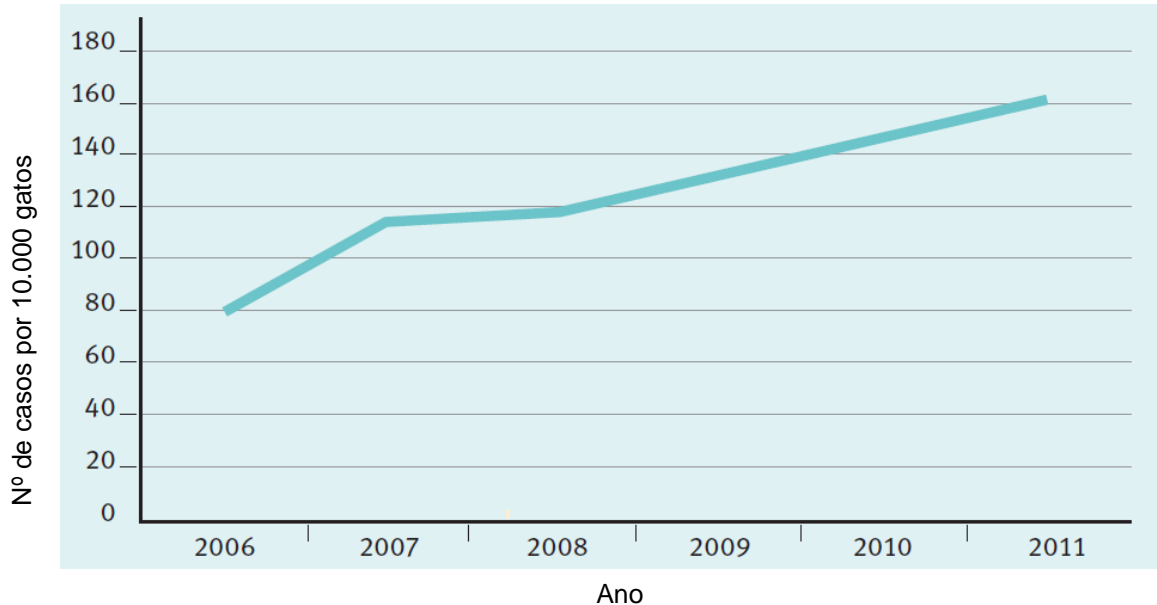


Figura 1 - Prevalência de casos de gatos com IRC atendidos nos Hospitais Veterinários Banfield de janeiro de 2006 a agosto de 2011 (Adaptado de Lefebvre, 2011).

A IRC é mais comum em gatos sénior (a partir dos 7 ou 8 anos de idade) e geriátricos (a partir dos 12 anos de idade). Num estudo realizado em 23 universidades de medicina veterinária dos EUA, incidindo em 2228 gatos com IRC diagnosticada, a distribuição etária dos doentes foi a seguinte: (Reynolds & Lefebvre, 2013)

- Mais de 15 anos de idade - 32%;
- Entre 10 e 15 anos - 31%;
- Entre 7 e 10 anos - 12%;
- Entre 4 e 7 anos - 12%;
- Entre 2 e 4 anos - 7%;
- Até aos 2 anos de idade - 6%.

A relação existente entre a idade e o diagnóstico de IRC é, ainda, confirmada pelos autores Boyd *et al.* (2008), Bartges (2012) e Cobrin *et al.* (2013) que apontam para uma prevalência de mais de 30% em gatos com mais de 15 anos de idade.

Segundo Bartges (2012), a incidência estimada na amostra geral de gatos é de 0,5 a 1,5%.

Bartges (2002) aponta para inexistência de predisposição de sexo. No que respeita a raças, as que mostram maior predisposição para o desenvolvimento de IRC são Maine Coon, Abissínio, Siamês, Azul da Rússia, Burmês e Persa (Boyd *et al.*, 2008; Bartges, 2012).

## **1.2. Etiologia**

A IRC pode resultar de qualquer patologia que cause dano progressivo e irreversível aos rins, sendo que a causa principal é, raramente, identificável (Reynolds & Lefebvre, 2013). A avaliação histológica renal revela, frequentemente, a presença de nefrite intersticial crónica, caracterizada pela presença de fibrose progressiva, perda de nefrónios e presença de inflamação assética (Sparkes, 2006).

Numa grande percentagem dos casos, as lesões patológicas não fornecem informação que permita identificar a causa ou causas da patologia. Os vários componentes anatómicos dos rins são interdependentes, de forma que o dano de uma porção do nefrónio, causará, invariavelmente, dano progressivo a outras estruturas, dificultando a identificação da(s) etiologia(s) primária(s) (Barber, 2004; Nelson *et al.*, 2009).

As causas da IRC podem ser divididas em congénitas e adquiridas. A doença genética mais comum é a doença renal poliquística, que pode afectar até 38% de gatos Persa e cruzados de Persa (Reynolds & Lefebvre, 2013). Outras doenças congénitas incluem hipoplasia ou displasia renal, amiloidose renal em Abissínios e Siameses e doença glomerular em Abissínios (Nelson *et al.*, 2009; Reynolds & Lefebvre, 2013).

Relativamente a causas adquiridas, podem enumerar-se algumas: doenças imunológicas (glomerulonefrite, vasculite), amiloidose, neoplasia (linfoma renal), agentes nefrotóxicos, isquémia renal, causas inflamatórias ou infecciosas (pielonefrite, leptospirose, urolitíase), obstrução do fluxo urinário e idiopática (Nelson *et al.*, 2009).

## **2. Fisiologia da produção de eritrócitos**

A produção de eritrócitos é regulada pela produção da hormona eritropoietina em resposta a anemia (Chalhoub, Langston, & Eatroff, 2011). A eritropoietina é uma glicoproteína com 165 aminoácidos e um peso molecular de 30.400 Da (Olver, 2010; Zadrazil & Horak, 2014).

O principal local de produção da eritropoietina são os rins, sendo igualmente produzida no fígado, cérebro, útero, células endoteliais periféricas, músculo e células produtoras de insulina, ainda que em quantidades muito inferiores (Chalhoub, Langston & Eatroff,

2011). A eritropoietina é produzida por células intersticiais peritubulares tipo I na camada interna do córtex e camada externa da medula renal (Polzin, Osborne & Ross, 2010; Chalhoub, Langston & Eatroff, 2011; Zadrazil & Horak, 2014).

Uma vez que a síntese extra-renal (principalmente o fígado) contribui, apenas, com 10 a 15% da produção total desta hormona, e não tendo o organismo capacidade de armazenamento, esta não é suficiente para compensar a falha de produção de eritropoietina observada após nefrectomia total (Erslev & Besarab, 1997; Nangaku & Eckardt, 2006; Zadrazil & Horak, 2014).

Em situações normais, a eritropoietina plasmática exerce um estímulo contínuo na medula óssea para manter o nível de eritrócitos no sangue necessários para satisfazer as necessidades de oxigénio do organismo (Walle *et al.*, 1987).

O principal estímulo para o aumento da produção da hormona é a ocorrência de hipóxia renal, causada por anemia ou outras alterações que prejudiquem a entrega de oxigénio, assistindo-se a um aumento quase exponencial (cerca de 100 vezes) do número de células peritubulares produtoras de eritropoietina à medida que se agrava o stresse anémico ou hipóxico (Eschbach, 1989; Wenger & Kurtz, 2011; Zadrazil & Horak, 2014).

Na ausência de oxigénio, o fator induzido por hipóxia 1 *alfa* (HIF-1 $\alpha$ , do inglês “Hypoxia-Inducible Factor 1 *alfa*”) aumenta a taxa de transcrição do gene da eritropoietina, aumentando a sua produção. Esta hormona liga-se ao seu recetor nas *colony forming unit-erythroid* (CFU-E) na medula óssea, prevenindo a apoptose, aumentando a proliferação e maturação das células até eritrócitos, o que aumenta a capacidade de transporte de oxigénio (Chalhoub, Langston & Eatroff, 2011).

Na presença de oxigénio, a enzima prolil hidroxilase é estabilizada e aumenta a degradação de HIF-1  $\alpha$ , diminuindo a produção de eritropoietina (Chalhoub, Langston & Eatroff, 2011).

O ritmo de produção de eritropoietina pelos rins é inversamente proporcional à capacidade de transporte de oxigénio do sangue, sendo que a estrutura vascular renal confere a estes órgãos uma grande sensibilidade a alterações no fornecimento de oxigénio (Erslev & Besarab, 1997; Chalhoub, Langston, & Eatroff, 2011).

Ambas as hipóxias (hipobárica e normobárica) estimulam o aumento da produção de eritropoietina, indicando que o que estimula o aumento dos níveis da hormona é a

diminuição na tensão alveolar de oxigênio e conseqüentemente, a diminuição na tensão arteriolar de oxigênio (Wenger & Kurtz, 2011).

O principal local de ação da eritropoietina é a medula óssea, onde se liga ao seu recetor, que se encontra na superfície das células progenitoras eritróides, provocando um aumento da eritropoiese. Esta consiste na proliferação e diferenciação progressiva de células estaminais hematopoiéticas em eritrócitos com concentrações adequadas de hemoglobina (Olver, 2010).

A eritropoietina tem grande influência nas células CFU-E, que apresentam o maior número de recetores da hormona. Também as *burst forming unit-erythroid* (BFU-E) e os prorubricitos têm capacidade de resposta à eritropoietina, tendo, no entanto, menos recetores que as referidas anteriormente (Chalhoub, Langston & Eatroff, 2011). Estudos *in vitro* demonstraram que as CFU-E, na ausência de eritropoietina, sofrem apoptose e morrem antes de chegarem à etapa de células precursoras (rubriblastos) (Erslev & Besarab, 1997).

À medida que as BFU-E maturam, a sua proliferação torna-se gradualmente mais dependente da eritropoietina até às células progenitoras terminais CFU-E, que só se transformam em células precursoras na presença de eritropoietina (Erslev & Besarab, 1997). De referir que as células CFU-E são consideradas as células-alvo da eritropoietina, sensíveis até a quantidades reduzidas da hormona, multiplicando-se rapidamente na sua presença (Zadrazil & Horak, 2014). A proliferação e maturação adicionais destas células (em rubriblastos, prorubricitos, rubricitos, metarubricitos, reticulócitos e eritrócitos maduros) parecem ser menos afetadas pela eritropoietina (Erslev & Besarab, 1997; Olver, 2010).

Os reticulócitos em processo de maturação são encontrados primariamente na medula óssea, onde permanecem até estarem preparados para os stresses circulatórios. À medida que as células maturam, ocorrem várias alterações que preparam as células para serem libertadas da medula óssea para a circulação (Olver, 2010).

Em mamíferos, o núcleo é expulso dos metarubricitos e rapidamente fagocitado por macrófagos da medula óssea, assistindo-se à saída de reticulócitos da medula óssea. Antes de atingirem a etapa final de eritrócitos, estas células podem ter aproximadamente mais 35% de volume que eritrócitos maduros. Durante a sua maturação na circulação, os reticulócitos ganham hemoglobina e perdem os organelos celulares, área de superfície membranar, volume e várias proteínas da superfície celular (Olver, 2010).



Os reticulócitos são identificados com base na sua aparência quando expostos a corantes como Novo Azul de Metileno. O ácido ribonucleico (RNA, do inglês “ribonucleic acid”) confere uma cor uniforme azul clara às células chamadas policromatófilos, que correspondem a reticulócitos agregados, úteis em esfregaços de sangue periférico para caracterizar a capacidade de resposta da medula óssea à anemia (Olver, 2010).

O aumento de policromasia (policromatófilos) pode ser indicador de uma resposta regenerativa à anemia, mas não é tão sensível quanto a contagem de reticulócitos, uma vez que nem todos os reticulócitos são policromatófilos (Olver, 2010).

O tempo de maturação dos reticulócitos agregados e ponteados, bem como a etapa de maturação em que os reticulócitos são libertados da medula óssea, varia entre espécies. Os gatos, normalmente, libertam baixos números de reticulócitos agregados (normalmente até 0.4%) em indivíduos saudáveis. Estes têm um reduzido tempo de maturação de circulação (aproximadamente 12 horas) até se tornarem células ponteadas que, depois, circulam durante 10 a 12 dias e podem representar 10% dos eritrócitos em situações normais (Olver, 2010).

### **3. Anemia**

A anemia é definida como uma diminuição da massa eritróide caracterizada por uma redução do hematócrito, concentração de hemoglobina ou contagem de eritrócitos para valores inferiores aos de referência para cada espécie (Nelson *et al.*, 2009). Esta compromete a entrega de oxigénio ao organismo e leva à diminuição do metabolismo celular (Chalhoub, Langston & Eatroff, 2011).

Devido à hipoxia tecidual, a anemia desencadeia uma série de mecanismos compensatórios, como o aumento da libertação plasmática de norepinefrina, renina, angiotensina II e aldosterona, as quais podem causar o aumento de resposta do sistema nervoso simpático, aumentando a capacidade de contração e frequência cardíacas, a pressão arterial e diminuindo a resistência vascular periférica (Polzin, Osborne & Ross, 2010; Chalhoub, Langston & Eatroff, 2011)

À medida que a anemia se agrava, os gatos podem desenvolver hipertrofia ventricular esquerda, tornando-os mais suscetíveis a insuficiência cardíaca congestiva (Chalhoub, Langston, & Eatroff, 2011; Zadrazil & Horak, 2014).

Os principais sinais clínicos de anemia nos gatos incluem mucosas pálidas, letargia, intolerância ao exercício, diminuição da atividade em geral, fraqueza e anorexia

(Nelson *et al.*, 2009; Polzin, Osborne & Ross, 2010). Podem, igualmente, ser detetadas alterações adaptativas de anemia como taquicardia e aumento do batimento pré-cordial (Nelson *et al.*, 2009).

A anemia pode ser provocada por hemorragia, produção insuficiente de eritrócitos pela medula óssea, produção de eritrócitos com concentração insuficiente de hemoglobina e destruição acelerada de eritrócitos (Junqueira & Carneiro, 2008).

Uma das caracterizações mais importantes da anemia consiste em avaliar a capacidade de resposta da medula óssea. Assim, a anemia é regenerativa se existir resposta adequada da medula óssea a uma necessidade periférica de sangue, ou não regenerativa, se essa resposta for inadequada (DeNicola, 2006).

A distinção dos dois tipos de anemia e avaliação da regeneração medular em espécies que demonstram resposta reticulocitária consistente é, primariamente, feita pela capacidade de resposta de reticulócitos (Olver, 2010).

O número de reticulócitos deve aumentar proporcionalmente à diminuição do hematócrito, refletindo a eficácia da eritropoiese na medula óssea do doente (Nelson *et al.*, 2009; Olver, 2010).

A contagem do número de reticulócitos é mais fiável quando realizada durante o pico celular que ocorre quatro a seis dias após o início da anemia, uma vez que, quer no início da doença (etapa pré-regenerativa), em que o número de células ainda é reduzido, quer dez a catorze dias após o início da anemia em que o número de reticulócitos começa a diminuir, a contagem não é representativa da capacidade de regeneração medular (Olver, 2010).

O Volume Corpuscular Médio (VCM) é um método razoável de avaliação da regeneração medular, uma vez que os reticulócitos são maiores que os eritrócitos. Contudo, uma vez que se trata de um valor médio, pode estar dentro do intervalo de referência em caso de anemia regenerativa a menos que se verifique um grande número de reticulócitos em circulação. Igualmente, em anemias regenerativas ligeiras, o VCM pode estar dentro do intervalo normal, uma vez que um reduzido número de reticulócitos é suficiente para corrigir a anemia ligeira (DeNicola, 2006).

Por último, a Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM) está diminuída em anemias regenerativas uma vez que os reticulócitos não apresentam, ainda, a concentração final de hemoglobina quando são libertados prematuramente na corrente sanguínea periférica (DeNicola, 2006).

### **3.1. Anemia secundária à insuficiência renal crónica**

A anemia secundária à insuficiência renal crónica caracteriza-se por ser normocítica, normocrómica, não regenerativa, com contagem do número de reticulócitos baixa a ausente (Nelson *et al.*, 2009; Zadrazil & Horak, 2014).

Aproximadamente 30% a 65% dos gatos com IRC desenvolve anemia, normalmente com a progressão da doença, sendo mais comum nos estádios mais avançados (III e IV) (Polzin, 2011; Chalhoub, Langston & Eatroff, 2011; Zadrazil & Horak, 2014).

A patogénese da anemia secundária à IRC é multifatorial: diminuição da eritropoiese devido à redução da produção renal de eritropoietina, ação de citocinas inflamatórias, retenção de inibidores da eritropoiese no plasma urémico, hiperparatiroidismo renal secundário, diminuição do tempo de sobrevivência dos eritrócitos e perda de sangue (Segal *et al.*, 1988; Eschbach, 1989; Polzin, Osborne & Ross, 2010; Chalhoub, Langston, & Eatroff, 2011). A contribuição de inibidores urémicos da eritropoiese para a anemia não é consensual (Bonomini & Sirolli, 2003).

#### **3.1.1. Diminuição da produção de eritropoietina**

A produção diminuída de eritropoietina é a principal etiologia da anemia da insuficiência renal crónica. (McGonigle *et al.*, 1984; Segal *et al.*, 1988; Bonomini & Sirolli, 2003; Polzin, Osborne & Ross, 2010). Uma vez que a eritropoiese depende da atividade da eritropoietina, a sua insuficiente produção por parte das células peritubulares renais contribui para a hipoproliferação da medula óssea e anemia (Macdougall, 2001).

Na maior parte das doenças renais progressivas, o número de células peritubulares diminui gradualmente reduzindo, assim, a capacidade de resposta dos rins a um estado anémico progressivo. Consequentemente, há uma redução da proliferação e diferenciação das células eritróides e, eventualmente, uma redução da massa de eritrócitos circulantes (Macdougall, 2001; Chalhoub, Langston, & Eatroff, 2011). O grau de insuficiência renal está, em regra, diretamente relacionado com a gravidade da anemia (Eschbach & Adamson, 1985).

No estudo de Cook e Lothrop (1994), a concentração normal da hormona em gatos saudáveis, medida por radioimunoensaio, variava entre 9 e 38 mU/ml (valor médio 18 mU/ml). Noutro estudo, Pechereau, Martel e Braun (1994), no entanto, observaram que a concentração de eritropoietina plasmática, medida através de imunoensaio, em 67 gatos saudáveis, variou entre 1,9 e 22,9 mU/ml. Gatos anémicos com função renal

normal apresentavam aumentos significativos da concentração de eritropoietina (valor mínimo de 31 mU/ml) e os gatos anêmicos com IRC apresentavam concentrações normais (valor máximo de 16,4 mU/ml) ou moderadamente reduzidas de eritropoietina (Pechereau, Martel, & Braun, 1997).

Na insuficiência renal crônica, a produção de eritropoietina está prejudicada e, apesar dos níveis plasmáticos serem frequentemente normais, não são suficientemente elevados para corrigir/compensar o grau de anemia (Erslev & Besarab, 1997; Nangaku & Eckardt, 2006; Polzin, Osborne & Ross, 2010). Contudo, até os rins em fase terminal de doença são capazes de picos de produção de eritropoietina em resposta a um agravamento súbito da anemia mas, uma vez que a resposta não é continuada, a produção de eritrócitos não sofre um aumento significativo (Erslev & Besarab, 1997).

O estudo de McGonigle *et al.* (1984) confirma esta conclusão, uma vez que, em sete de 60 doentes humanos com IRC, os níveis de eritropoietina estavam ligeiramente acima do intervalo de referência, sem permitir, no entanto, a correção da anemia, revelando assim uma deficiência relativa da hormona em comparação com doentes com anemia e função renal normal, nos quais se verifica um aumento exponencial da concentração sérica hormonal, associada à gravidade da anemia.

### **3.1.2. Inibidores urémicos da eritropoiese**

Uma toxina urémica deve preencher os seguintes critérios: (Vanholder *et al.*, 2001)

- Ser um agente químico ou biológico capaz de induzir uma resposta;
- Interagir com sistemas biológicos e induzir uma resposta biológica;
- A resposta deve causar dano ao sistema biológico.

As toxinas urémicas retidas no soro de doentes insuficientes renais crônicos podem atuar como inibidores da eritropoiese e incluem substâncias que afetam as células progenitoras eritróides (BFU-E e CFU-E) (McGonigle *et al.*, 1984).

A presença de inibidores da eritropoiese no plasma urémico de doentes humanos foi considerada após se chegar à conclusão que a anemia e o hematócrito melhoram após o início do tratamento com hemodiálise, apesar de uma deficiência relativa nos níveis de eritropoietina endógena. Alguns doentes insuficientes renais em estágio avançado com anemia grave apresentam, contudo, concentrações plasmáticas elevadas de eritropoietina, sugerindo que a resposta medular à hormona está suprimida e apontando para a existência de inibidores que se acumulam no soro de

doentes urémicos durante a IRC e são removidos, em parte, por hemodiálise ou diálise (Kushner et al., 1991; Bonomini & Sirolli, 2003).

Bonomini e Sirolli (2003) observaram, também, em alguns estudos, a inibição dose-dependente do crescimento de células medulares em cultura quando expostas a soro urémico.

Contudo, apesar de haver suporte para a hipótese da existência de substâncias urémicas, a evidência de que a anemia da insuficiência renal é, primariamente, uma desordem endócrina, leva a concluir que a inibição urémica tem um papel menor ou inexistente, consoante os estudos realizados (Bonomini & Sirolli, 2003).

Noutro estudo, McGonigle *et al.* (1984) concluíram que o grau de inibição da formação de colónias eritróides provocado pelo soro urémico está relacionado com o nível de função renal e gravidade da anemia, isto é, quanto maior o grau de inibição da formação de CFU-E, menor o valor de hematócrito e maior a concentração sérica de creatinina. Os autores concluíram, igualmente, que as toxinas urémicas, responsáveis pela inibição da eritropoiese apresentavam especificidade para as células progenitoras eritróides (CFU-E e BFU-E), uma vez que a formação de colónias granulocítico-macrofágicas (CFU-GM) apenas sofreu efeitos inibidores mínimos. Uma vez que alguns doentes apresentavam níveis normais ou ligeiramente elevados de eritropoietina sérica, os autores admitem que o grau de inibição da eritropoiese determinou a gravidade da anemia nestes doentes com insuficiência renal crónica, e não a concentração sérica hormonal (McGonigle *et al.*, 1984).

Igualmente, Radtke *et al.* (1981), observaram que o soro urémico inibia a formação *in vitro* de CFU-E. Esta capacidade de inibição diminuiu significativamente após diálise *in vitro* (48 horas) desse soro. Este estudo no entanto, segundo Delwiche *et al.*, (1986), não testou a especificidade dos inibidores nas várias colónias hematopoiéticas.

As toxinas urémicas mais importantes na patofisiologia da anemia renal são as poliaminas (espermina, espermidina, putrescina, cadaverina), que são catiões orgânicos envolvidos na regulação da proliferação e diferenciação celulares (Segal, Stueve, & Adamson, 1987; Macdougall, 2001; Bonomini & Sirolli, 2003; Zadrazil & Horak, 2014). Estas reduzem a atividade proliferativa de células eritróides na medula óssea (Zadrazil & Horak, 2014). As concentrações séricas das poliaminas estão, frequentemente, elevadas em doentes com IRC e diminuem significativamente após hemodiálise, sugerindo que são removidas do soro com este tratamento (Macdougall, 2001; Bonomini & Sirolli, 2003).

A pesquisa de toxinas urêmicas inibidoras da eritropoiese tem conduzido a resultados contraditórios (Zadrazil & Horak, 2014).

Freedman, Cattran e Saunders (1983) demonstraram que o soro urémico provoca uma redução no crescimento das colónias BFU-E (72%) e CFU-E (82%), comparativamente ao soro normal e que a hemodiálise e a diálise peritoneal não foram eficazes na remoção do inibidor urémico.

Segal *et al* (1987) confirmaram as observações do estudo anterior, observando contudo, que o efeito inibidor de espermina e espermidina não foi específico para as colónias eritróides, sugerindo que o seu efeito inibidor *in vitro* não é seletivo. O crescimento das colónias granulocítico-macrofágicas (CFU-GM) e megacariocíticas foi também afetado pelos efeitos inibidores das duas poliaminas (Segal, Stueve & Adamson, 1987).

Igualmente, Delwiche *et al* (1986) concluíram que o soro de doentes urémicos não tinha especificidade *in vitro*, isto é, o soro exercia um efeito inibidor dose-dependente semelhante no crescimento independentemente do tipo de colónia hematopoiética (eritróide, granulocítico-macrofágica e megacariocítica). O grau de inibição estava relacionado com a gravidade da insuficiência renal, mas não com o hematócrito. Também se observou que o efeito inibidor no crescimento das CFU-E e CFU-GM diminuía após hemodiálise (Delwiche *et al.*, 1986).

Noutro estudo de Segal *et al.* (1988), o soro de doentes insuficientes renais crónicos não inibiu a formação de colónias medulares eritróides autólogas *in vitro*. Os autores apontam ainda algumas falhas de artigos anteriores como os de Radtke *et al.* (1981), McGonigle *et al.* (1984) e Freedman, Cattran, e Saunders (1983). Os dois últimos artigos referidos não examinaram o crescimento de colónias não eritróides concomitantemente com colónias eritróides de forma a determinar a especificidade destes potenciais inibidores eritróides. A determinação da especificidade tem grande importância uma vez que a leucopénia e trombocitopénia raramente ocorrem na IRC. Finalmente, vários estudos utilizaram células medulares heterólogas ou xenogénicas, e a interpretação dos resultados pode ser enviesada pela influência de aloanticorpos séricos e reações imunológicas entre fatores séricos e células medulares de espécies diferentes (Segal *et al.*, 1988).

A maior parte dos estudos foi também realizada *in vitro* e não se avaliou a relevância *in vivo* (Delwiche *et al.*, 1986).

### **3.1.3. Perda de sangue**

A perda de sangue associada a gastropatia urêmica e disfunção plaquetária que, por vezes, se verifica na insuficiência renal crônica pode, igualmente, contribuir para o desenvolvimento de anemia nesta doença. Apesar da sua patofisiologia ainda não ser completamente compreendida, pensa-se que seja multifatorial (Hedges *et al.*, 2007; Polzin, Osborne & Ross, 2010).

Enquanto alguns autores atribuem a ocorrência de perda de sangue gastrointestinal aos efeitos da urémia na mucosa gastrointestinal, outros sugerem que a urémia poderá afetar a capacidade de adesão e agregação das plaquetas, o que explica a ocorrência de hemorragia gastrointestinal em doentes com insuficiência renal crônica (Shirazian & Radhakrishnan, 2010).

#### **3.1.3.1. Gastropatia urêmica**

Segundo Chalhoub, Langston e Eatroff (2011), a patologia gástrica é comum em cães com doença renal, mas a ocorrência de ulceração é menos comum nesta espécie e em gatos do que em humanos (Bartges, 2012). Atualmente, os estudos relativos a gatos são escassos (Chalhoub, Langston & Eatroff, 2011).

Contudo, alguns gatos insuficientes renais crônicos podem começar a manifestar sinais clínicos gastrointestinais, sendo mais frequentes durante os estádios III e IV da doença (Polzin, 2011). A IRC pode, direta e indiretamente causar vômito devido à acumulação de toxinas urêmicas no sangue. A ocorrência de vômito é mediada centralmente devido a efeitos diretos das toxinas urêmicas no quimiorreceptor cerebral (*trigger zone*) e periféricamente, devido a irritação gastrointestinal secundária a urémia e redução da excreção de gastrina e aumento de secreção de ácido gástrico (Nelson *et al.*, 2009).

Outros sinais clínicos gastrointestinais que se podem manifestar são redução de apetite, anorexia, náusea, estomatite e halitose urêmica, hemorragia gastrointestinal, diarreia, colite hemorrágica, hematemesa e melena (Polzin, Osborne & Ross, 2010; Polzin, 2011)

Os resultados de diferentes estudos de medicina humana realizados em doentes renais mostram que a frequência de lesões do trato gastrointestinal superior é maior nestes indivíduos do que em pessoas saudáveis (Shirazian & Radhakrishnan, 2010).

A gastropatia urêmica é caracterizada microscopicamente por atrofia glandular, edema da lâmina própria, infiltração celular de mastócitos, fibroplasia, mineralização e arterite

submucosa (Polzin, Osborne & Ross, 2010). Contudo, no estudo de McLeland *et al.* (2014), as lesões gástricas observadas em gatos foram apenas mineralização da mucosa e fibrose, sem presença de ulceração e outras lesões descritas anteriormente em cães e humanos.

Níveis elevados de gastrina têm sido implicados no desenvolvimento de gastropatia urêmica (Polzin, Osborne & Ross, 2010; Bartges, 2012). No estudo referido no parágrafo anterior, as concentrações séricas de gastrina eram quase três vezes superiores em gatos azotêmicos do que em não-azotêmicos podendo atingir, segundo Nelson *et al.* (2009), valores até 20 vezes superiores às concentrações normais. (McLeland *et al.*, 2014).

A gastrina, hormona responsável pela estimulação de secreção de ácido hidroclorídrico pelas células parietais gástricas é, em condições normais, excretada pelo rim (Polzin, Osborne & Ross, 2010; Bartges, 2012; Mcleland *et al.*, 2014). Uma vez que até 40% da gastrina circulante é metabolizada pelos rins, a diminuição da função renal pode promover a hipergastrinémia e conseqüente hiperacidez, com formação de úlceras gástricas, gastrite urêmica, hemorragia gastrointestinal, náusea, vômito e hematemesa (Polzin, Osborne & Ross, 2010; Galvão *et al.*, 2010; Chalhoub, Langston & Eatroff, 2011; Mcleland *et al.*, 2014).

Este aumento de ácido hidroclorídrico no estômago pode contribuir para a libertação de histamina pelos mastócitos. A ocorrência deste fenómeno na mucosa gástrica contribui igualmente para o desenvolvimento de gastropatia urêmica. O aumento desta substância pode promover ulceração gastrointestinal e necrose isquêmica da mucosa, através de um mecanismo vascular caracterizado por dilatação de pequenas vénulas e capilares, aumento da permeabilidade endotelial e trombose intravascular (Polzin, Osborne & Ross, 2010).

Assim, o ciclo pode ser perpetuado uma vez que a histamina causa estimulação adicional das células parietais para produzir iões de hidrogénio (Polzin, Osborne & Ross, 2010).

Apesar da prevalência de hipergastrinémia parecer aumentar à medida que a disfunção renal se agrava, ainda há grande variabilidade de níveis de gastrina nos gatos com estádios semelhantes de disfunção renal, sugerindo que outros factores (juntamente com o grau de disfunção renal) podem afetar os níveis séricos de gastrina em IRC (Polzin, Osborne & Ross, 2010).



A enterocolite urêmica, frequentemente hemorrágica e manifestada por diarreia, pode ocorrer em gatos com urêmia grave, mas é geralmente menos comum e menos grave que a gastrite urêmica (Polzin, Osborne & Ross, 2010).

Igualmente, a IRC de grau moderado a grave pode resultar em estomatite urêmica caracterizada por ulceração oral (de localização mais comum na mucosa bucal e língua) (Polzin, Osborne & Ross, 2010).

### **3.1.3.2. Disfunção plaquetária urêmica**

A disfunção plaquetária adquirida ou trombocitopenia urêmica observada nalguns doentes azotêmicos pode, igualmente, contribuir para alterações hemostáticas e perda de sangue, assim como alterações na interação das plaquetas com a parede vascular (Eschbach, 1989; Polzin, Osborne & Ross, 2010). A disfunção plaquetária prolonga o tempo de hemorragia e prejudica a agregação plaquetária *in vitro*, estando, no entanto, a contagem plaquetária normalmente dentro do intervalo normal ou apenas ligeiramente diminuída (Eschbach, 1989; Polzin, Osborne & Ross, 2010).

Algumas manifestações clínicas de disfunção plaquetária em doentes azotêmicos incluem hemorragias gastrointestinais, de feridas cirúrgicas e mucocutâneas (como epistáxis) (Hedges *et al.*, 2007; Jalal, Chonchol & Targher, 2010; Chalhoub, Langston, & Eatroff, 2011).

No estudo de Moosa *et al.* (1988) em doentes humanos com insuficiência renal aguda e crônica, a fazer tratamento de hemodiálise e/ou diálise peritoneal, uma grande parte tinha historial de tendência para hemorragias nomeadamente epistáxis, hematomas e hemorragia gastrointestinal. Os autores verificaram um prolongamento do tempo de hemorragia em 43% dos doentes, sendo mais comum (58%) em indivíduos cuja concentração de creatinina excedesse o valor de 4,5 mg/dl.

A ocorrência de trombocitopenia urêmica pode ser atribuída à retenção de substâncias normalmente excretadas pelo rim que afetam a função plaquetária, ao dano vascular causado por toxinas urêmicas, a alterações na interação entre plaquetas e endotélio, ao aumento dos níveis de óxido nítrico em estados urêmicos e, finalmente, à desregulação de fatores de coagulação responsáveis pela função plaquetária normal (Gawaz *et al.*, 1994; Eschbach, 1989; Polzin, Osborne & Ross, 2010).

A disfunção plaquetária urêmica parece ser multifatorial (Polzin, Osborne & Ross, 2010). Os seguintes mecanismos podem estar implicados na sua patogénese: redução dos níveis plaquetários de tromboxano A<sub>2</sub>, aumento da libertação de prostaciclina

(PGI<sub>2</sub>) e óxido nítrico, redução da atividade do complexo Fator VIII: Von Willebrand e função anormal de glicoproteínas (GP) plaquetárias como GPIIb/IIIa (Gawaz *et al.*, 1994; Eschbach, 1989; Polzin, Osborne & Ross, 2010).

A glicoproteína IIb/IIIa é a maior glicoproteína da membrana plasmática das plaquetas e funciona como recetor que medeia a ativação e agregação plaquetárias através da sua ligação ao fibrinogénio e Fator de Von Willebrand (Gawaz *et al.*, 1994; Olver, 2010), sendo fundamental para estes processos (Gawaz *et al.*, 1994).

Gawaz *et al.* (1994) concluíram que a função das glicoproteínas IIb/IIIa de doentes insuficientes renais crónicos está comprometida, provavelmente como resultado de uma alteração morfológica e defeito na ligação do fibrinogénio a GPIIb/IIIa. A ligação do fibrinogénio a GPIIb/IIIa melhorou após hemodiálise, indicando que pode ter sido removido um inibidor urémico durante o tratamento. Os autores concluíram, ainda, que esta disfunção se verifica em plaquetas normais quando estas são incubadas com plasma urémico pré-diálise, o que não se verifica com plasma pós-diálise.

Noris *et al.* (1993) observaram que, em doentes com IRC, a alteração da agregação plaquetária está associada ao excesso de síntese de óxido nítrico, contribuindo para a ocorrência de hemorragias. A adição de plasma urémico a culturas de células endoteliais, ao contrário do plasma de indivíduos normais, induziu a formação dessa substância.

O óxido nítrico, um potente vasodilatador e agente antitrombótico que inibe a adesão e agregação plaquetárias, é produzido por células endoteliais e plaquetas, através do seu precursor L-arginina. Neste estudo, detetaram-se elevados níveis de L-arginina, comparativamente ao grupo de controlo, sendo que as plaquetas urémicas produziam mais óxido nítrico, contribuindo para a disfunção plaquetária. Níveis plasmáticos elevados de fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) também contribuem para a formação dessa substância em situações de urémia (Noris *et al.*, 1993).

A disfunção do Fator de Von Willebrand contribui, igualmente, para a hemorragia urémica. Em condições normais, este fator liga-se à glicoproteína GPIb/IX que funciona como recetor, iniciando uma série de reações bioquímicas intracelulares, resultando na produção de Tromboxano A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) pelas plaquetas, que tem função pro-agregação e recruta outras plaquetas para o local de dano vascular. A interação entre o fator e os recetores, em condições normais, também facilita a ativação de GPIIb/IIIa, contribuindo ainda mais para a agregação plaquetária (Hedges *et al.*, 2007).

Pensa-se que ocorre um defeito funcional associado ao Fator de Von Willebrand em doentes com disfunção plaquetária urémica, como a diminuição da afinidade de ligação aos recetores GPIIb/IX ou expressão diminuída desses recetores nas plaquetas (Hedges *et al.*, 2007).

Os níveis de PGI<sub>2</sub>, um vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária, estão frequentemente elevados em doentes com o aumento do tempo de hemorragia secundário a IRC, contribuindo também para a disfunção plaquetária (Hedges *et al.*, 2007).

A redução no número circulante de eritrócitos, na anemia da IRC, leva a que as plaquetas comecem a circular numa posição mais central nos vasos sanguíneos, afastando-se do subendotélio, sendo assim menos provável que reajam quando ocorrer dano vascular (Hedges *et al.*, 2007).

#### **3.1.4. Anemia decorrente da inflamação**

A anemia da inflamação contribui para a anemia secundária à insuficiência renal crónica, uma vez que esta doença está, normalmente, associada a um estado inflamatório crónico (Chalhoub, Langston & Eatroff, 2011).

A redução progressiva da função renal pode potenciar respostas inflamatórias devido à diminuição da excreção renal de fatores que estão, direta ou indiretamente, envolvidos na inflamação. A semi-vida sérica de algumas citocinas inflamatórias está aumentada em animais com diminuição da função renal. Foram reportados, igualmente, níveis elevados de hepcidina em doentes com anemia e IRC (Malyszko & Mysliwiec, 2007).

Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias estão associados a um pior prognóstico em doentes renais crónicos, o que pode ser, em parte, devido à anemia (Stenvinkel, 2001). No estudo de Neves *et al.* (2007), a população de doentes humanos insuficientes renais crónicos apresentava níveis mais elevados de marcadores inflamatórios, nomeadamente interleucina 6 (IL-6), estando associada a uma progressão mais rápida de IRC, juntamente com a presença de anemia.

A produção de citocinas como interferão gama (IFN- $\gamma$ ) interferão alfa (IFN- $\alpha$ ), interferão beta (IFN- $\beta$ ), TNF $\alpha$ , interleucina 1 (IL-1) e IL-6 por parte de macrófagos e monócitos durante a inflamação e infeção induzem a produção de uma proteína de fase aguda, a hepcidina. Esta é produzida pelo fígado e, em menor quantidade, pelo rim, coração, músculo esquelético e cérebro, em resposta à inflamação, presença de

ferro e insuficiência renal crónica (em parte pela diminuição da capacidade de excreção renal), sendo suprimida pelo aumento da atividade eritropoiética, pela deficiência em ferro e hipóxia (Malyszko & Mysliwiec, 2007; Chalhoub, Langston & Eatroff, 2011; Zadrazil & Horak, 2014).

A hepcidina é o principal regulador da homeostasia do ferro e a IL-6 é o principal mediador inflamatório responsável pelo aumento da sua produção (Malyszko & Mysliwiec, 2007; Chalhoub, Langston, & Eatroff, 2011; Zadrazil & Horak, 2014).

Após a ingestão de ferro, este é absorvido pelos enterócitos duodenais e entra na circulação através da ferroportina (Chalhoub, Langston & Eatroff, 2011). A absorção intestinal de ferro é modulada em resposta ao nível do seu armazenamento no organismo, saturação sanguínea de oxigénio, presença de inflamação sistémica e disponibilidade de ferro necessária para a eritropoiese (Malyszko & Mysliwiec, 2007). A hepcidina causa a degradação da ferroportina, que é o principal canal celular de passagem de ferro, impedindo a sua saída dos enterócitos, e impedindo, igualmente, a libertação de ferro armazenado nos macrófagos e hepatócitos. A redução da absorção entérica e o sequestro de ferro nos macrófagos leva eventualmente à anemia, pela redução da disponibilidade de ferro para a produção de hemoglobina (Chalhoub, Langston & Eatroff, 2011).

Assim, a produção de hepcidina é suprimida durante a eritropoiese, aumentando a disponibilidade de ferro para a produção da hemoglobina, uma vez que uma redução da hepcidina permite que haja absorção intestinal de ferro (através da ferroportina) e mobilização do mesmo dos armazenamentos nos hepatócitos e macrófagos (Malyszko & Mysliwiec, 2007; Chalhoub, Langston & Eatroff, 2011; Zadrazil & Horak, 2014).

As concentrações de hepcidina estão aumentadas em doentes renais crónicos humanos, mesmo sem inflamação significativa, em parte, devido à diminuição da excreção renal (Chalhoub, Langston & Eatroff, 2011). Durante a inflamação, a síntese e os níveis séricos de hepcidina podem aumentar até 100 vezes (Zadrazil & Horak, 2014).

A principal reciclagem do ferro consiste na degradação de eritrócitos senescentes pelos macrófagos do Sistema Reticuloendotelial localizados na medula óssea, células de Kupffer e baço (Malyszko & Mysliwiec, 2007).

A anemia da inflamação desenvolve-se como um efeito secundário da resposta hipoferrémica à inflamação ou infeção como mecanismo de defesa, uma vez que a

hepcidina não permite que microorganismos invasores utilizem essa substância para o seu metabolismo e crescimento (Malyszko & Mysliwiec, 2007).

Em doentes com função renal normal, uma diminuição aguda na concentração de hemoglobina, estimula a secreção de eritropoietina. Contudo, este aumento reativo da secreção hormonal é parcialmente inibido por citocinas pró-inflamatórias em doentes na fase inflamatória aguda (Stenvinkel & Bárány, 2002).

### **3.1.5. Hiperparatiroidismo renal secundário**

O hiperparatiroidismo é definido como o aumento da secreção da paratormona (PTH) por parte das células principais da glândula paratiróide, cuja função é controlar a concentração de cálcio ionizado no sangue e fluidos extracelulares. Por outro lado, a diminuição dos níveis séricos de cálcio aumenta a secreção de PTH. Esta hormona estimula a reabsorção renal de cálcio, inibe a reabsorção de fósforo pelo rim, estimula a síntese da forma ativa da vitamina D (calcitriol) pelas células tubulares renais, e a reabsorção óssea (Nelson *et al.*, 2009).

Uma vez que o calcitriol estimula a absorção gastrointestinal de cálcio e inibe a síntese de PTH em condições normais, a perda de células tubulares renais leva à diminuição da sua síntese, contribuindo para o desenvolvimento de hiperparatiroidismo renal secundário (HRS) (Polzin, Osborne & Ross, 2010; Bartges, 2012).

A patogénese do HRS é multifatorial (Polzin, Osborne & Ross, 2010). A insuficiência renal crónica e consequente diminuição da excreção renal levam à retenção de fósforo e o consequente desenvolvimento de hiperfosfatémia (Nelson *et al.*, 2009; Polzin, Osborne & Ross, 2010). Esta causa diminuição da concentração de cálcio ionizado, devido à relação cálcio/fósforo, levando à estimulação da secreção de PTH. Ocorre assim, aumento da concentração de fósforo sérico, concentração de cálcio ionizado sérico reduzida a normal, aumento da concentração sérica de PTH, hiperplasia difusa da glândula paratiróide e reduzida síntese de 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol, a forma ativa de vitamina D, uma vez que as células tubulares renais contêm 1 $\alpha$ -hidroxilase, enzima que converte 25-hidroxivitamina D na sua forma ativa) (Barber, 2004; Nelson *et al.*, 2009; Bartges, 2012).

O desenvolvimento desta doença é comum na IRC, verificando-se que quanto mais grave a insuficiência renal, mais avançado o hiperparatiroidismo (Bartges, 2012). Num estudo realizado em gatos com IRC, a prevalência de HRS foi de 84%. Este ocorreu em 100% dos gatos com IRC em fase terminal e em 47% dos gatos assintomáticos apenas com evidência bioquímica de IRC (Polzin, Osborne & Ross, 2010).

Contudo, sinais clínicos associados a osteodistrofia renal são pouco comuns em cães e gatos (Polzin, Osborne & Ross, 2010). Em casos mais extremos, o hiperparatiroidismo resulta em osteodistrofia fibrosa, particularmente na mandíbula e maxila, sendo mais comum em cães com IRC congênita ou juvenil (Bartges, 2012).

Diversos autores têm sugerido que, para além destas alterações, o hiperparatiroidismo pode causar mielofibrose e que a PTH pode atuar como uma toxina urémica que inibe a eritropoiese, contribuindo para o desenvolvimento e agravamento da anemia de insuficiência renal. Esta última hipótese é, no entanto, controversa (Mandolfo *et al.*, 1998; Hörl, 2004; Brancaccio, Cozzolino & Gallieni, 2004; Sliem *et al.*, 2011).

No estudo de Sliem *et al.* (2011), os níveis de PTH e fósforo sérico apresentavam-se elevados no grupo de doentes humanos insuficientes renais crónicos, comparativamente ao grupo de controlo saudável. Os níveis de hemoglobina também estavam significativamente diminuídos no primeiro grupo e negativamente relacionados com os níveis de PTH, sugerindo que o HRS pode ter um papel no desenvolvimento da anemia em doentes com IRC.

A mielofibrose caracteriza-se pela proliferação de fibroblastos na medula óssea, em resposta a infeções retrovirais, estímulo tóxico crónico ou outras causas desconhecidas, resultando na substituição de medula óssea funcional por tecido fibroso em detrimento, dessa forma, dos precursores hematopoiéticos (Nelson *et al.*, 2009). Assim, pode interferir com a eritropoiese, tal como foi demonstrado pela melhoria do grau de anemia nalguns doentes após paratiroidectomia subtotal e pela redução da eficácia do tratamento com administração de eritropoietina recombinante humana em doentes com hiperparatiroidismo grave (Eschbach, 1989).

Rao, Shih e Mohini (1993) concluíram no seu estudo, em medicina humana, que o HRS e a secreção excessiva de PTH levam ao desenvolvimento de mielofibrose e consequente interferência com a resposta da eritropoiese à eritropoietina.

Ureña *et al.* (1991) observaram que a paratiroidectomia, em doentes humanos, conduziu a um aumento significativo da concentração sérica de eritropoietina em doentes com insuficiência renal e HRS, imediatamente após a cirurgia. Esta melhoria da anemia após paratiroidectomia está associada à regressão da mielofibrose, diminuição dos níveis séricos de fósforo e redução dos níveis plasmáticos de PTH.

No estudo de Schlackman *et al.* (1975), sete doentes humanos com insuficiência renal crónica e anemia moderada realizaram punção óssea e aspiração de medula (que se apresentou hipocelular, com escassez de células hematopoiéticas e um número

elevado de osteoblastos e osteoclastos) e biopsia medular. A biopsia revelou uma substituição moderada a extensa de tecido normal por tecido fibroso em todos os doentes (Schlackman *et al.*, 1975).

Meytes *et al.* (1981) demonstraram que a molécula intacta de PTH (1-84 aminoácidos) inibe a eritropoiese *in vitro*. Os autores verificaram, no entanto, apenas inibição da eritropoiese na etapa de células precursoras BFU-E e não de CFU-E.

Contudo, no estudo de Komatsuda *et al.* (1998), a PTH intacta não inibiu o crescimento de células precursoras hematopoiéticas (BFU-E, CFU-E e CFU-GM).

### **3.1.6. Diminuição da sobrevivência dos eritrócitos**

A presença de urémia tem sido associada à diminuição da sobrevivência dos eritrócitos mas a sua patofisiologia ainda não é clara sendo, provavelmente, multifatorial. Pensa-se que poderá haver uma toxina urémica em circulação que afeta a vida útil destas células. A redução da sobrevivência dos eritrócitos é explicada, em parte, pelo aumento de hemólise à medida que a urémia progride e pela exposição de fosfatidilserina (PS) na membrana dos eritrócitos, resultando na remoção prematura das células pelo Sistema Reticuloendotelial (Bonomini & Sirolli, 2003; Chalhoub, Langston, & Eatroff, 2011).

A causa da redução da sobrevivência eritrocitária parece ser extracelular, uma vez que a transfusão de eritrócitos de indivíduos normais para doentes urémicos leva a uma diminuição do tempo de sobrevivência dessas células, enquanto que a transfusão de eritrócitos de doentes com IRC para indivíduos saudáveis, resulta na normalização da sobrevivência dos eritrócitos, sugerindo que a retenção de metabolitos urémicos plasmáticos possa causar diminuição da vida-útil destas células (Eschbach & Adamson, 1985; Bonomini & Sirolli, 2003).

Quando se inicia o tratamento com diálise, são visíveis algumas melhorias em termos de sobrevivência celular, o que indicia a remoção do(s) factor(es) hemolítico(s), não sendo, contudo, o tempo de sobrevivência dos eritrócitos completamente normalizado (Bonomini & Sirolli, 2003).

A hemólise associada a IRC é geralmente ligeira, e o período médio de sobrevivência dos eritrócitos é cerca de metade do normal (Eschbach & Adamson, 1985). A vida útil dos eritrócitos varia entre espécies, sendo de cerca de 73 dias nos gatos (Olver, 2010).

Wu, *et al.* (1997) avaliaram a fragilidade osmótica de eritrócitos em doentes renais crónicos a realizar hemodiálise. Os resultados mostraram que a fragilidade osmótica média era significativamente superior nos doentes antes da diálise do que no grupo de controlo, sugerindo que os doentes apresentavam um aumento da hemólise osmótica de eritrócitos. Após a diálise, a fragilidade osmótica média era significativamente inferior à verificada na pré-diálise, e semelhante à do grupo de controlo, sugerindo existir um aumento na resistência osmótica dos eritrócitos após a diálise e remoção de produtos de metabolismo como ureia e creatinina.

A membrana dos eritrócitos apresenta uma bicamada fosfolipídica composta por fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), esfingomiéline (SM), PS, e outros fosfolípidos menos abundantes. Esta bicamada é assimétrica verticalmente, com o PS e PE localizados quase exclusivamente numa camada interna. Esta assimetria é mantida através da atividade de enzimas denominadas flipase (ou translocase aminofosfolipídica) e flopase e é um processo que requer energia. Outros lípidos nesta bicamada incluem glicolípidos e colesterol e estão incorporados nos fosfolípidos (Devaux & Zachowski, 1994; Bonomini *et al.*, 2004; Olver, 2010).

O PS está, normalmente, confinado na camada interna da membrana, mantém a assimetria da membrana plasmática e tem uma importância crítica para as células, uma vez que a sua exposição na camada externa da membrana dos eritrócitos pode ter várias implicações patofisiológicas (Bonomini & Sirolli, 2003).

A exposição desse fosfolípido na camada externa membranar parece resultar num maior reconhecimento dos eritrócitos por macrófagos, promovendo a fagocitose celular e levando à sua remoção precoce da circulação. Este é um mecanismo que, em condições normais, leva ao reconhecimento de eritrócitos envelhecidos ou danificados por parte dos macrófagos, mas na urémia, esta alteração afeta, principalmente, eritrócitos jovens o suficiente para expressar ainda um marcador para os reticulócitos (Bonomini *et al.*, 2001; Bonomini & Sirolli, 2003; Bonomini *et al.*, 2004).

Durante o processo de apoptose, uma forma de morte celular programada, as células geram sinais na sua superfície para serem reconhecidas pelos macrófagos e ocorrer fagocitose, de forma a prevenir a libertação de conteúdo celular inflamatório que ocorre durante a lise. Um destes sinais de reconhecimento é a exposição de PS. Supõe-se que os responsáveis pela alteração patológica da assimetria lipídica da membrana, e consequente exposição de PS, sejam um *scrambling* lipídico e inibição concomitante da atividade da translocase aminofosfolipídica que, em condições normais, transporta fosfatidilserina da camada externa para a interna da membrana



plasmática dos eritrócitos, contra o gradiente de concentração, mantendo assim a assimetria membranar (Beveris *et al.*, 1996; Bonomini & Sirolli, 2003).

Em estudos recentes, foi observado um aumento na exposição de PS em eritrócitos de doentes urémicos crônicos, tendo sido concluído que a percentagem de eritrócitos PS-positivos aumentava com o declínio progressivo da função renal (Bonomini & Sirolli, 2003).

Bonomini *et al.* (2001) realizaram um estudo com o objetivo de observar a exposição de PS na superfície membranar dos eritrócitos de doentes renais crônicos (plasma urémico) e do grupo de controlo saudável (plasma normal). Observaram uma percentagem superior de eritrócitos normais com exposição externa de PS quando incubados em plasma urémico comparativamente ao plasma normal. A fagocitose de eritrócitos com exposição de PS (incubados em plasma urémico) era três vezes superior à dos eritrócitos que não o expressavam.

Perante o exposto, e porque a insuficiência renal crónica é uma das doenças mais comuns em gatos geriátricos, sendo a anemia, frequentemente, resultado daquela doença, a análise dos diferentes mecanismos pelos quais ocorre esta relação causa-efeito são importantes para a sua plena compreensão, razão pelo qual o presente trabalho reúne o estado da arte no que a este tema diz respeito. Assim, foram definidos para o presente trabalho os seguintes objetivos:

- Determinação da prevalência de anemia em gatos diagnosticados com insuficiência renal crónica,
- Avaliação de uma eventual relação entre os diferentes estádios da doença (determinados a partir das orientações da IRIS para o estadiamento) e a gravidade da anemia.

## II. MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho consistiu num estudo retrospectivo desenvolvido durante o estágio curricular, realizado no Hospital Veterinário CASVET. Foram incluídos os gatos diagnosticados com insuficiência renal crónica apresentados à consulta ou internados, durante um período de dois anos, entre Abril de 2012 e Abril de 2014. O diagnóstico de IRC foi atribuído a todos os doentes que apresentaram persistência da doença por um período mínimo de três meses.

A seleção dos gatos incluídos no estudo foi feita segundo os seguintes critérios de inclusão:

- Azotémia persistente, demonstrada pelo aumento da concentração plasmática de creatinina, para valores superiores ao limite máximo de referência (>1,9 mg/dl) (Lefebvre, 2011);
- Anamnese e sinais clínicos compatíveis com insuficiência renal crónica (perda de peso, má condição corporal, anorexia, vômito, halitose, estomatite, polidipsia, poliúria e rins pequenos e de formato irregular à palpação abdominal) (Nelson *et al.*, 2009);
- Realização de, pelo menos, um hemograma durante o período de doença renal crónica, cujo Volume Corpuscular Médio (VCM) esteja dentro do intervalo normal (39 – 52 fL), indicando que poderá tratar-se de anemia não regenerativa.

Para o presente estudo, foram considerados 39 gatos que cumpriam os critérios de inclusão. Estes foram caracterizados quanto ao sexo, estado reprodutivo, idade, ambiente, raça, sinais clínicos, análises sanguíneas, análise de urina e exame ecográfico.

Todos os exames complementares foram realizados no Hospital Veterinário CASVET, com exceção do teste de PCR para pesquisa de *Mycoplasma haemofelis*, que foi efetuado no laboratório DNAtech, em Lisboa.

A medição da pressão arterial foi determinada com recurso a um equipamento *Huntleigh Vettex* (*Huntleigh Diagnostics*®, Reino Unido). Para as ecografias, foi utilizado um ecógrafo *GE Logiq P5 Vet*.

A colheita de sangue foi obtida através de venopunção central (veia jugular) ou periférica (veia femoral ou cefálica). O hemograma foi efetuado num hemocítmetro

Auto Hematology Analyzer BC-2800 (Mindray®). Os parâmetros de bioquímica séricos foram quantificados no soro, num equipamento Spotchem EZ SP-4430 (Menarini®).

O exame químico da urina foi realizado através de tiras de reagentes (Urispec Plus®, Henry-Schein), método utilizado na CASVET. Este método consiste numa reação colorimétrica que resulta da ligação do grupo amina das proteínas à substância impregnada no papel de filtro da tira causando alteração de cor. Esta mudança de cor é classificada comparando-a com uma escala de cores padrão, sendo, no entanto, um processo relativamente subjetivo. Podem ocorrer falsos positivos se a urina for alcalina, se tiver sido contaminada com compostos de amónio quaternário ou se a tira for deixada em contacto com a urina durante tempo suficiente para remover o tampão citrato incorporado no papel de filtro. A ocorrência de falsos negativos pode ter lugar durante a análise de amostras de urina diluída ou ácida (Heine, 2008; Nelson *et al.*, 2009).

A densidade urinária foi determinada com o auxílio de um refractómetro e classificada consoante o seu intervalo em urina hipostenúrica (1,001 a 1,007), urina isostenúrica (1,008 a 1,012), urina pouco concentrada (1,013 a 1,035) e urina hiperstenúrica (superior a 1,035). Foi realizado o exame microscópico de sedimento, obtido por centrifugação da urina durante 10 minutos a 2000 rotações por minuto (rpm) e analisado por microscopia ótica.

Uma vez que não foi possível acompanhar todos os casos pessoalmente, a recolha de dados foi realizada através da pesquisa das fichas clínicas dos animais, armazenadas num sistema de gestão de base de dados que utiliza o programa informático Marvet®, e respetivos resultados de análises bioquímicas renais, nomeadamente creatinina (com valores superiores a 1,9 mg/dl).

Para a elaboração de base de dados, gráficos, tabelas e análise estatística recorreu-se ao programa informático Microsoft Excel® (2010).

### III. RESULTADOS

#### 1. Caracterização da amostra populacional

Foram incluídos neste estudo trinta e nove gatos de diferentes idades, sexos, raças e estados reprodutivos, com diagnóstico de insuficiência renal crônica, presentes à consulta ou internados no Hospital Veterinário CASVET.

##### **Sexo e estado reprodutivo**

Relativamente ao sexo, a amostra apresentava uma distribuição equitativa, sendo 51% (20/39) fêmeas e 49% (19/39) machos, dos quais 26% (5/19) inteiros, 58% (11/19) castrados e 16% (3/19) de estado reprodutivo desconhecido. Em relação às fêmeas, 20% (4/20) eram inteiras e 80% (16/20) haviam sido sujeitas a ovariectomia.

##### **Idade**

As idades dos gatos em estudo encontravam-se compreendidas entre os 2 e os 18 anos, com uma média de 11,78, desvio padrão de 3,94 e mediana de 11 anos, apresentando a amostra uma distribuição bimodal (11 e 12 anos) (tabela 1).

**Tabela 1:** Distribuição, por intervalo de idades, dos gatos da amostra

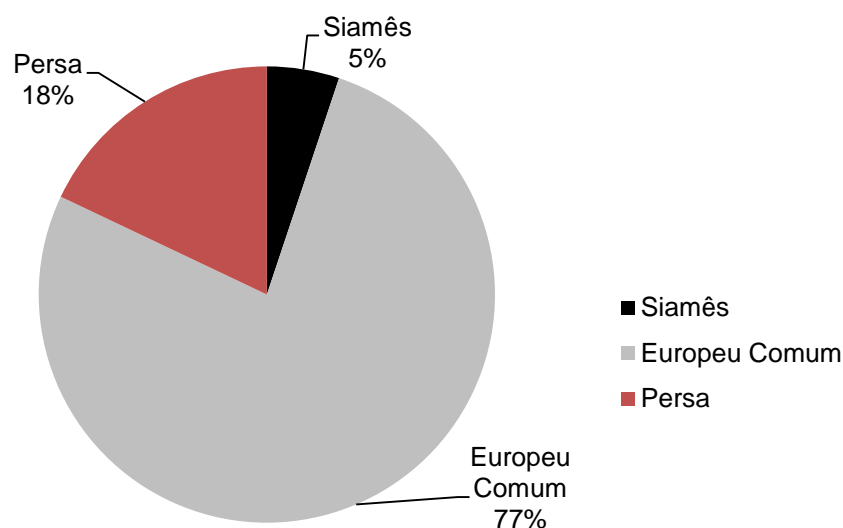
<b>Idade</b>	<b>Percentagem de gatos</b>
Inferior a 5 anos	7%
Entre 5 e 10 anos	20%
Entre 10 e 15 anos	41%
Superior a 15 anos	20%
Desconhecida	12%

##### **Ambiente**

A maioria (72%, 28/39) dos gatos vivia num ambiente estritamente interior.

##### **Raça**

Relativamente à raça, a maioria dos animais em estudo era Europeu Comum. Na figura 2, é apresentada a distribuição dos gatos estudados em função da raça.



**Figura 2:** Distribuição da amostra em estudo por raças

## 2. Anamnese e exame clínico

Relativamente aos sinais clínicos descritos pelos proprietários, 67% (26/39) observou diminuição de apetite e perda de peso, 56% (22/39) vômito, 54% (21/39) prostração e, menos frequentemente, diarreia (8%, 3/39). Ao exame clínico, 54% (21/39) dos doentes apresentavam desidratação, 18% (7/39) mucosas pálidas, 15% (6/39) hipotermia, 13% (5/39) halitose, 5% (2/39) atrofia renal à palpação e 3% (1/39) gengivite.

## 3. Doenças renais

Através de exames complementares, foi possível identificar as seguintes doenças renais, em 15 dos 39 gatos em estudo (tabela 2).

**Tabela 2:** Doenças renais registadas na amostra em estudo

Patologia	Número de gatos
Pielonefrite purulenta	1
Urolitíase	1
Hidronefroze	2
Rins poliquísticos	4
Nefrite intersticial	5
Nefrolitíase	5

#### 4. Ecografia

O exame ecográfico foi efetuado em 24 dos 39 animais em estudo. Na tabela 3, encontram-se descritas as alterações observadas.

**Tabela 3:** Alterações observadas à ecografia

<b>Alteração ecográfica</b>	<b>Percentagem de gatos</b>
Hidronefrose	2%
Quisto renal	2%
Hiperecogenicidade cortical	4%
Aumento do córtex renal	5%
Rins poliquísticos	5%
Massa renal	5%
Alteração arquitectura renal	7%
Urolitíase	7%
Atrofia renal	10%
Hiperecogenicidade renal	10%
Perda de distinção córtico-medular	12%
Nefrite intersticial	14%
Nefrolitíase	14%

As alterações ecográficas mais frequentemente observadas foram nefrolitíase e nefrite intersticial, sendo hidronefrose e quisto renal as menos comuns.

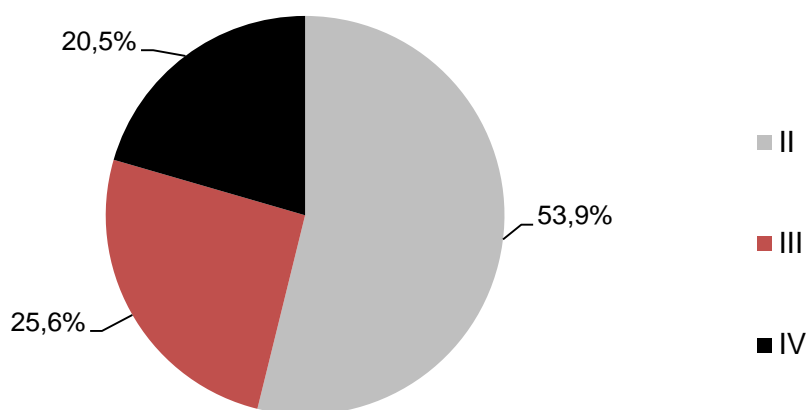
#### 5. Estadiamento da insuficiência renal crónica

Com base no valor médio das concentrações plasmáticas de creatinina, procedeu-se ao estadiamento da IRC dos animais em estudo, de acordo com os intervalos propostos pela IRIS.

Como demonstrado na tabela 4 e figura 3, a maioria dos gatos, 53.9% (21/39), encontrava-se no estágio II.

**Tabela 4:** Estadiamento da IRC nos animais em estudo

Estádio	Valores de Creatinina (mg/dl)	Número de gatos
I	< 1,6	0
II	1,6 - 2,8	21
III	2,9 - 5	10
IV	> 5	8



**Figura 3:** Estadiamento da Insuficiência Renal Crônica (Percentagem da Amostra)

## 6. Subestadiamento da insuficiência renal crônica

O subestadiamento foi determinado relativamente à pressão arterial sistólica em sete dos gatos. Não foi possível fazer o subestadiamento com o rácio proteína-creatinina, como proposto pela IRIS, uma vez que este exame não foi realizado em nenhum dos doentes.

Os resultados do subestadiamento efetuado são apresentados na tabela 5.

**Tabela 5:** Subestadiamento da IRC

<b>Nº de gatos</b>	<b>Classificação</b>	<b>Pressão arterial sistólica (mmHg)</b>	<b>Sinais de hipertensão</b>
2	PA0sc	< 150	Não
1	PA2c	160 – 179	Cegueira súbita
3	PA3sc	> 180	Não
1	PA3c	> 180	Hemorragia retiniana bilateral

PA – pressão arterial; 0 – risco mínimo; 1 – risco baixo; 2 – risco moderado; 3 – risco elevado; sc – sem complicações; c – com complicações noutros órgãos.

Todos os gatos com classificação superior a PA0 estavam a fazer tratamento anti-hipertensivo com amlodipina.

## **7. Análises sanguíneas**

### **7.1. Creatinina e ureia**

De acordo com os valores de referência considerados para a concentração plasmática de creatinina (0,9 – 1,9 mg/dl) e ureia (13 – 33 mg/dl), todos os doentes em estudo apresentavam azotémia com registo do aumento de ambos os parâmetros.

### **7.2. Fósforo**

A concentração sérica de fósforo foi determinada em 18 gatos, dos quais apenas três apresentavam hiperfosfatémia (com valores superiores a 7 mg/dl); desses três, um encontrava-se no estágio III (fósforo 7,1 mg/dl) e os outros dois no estágio IV de IRC (fósforo 10,4 mg/dl e 10,5 mg/dl).

### **7.3. Ionograma**

O ionograma foi realizado em 13 dos 39 gatos em estudo, tendo permitido observar os seguintes resultados:

- Concentração de potássio: cinco animais apresentavam hipocalémia (concentrações inferiores a 3,5 mmol/l), dos quais um estava no estágio II de IRC e quatro no estágio III;



- Concentração de sódio: oito gatos apresentavam hiponatremia (concentração inferior a 143 mmol/l), onde apenas cinco estavam no estágio III e três no estágio IV;
- Concentração de cloro: em todos os animais, os valores observados encontravam-se dentro do intervalo normal (108 a 128 mmol/l).

## 8. Análise de urina

### 8.1. Densidade urinária específica

A densidade urinária foi determinada com o auxílio de um refractómetro, tendo a amostra sido classificada de acordo com as categorias anteriormente definidas (tabela 6).

**Tabela 6:** Classificação do tipo de urina em função da sua densidade específica

Classificação do tipo de urina	Intervalo densidade urinária	Número de gatos
Hipostenúrica	1,001 – 1,007	1
Isostenúrica	1,008 – 1,012	3
Urina pouco concentrada	1,013 – 1,035	13
Hiperstenúrica	> 1,035	2

### 8.2. Cristalúria

Apenas três dos doentes apresentavam cristalúria no exame de sedimento, dos quais dois apresentavam cristais de estruvite e o terceiro, oxalato de cálcio.

### 8.3. Proteinúria

O exame das tiras de urina permite detetar aproximadamente 30 a 1000 mg de proteínas por decilitro.

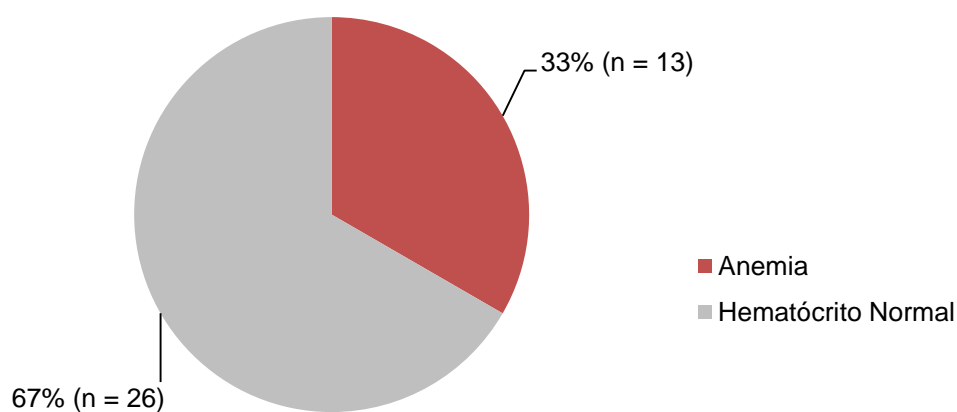
Dos 19 gatos que realizaram análise de urina, 13 apresentaram proteinúria. A distribuição do número de gatos por concentração de proteinúria e estadiamento de IRC consta da tabela 7.

**Tabela 7:** Concentração de proteinúria e estadiamento de IRC

Proteinúria (mg/dl)	Número de gatos		
	Estádio II	Estádio III	Estádio IV
30	3	2	1
100	1	2	
300		2	2

## 9. Anemia

Foram considerados anêmicos todos os gatos com hematócrito inferior a 28%, de acordo com a metodologia de classificação do intervalo normal de hematócrito adotado pelo Hospital Veterinário CASVET (28 a 49%). Com base nessa classificação, a distribuição da amostra, em termos absolutos e percentuais, é apresentada na figura 4.



**Figura 4:** Distribuição da amostra por valor de hematócrito

Dos 13 gatos com anemia, 12 apresentavam, igualmente, valores diminuídos de hemoglobina (inferiores a 9,3 g/dl) e seis dos 13 animais apresentavam valores reduzidos do número de eritrócitos (inferiores a 4,6 g/dl). Os 13 gatos apresentavam valores de Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM) e Volume

Corpuscular Médio (VCM) dentro do intervalo normal (30 – 38 g/dl e 39 – 52 fL, respectivamente).

### 9.1. Grau de anemia

Para classificar os indivíduos anêmicos de acordo com o valor do hematócrito, foi adotada a metodologia apresentada por Olver (2010), ajustada ao intervalo normal do hematócrito considerado pela CASVET<sup>1</sup> (tabela 8).

**Tabela 8:** Intervalos de referência para a classificação do grau de anemia nos gatos

Grau de anemia	Valores de hematócrito
Ligeira	20 – 28%
Moderada	14 - 19%
Grave	10 – 13%
Muito grave	<10%

Na figura 5, são apresentados os resultados da classificação dos gatos que manifestaram anemia.



**Figura 5:** Classificação do grau de anemia

<sup>1</sup> Atendendo a que, contrariamente ao estabelecido pela CASVET, Olver (2010) classifica como anemia valores de hematócrito inferiores a 26%, foi ajustado em 2 pontos percentuais o limite superior do intervalo de classificação de anemia ligeira adotado por este autor de forma a conciliar as duas metodologias.

A média dos valores de hematócrito dos gatos com anemia ligeira foi 24.9%, com valor mínimo de 22.8% e máximo de 26.5%. Quanto aos dois gatos com anemia moderada, os valores de hematócrito foram 18% e 19.1% e o de anemia muito grave 9.7%. Nenhum animal apresentava anemia grave (10 a 13% de hematócrito).

### 9.2. Relação entre o grau de anemia e o estágio de doença renal

A tabela 9 apresenta a relação existente entre os estádios de IRC e o diagnóstico de anemia.

**Tabela 9:** Relação entre o estágio de IRC e grau de anemia

Estádio de insuficiência renal	Número de gatos			
	Grau de anemia			Sem anemia
	Ligeira	Moderada	Muito grave	
II	2	1		18
III	4		1	5
IV	4	1		3

#### IV. DISCUSSÃO

O presente estudo, elaborado no âmbito de dissertação de mestrado em Medicina Veterinária na Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, teve como objetivo avaliar a prevalência de anemia em gatos com insuficiência renal crónica.

No que respeita à caracterização da amostra estudada, esta apresentou uma distribuição equilibrada em termos de sexo uma vez que 51% dos indivíduos eram fêmeas e 49% machos, não se verificando, portanto, como sugerido por Bartges (2012), predisposição de sexo.

No presente trabalho, os gatos tinham idades compreendidas entre os 2 e os 18 anos, com uma média de 11,78, sendo que 61% dos gatos apresentavam idade superior a 10 anos (tabela 1). Reynolds e Lefebvre (2013) registaram uma amostra muito semelhante num estudo realizado com 2228 gatos com IRC, em que 63% dos gatos tinham mais de 10 anos de idade. Como foi referido anteriormente, a IRC é mais comum em gatos sénior (a partir dos 7 ou 8 anos de idade) e geriátricos (a partir dos 12 anos de idade) (Reynolds & Lefebvre, 2013).

Relativamente aos sinais clínicos descritos pelos proprietários, 67% observou diminuição de apetite e perda de peso, 56% vômito, 54% prostração e, menos frequentemente, diarreia (8%). O estudo de Reynolds e Lefebvre (2013) apresenta dados muito semelhantes, com uma prevalência de vômito e prostração, entre 40 a 75%, e prevalência de diarreia inferior a 10%.

Ao exame clínico, 54% dos doentes apresentavam desidratação, 18% mucosas pálidas, 15% hipotermia, 13% halitose, 5% atrofia renal à palpação e 3% gengivite, sinais, igualmente, referidos por Nelson *et al.* (2009). Segundo Reynolds e Lefebvre (2013), os sinais clínicos com maior prevalência, entre 40 a 75%, são desidratação e perda de peso, coincidindo com os resultados do presente estudo.

Apesar de ambos os autores referidos no parágrafo anterior relatarem polidipsia e poliúria como um dos sinais clínicos mais frequentes, nenhum destes sinais constava das fichas clínicas dos gatos em estudo. De notar que, como descrito por Heine (2008), a polidipsia e poliúria só são identificadas por aproximadamente metade dos donos de gatos com IRC. De qualquer forma, esta informação poderá, simplesmente, não constar das fichas clínicas.

Na maior parte dos gatos, a causa da IRC foi considerada idiopática, coincidindo com o referido na maioria da bibliografia consultada (Barber, 2004; Reynolds & Lefebvre, 2013).

Em 15 gatos, foi possível identificar uma ou mais doenças renais, que poderão, ou não, ser a causa primária da insuficiência renal crónica (tabela 2).

Todos os gatos que apresentavam rins poliquísticos eram de raça Persa. De referir que, segundo Francey e Schweighauser (2008), a prevalência da doença nesta raça varia geograficamente podendo atingir 50% dos indivíduos, o que se verifica na Grã-Bretanha e França.

Ainda segundo Francey e Schweighauser (2008), gatos com idades superiores a 10 anos estão mais predispostos a infeções bacterianas do trato urinário que poderão ascender, resultando em pielonefrite. De referir que apenas um paciente, com 9 anos de idade, apresentava pielonefrite. A IRC também é considerada um factor de risco para o desenvolvimento de infeções urinárias (Francey & Schweighauser, 2008).

No presente trabalho, o estudo ecográfico evidenciou perda de distinção córticomedular em 12% dos doentes, hiperecogenicidade renal e atrofia renal em 10%, alteração da arquitectura renal em 7%, aumento do córtex em 5% e, por fim, hiperecogenicidade cortical em 4% (tabela 3). Segundo Seyrek-Intas e Kramer (2008), Nelson *et al.* (2009) e Kealy, McAllister e Graham (2011), em casos de IRC, é comum observar hiperecogenicidade cortical com perda de definição do limite córticomedular. O aumento da ecogenicidade do córtex resulta da substituição irreversível dos nefrónios danificados por tecido fibroso (Nelson *et al.*, 2009). Os rins em fase terminal de doença apresentam-se, normalmente, pequenos e irregulares e de superfície ondulada. Através dos estudos ecográficos é, igualmente, possível identificar hidronefrose, urólitos, rins poliquísticos e nefrite intersticial (Seyrek-Intas & Kramer, 2008; Kealy, McAllister & Graham, 2011).

O estadiamento da IRC dos doentes em estudo foi realizado com base no valor médio das concentrações plasmáticas de creatinina, de acordo com o método de classificação proposto pela IRIS que aconselha que a análise seja realizada em jejum e após estabilização dos doentes (tabela 4). Devido aos valores de referência da concentração plasmática de creatinina utilizados na prática clínica, não se diagnosticou nenhum gato no estágio I (creatinina plasmática inferior a 1,6 mg/dl) correspondente a não-azotémico.

O objetivo deste sistema de estadiamento é facilitar a aplicação de orientações de prática clínica para a avaliação e manutenção de cada estágio da insuficiência renal crónica. É importante salientar que deveriam ser recolhidas mais evidências para se

poder estadiar, para além do aumento dos níveis séricos de creatinina, duas ou mais medições de creatinina quando o paciente está hidratado e em jejum, durante várias semanas.

O subestadiamento da IRC foi realizado em sete gatos, através da medição da sua pressão arterial (tabela 5). Desses sete gatos, dois foram classificados como PA0sc com pressão arterial sistólica inferior a 150 mmHg e risco mínimo de dano noutros órgãos, um como PA2c com pressão arterial entre 160 e 179 mmHg com risco baixo a moderado de complicações noutros órgãos (cegueira súbita) e três foram considerados PA3sc com pressão arterial sistólica superior a 180mmHg sem evidência de hipertensão extra-renal, mas com risco elevado de dano noutros órgãos. Por último, um dos doentes foi classificado como PA3c com pressão arterial igualmente superior a 180mmHg com evidência extra-renal de hipertensão (hemorragia retiniana bilateral) (tabela 5).

Não foi possível subestadiar através da determinação do perfil urinário e proteinúrico, uma vez que não foi determinado o rácio proteína/creatinina urinário em nenhum dos animais.

Todos os cinco gatos com classificação superior a PA0 estavam a fazer tratamento anti-hipertensivo com amlodipina. O bloqueador dos canais de cálcio amlodipina parece ser o fármaco de escolha para o tratamento de manutenção na hipertensão em gatos e é, igualmente, eficaz na prevenção de manifestações oculares hipertensivas (Polzin, 2006). No estudo de Mathur *et al* (2002), em gatos com IRC e hipertensão, a administração oral de amlodipina a uma dose de 0,25mg/kg/d produziu um efeito anti-hipertensivo significativo.

A insuficiência renal tem sido associada à hipertensão sistémica em gatos (Mathur *et al.*, 2002). Com efeito, 20 a 65% de gatos com IRC têm evidência de hipertensão sistémica (Jepson, 2011) e a sua persistência pode conduzir a dano ocular e de outros órgãos como rins, cérebro, coração e vasos sanguíneos (Mathur *et al.*, 2002). A evidência clínica sugere que a retinopatia hipertensiva é uma manifestação com uma prevalência elevada<sup>2</sup> em gatos com hipertensão sistémica (pressões arteriais sistólicas superiores a 170mmHg), com ocorrência de descolamento da retina, hemorragia, edema e cegueira (Polzin, 2006). Uma vez que o diagnóstico precoce de hipertensão apresenta dificuldades, a cegueira secundária ao descolamento total da retina tem sido a queixa clínica que mais frequentemente conduz ao diagnóstico de hipertensão (Maggio *et al.*, 2000).

---

<sup>2</sup> Jepson (2011) refere uma prevalência de 60 a 80% e Maggio *et al.* (2000) 80 a 100%.

É, ainda, importante ter em conta que os resultados obtidos pelo método indireto oscilométrico utilizado, no presente estudo, podem ser afetados por um conjunto de fatores como o stresse e ansiedade do animal, a experiência do técnico, o ambiente onde foi realizada a medição, e o tamanho e local de colocação do *cuff*, o que pode conduzir a falsos diagnósticos de hipertensão (Brown *et al.*, 2007).

A concentração sérica de fósforo, por sua vez, foi determinada em 18 gatos, dos quais apenas três apresentavam hiperfosfatémia (valores superiores a 7 mg/dl). Uma vez que os rins são a principal forma de excreção de fósforo, a redução da função renal resulta na retenção do mesmo, podendo, conseqüentemente, ocorrer o desenvolvimento de hiperparatiroidismo renal secundário, mineralização de tecidos e progressão de IRC (Polzin, 2011). Em doentes nos estádios I e II, as concentrações séricas de fósforo podem permanecer no intervalo normal, pois há uma redução compensatória na reabsorção de fósforo nos nefrónios sobreviventes, aumentando a fosfatúria. Em cães e gatos nos estádios III e IV, os mecanismos compensatórios falham na prevenção de hiperfosfatémia, sendo esta mais frequente nestes estádios (Polzin, 2011), o que se verificou no presente estudo, em que um dos três gatos estavam no estágio III (concentração de fósforo de 7,1 mg/dl) e os dois restantes no estágio IV (concentrações de fósforo de 10, 4 mg/dl e 10,5 mg/dl). O primeiro passo para minimizar a hiperfosfatémia é a prescrição de dieta renal reduzida em fósforo, juntamente com quelantes de fósforo, caso os níveis séricos se mantenham elevados após 4 a 8 semanas da referida dieta (Polzin, 2011). Os três gatos com hiperfosfatémia estavam a seguir uma dieta renal mas não quelante de fósforo.

Relativamente aos resultados do ionograma, dos gatos que apresentavam hipocalémia, um estava no estágio II de IRC e quatro no estágio III. Segundo Polzin (2011) e Reynolds e Lefebvre (2013), a hipocalémia é mais comum em gatos nos estádios II e III, cuja prevalência varia entre 20 a 30%, mas menos comum no estágio IV, uma vez que a redução marcada da taxa de filtração glomerular é mais provável que promova a retenção de potássio e hipercalémia. A causa da hipocalémia não é, ainda, completamente clara, mas pensa-se que o consumo inadequado de potássio, o aumento da perda urinária e a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona pela retenção dietética de sal possam contribuir para o seu desenvolvimento (Polzin, 2011). Dos cinco gatos com hipocalémia, dois estavam a fazer tratamento anti-hipertensivo com amlodipina o que, segundo Polzin (2011), pode igualmente contribuir para o desenvolvimento de hipocalémia em gatos com IRC.



A análise de urina foi realizada em 19 gatos, e as amostras de urina classificadas em função da sua densidade urinária. Um animal apresentava urina hipostenúrica, três isostenúrica, 13 urina pouco concentrada e dois hiperstenúrica. Os valores variavam de 1.005 a 1.050 sendo a média 1.022. O gato com urina hipostenúrica estava no estágio III de IRC. Dos três gatos com urina isostenúrica, dois estavam no estágio III e um no estágio IV. Dos 13 gatos com urina pouco concentrada, seis estavam no estágio II, seis no estágio III e um no estágio IV. O gato com urina hiperstenúrica estava no estágio III (tabela 6).

Uma vez que os gatos ainda mantêm alguma capacidade de concentrar a urina durante a IRC, a isostenúria não está, necessariamente, presente e pode ser só observada em cerca de 50 a 60% dos casos, apresentando os restantes vários graus de hiperstenúria (Sparkes, 2006). No presente estudo, estes resultados não se verificaram, uma vez que a maior parte dos gatos apresentava uma urina pouco concentrada.

Com base nos resultados do teste das tiras de urina para a deteção de proteinúria, apresentados na tabela 7, verificou-se que maiores graus de proteinúria estão associados a estádios mais avançados de IRC. Assim, os gatos com 300 mg/dl de proteína na urina encontravam-se nos estádios III e IV. Este resultado é confirmado por Heine (2008) que refere estar a magnitude da proteinúria relacionada positivamente com o risco de progressão da doença renal.

O teste rápido de bioquímica urinária, embora seja um método muito utilizado na prática clínica, apresenta baixa especificidade em cães e gatos. A confirmação da proteinúria deveria ser feita com acompanhamento posterior mais específico como o método turbidimétrico do ácido sulfossalicílico (SSA) ou determinação do rácio proteína/creatinina urinário (Heine, 2008; Nelson *et al.*, 2009).

De acordo com a classificação de anemia, anteriormente referida, 33% dos gatos apresentavam anemia e 67% um ou mais hematócritos dentro do intervalo normal (figura 4). Segundo Chalhoub, Langston e Eatroff (2011), e corroborando os resultados do presente estudo, estima-se que cerca de 30 a 65% dos gatos com IRC manifestarão anemia à medida que a doença renal progride. A quase totalidade dos gatos com anemia ( $n = 12$ ) apresentava, igualmente, valores diminuídos de hemoglobina (inferiores a 9,3 g/dl) e cerca de metade ( $n = 6$ ) valores reduzidos do número de eritrócitos (inferiores a 4,6 g/dl). Todos os gatos anémicos apresentavam valores de CHCM e VCM dentro do intervalo normal. O conjunto dos resultados acima descritos suporta a conclusão que se trata de uma anemia normocítica e

normocrômica, potencialmente não regenerativa característica da IRC (Nelson *et al.*, 2009). Atendendo a que o CHCM pode estar diminuído em anemias regenerativas, uma vez que os reticulócitos ainda não contêm a concentração normal de hemoglobina quando são libertados para o sangue periférico, os valores normais observados no presente estudo, parecem reforçar a conclusão anterior. (DeNicola, 2006)

Uma vez que não foram realizados mais exames complementares, na maioria dos gatos, não foi possível excluir outros diagnósticos diferenciais de anemia. Exceção verificada para alguns que realizaram testes de *FIV* e *FeLV* (n = 24), teste de PCR para pesquisa de *Mycoplasma haemofelis* (n = 4) e medição dos níveis séricos de T4 para pesquisa de hipertiroidismo (n = 1), sendo os resultados negativos em todos eles. Assim, uma das limitações deste estudo foi o não permitir excluir a hipótese da anemia ter outra causa para além da insuficiência renal. Contudo, e em abono da verdade, na prática clínica, é usual atribuir a causa da anemia à doença presente, sendo uma a consequência da outra (Olver, 2010).

As principais limitações deste estudo estão, assim, relacionadas com insuficiente informação clínica dos animais, que poderá estar relacionada com a indisponibilidade dos donos em realizar meios complementares de diagnóstico adicionais, que poderiam, não só enriquecer a análise e conclusões do estudo, assim como auxiliar na exclusão de outros diagnósticos diferenciais de anemia. Também a dimensão da amostra, que, caso tivesse sido maior, aumentaria a fiabilidade dos resultados.

A regeneração medular em espécies que demonstram resposta reticulocitária consistente é, primariamente, avaliada pela resposta de reticulócitos. A força de aumento da contagem de reticulócitos por unidade de sangue reflete a eficácia da eritropoiese na medula óssea do paciente (Olver, 2010).

Uma vez que não se realizou a contagem de reticulócitos para avaliar a regeneração medular, avaliaram-se apenas os valores de VCM, que teriam de estar dentro do intervalo normal para serem incluídos no estudo, uma vez que o seu aumento pode ser, entre outros, sinal de regeneração.

Com o objetivo de classificar os indivíduos anémicos de acordo com o valor do hematócrito, foi adotada a metodologia apresentada por Olver (2010), ajustada ao intervalo normal do hematócrito considerado pela CASVET, uma vez que contrariamente ao estabelecido pela CASVET, Olver (2010) classifica como anemia valores de hematócrito inferiores a 26%. Assim, foi ajustado em dois pontos

percentuais o limite superior do intervalo de classificação de anemia ligeira adotado por este autor de forma a conciliar as duas metodologias.

Foi então considerada anemia ligeira valores de hematócrito entre 20 a 28%, moderada entre 14 e 19%, grave entre 10 e 13% e muito grave inferiores a 10% (Olver, 2010) (tabela 8). Dos treze gatos anémicos da amostra, dez apresentavam anemia ligeira, dois anemia moderada e um anemia muito grave. Nenhum paciente apresentava hematócrito no intervalo de 10 a 13% correspondente a anemia grave (figura 5).

A média dos valores de hematócrito dos doentes com anemia ligeira é de 24,9% com valor máximo de 26,5% e mínimo de 22,8%. Quanto aos dois gatos com anemia moderada, os valores de hematócrito são de 18% e 19,1% e o de anemia muito severa 9,7%.

A leitura da relação entre o grau de anemia e o estágio de doença renal coloca em evidência que, quanto mais avançado é o estágio de IRC, mais significativo é o peso do número de gatos com anemia. Assim, enquanto que no total de gatos no estágio II, os gatos anémicos representam apenas 14.3% (3/21), nos estádios III e IV, os gatos anémicos representam 50% (5/10) e 62.5% (5/8), respetivamente, dos gatos classificados em cada um desses estádios (tabela 9). De notar, no entanto, que não se verifica uma relação entre estádios mais avançados de insuficiência renal e a gravidade da anemia, uma vez que, em qualquer dos estádios de IRC, o número maior de casos apresenta anemia ligeira. Também Polzin (2011) afirma que a anemia da IRC é mais comum em cães e gatos nos estádios III e IV. Do mesmo modo, Zadrazil e Horak (2014) afirmam que, à medida que a função renal diminui, e em doentes com estádios mais avançados da doença, a incidência e prevalência da anemia aumentam.

Conforme anteriormente referido, não foi possível, no presente trabalho, obter informação sobre o tratamento da anemia. Contudo, seria interessante, no futuro, avaliar a eficácia do tratamento e a sua progressão.

## V. CONCLUSÃO

A insuficiência renal crônica é uma das causas mais comuns de morbidade e mortalidade em gatos geriátricos (Lefebvre, 2011). Estima-se que entre 15 a 30% destes animais desenvolverão insuficiência renal crônica, dos quais 30 a 65% acompanhada de anemia à medida que a doença renal progride (Chalhoub, Langston, & Eatroff, 2011).

O presente estudo teve como objetivo determinar a prevalência de anemia numa amostra de gatos insuficientes renais crônicos e avaliar a relação entre a sua ocorrência e diferentes estádios da doença renal.

O estudo permitiu evidenciar que, quanto mais avançado é o estágio de IRC, maior a proporção de gatos com anemia em cada estágio, sendo a diferença de proporção muito significativa. Não se verificou, contudo, uma relação positiva entre estádios mais avançados de doença renal e a gravidade da anemia, uma vez que a maior parte dos gatos em qualquer dos estádios apresentava anemia ligeira.

O presente trabalho procurou sistematizar o que de mais relevante se tem publicado sobre o estudo da anemia secundária à insuficiência renal crônica em gatos. Este tema tem sido objeto de inúmeras pesquisas, que procuraram compreender, em toda a sua extensão, o fenómeno abordado, pelo que, a sistematização feita daqueles estudos poderá ser uma ferramenta de auxílio à prática clínica nesta área.

## VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barber, P.J., (2004) The Kidney. In: Chandler, E.A., Gaskell, C.J. & Gaskell, R.M., *BSAVA Feline Medicine and Therapeutics* (3ª Ed, pp. 281).
- Bartges, J.W. (2012). Chronic kidney disease in dogs and cats. 42 (4): 669-692. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*.
- Bevers, E.M., Comfurius, P., Zwaal, R.F.A. (1996). Regulatory mechanisms in maintenance and modulation of transmembrane lipid asymmetry: Pathophysiological implications. *Lupus*, 5: 480-487.
- Bonomini, M., Dottori, S., Amoroso, L., Arduini, A., Sirolli, V., (2004). Increased platelet phosphatidylserine exposure and caspase activation in chronic uremia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2 (8): 1275-1281.
- Bonomini, M., Sirolli, V. (2003). Uremic toxicity and anemia. *Journal of Nephrology*, 16 (1): 21-28.
- Bonomini, M., Sirolli, V., Raele, M., Arduini, A. (2001). Involvement of Phosphatidylserine exposure in the recognition and phagocytosis of uremic erythrocytes. *American Journal of Kidney Disease*, 4: 807-814.
- Boyd, L.M., Langston C., Thompson, K., Zivin, K., Imanishi, M. (2008). Survival in Cats with Natural Occurring Chronic Kidney Disease (2000-2002). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22: 1111-1117.
- Brancaccio, D., Cozzolino, M., Gallieni, M. (2004). Hyperparathyroidism and anemia in uremic subjects: a combined therapeutic approach. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15: 21-24.
- Brown, S., Atkins, C., Bagley, R., Carr, A., Cowgill, L., Davidson, M., Egner, B., et al. (2007). Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21 (3): 542-558.
- Castro, M.C.N., Marcello, G.C.G., Alencar, N.X., Ferreira, M.R. (2009). Avaliação da relação proteína-creatinina urinária em gatos com doença renal crônica, 29 (8): 605-609.
- Chalhoub, S., Langston C., Eatroff, A. (2011). Anemia of renal disease, What is it, what to do and what's new. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13 (9): 629-640.

- Cobrin, A.R., Blois, S.L., Kruth, S.A., Abrams-Ogg, A.C.G., Dewey, C. (2013). Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. *Journal of Small Animal Practice*, 54 (12): 647-655.
- Cook, S.M., Lothrop, C.D. (1994). Serum Erythropoietin concentrations measured by radioimmunoassay in normal, polycythemic, and anemic dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 8 (1): 18-25.
- Delwiche, F., Segal, G.M., Eschbach, J.W., Adamson, J.W. (1986). Hematopoietic inhibitors in chronic renal failure: Lack of in vitro specificity. *Kidney International*, 29 (3): 641-648.
- DeNicola, D.B., (2006), Anemia – Is it regenerative or non-regenerative? *Proceedings of the North American Veterinary Conference Orlando, Florida*, 20: 485-489.
- Devaux, P.F. & Zachowski, A. (1994). Maintenance and consequences of membrane phospholipid asymmetry. *Chemistry and Physics of Lipids*, 73 (1-2): 107-120.
- Elliott, J., & Barber, P.J., (1998). Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 e 1995. *The Journal of Small Animal Practice*, 39 (2): 78-85.
- Erslev, A.J., Besarab, A. (1997). Erythropoietin in the pathogenesis and treatment of the anemia of chronic renal failure. *Kidney International*, 51 (3): 622-630.
- Eschbach, J.W. (1989). The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney International*, 35: 134-148.
- Eschbach, J.W., Adamson, J.W. (1985). Anemia of end-stage renal disease (ESRD). *Kidney International*, 28 (1):1-5.
- Francey, T., Schweighauser, A. (2008). Clinical epidemiology of kidney diseases in the cat. *Veterinary Focus*, 18 (2): 2-7.
- Freedman, M.H., Cattran, D.C., Saunders, E.F. (1983). Anemia of chronic renal failure: Inhibition of erythropoiesis by uremic serum. *Nephron*, 35 (1): 15-19.
- Galvão, A.L.B., Borges, J.C., Vieira, M.C., Ferreira, G., Léga, E., Pinto, M. (2010). Alterações clínicas e laboratoriais de cães e gatos com doença renal crônica: Revisão da literatura, *Nucleus Animalium*, 2 (1): 23-40.

- Gawaz, M.P., Dobos, G., Spath, M., Schollmeyer, P., Gurland, H.J., Mujais, S.K. (1994). Impaired function of platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa in end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 5 (1): 36-46.
- Hedges, S.J., Dehoney, S.B., Hooper, J.S., Amanzadeh, J., Busti, A. (2007). Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nature Clinical Practice: Nephrology*, 3 (3): 138-153.
- Heine, R. (2008). The laboratory diagnosis of feline kidney disease. *Veterinary Focus*, 18 (2): 18-22.
- Hörl, W.H. (2004). The Clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: Focus on clinical outcomes. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 19 (5): 2-8.
- Jalal, D.I., Chonchol, M., Targher, G. (2010). Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 38 (1): 34-40.
- Jepson, E.R. (2011). Feline Systemic Hypertension: Classification and pathogenesis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13 (1): 25-34.
- Junqueira, L. C. & Carneiro, J. (2008). Células do sangue. In: *Histologia Básica* (11ªEd., p. 223). Guanabara Koogan.
- Kealy, J.K., McAllister, H., & Graham, J. P. (2011). The Kidney. In: *Diagnostic radiology and ultrasonography of the dog and cat* (5th Ed., pp. 126 – 143). Elsevier.
- Komatsuda, A., Hirokawa, M., Haseyama, T., Horiuchi, T., Wakui, H., Imai, H., Miura, A.B. (1998). Human parathyroid hormone does not influence human erythropoiesis in vitro. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 13 (8): 2088-2091.
- Kushner, D., Beckman, B., Nguyen, L., Chen, S., Della Santina, C., Husserl, F., Rice, J., et al. (1991). Polyamines in the anemia of end-stage renal disease. *Kidney International*, 39 (4): 725-732.
- Lefebvre, B. S. (2011). Literature review – Epidemiology of feline chronic kidney disease.<http://www.banfield.com/getmedia/cc31e44a-f06e-4660-b3b7-e32478e26069/9e7f2a34-c7e5-4504-b04a-2524b8331c42-pdf0>.
- Macdougall, I.C., (2001), Role of uremic toxins in exacerbating anemia in renal failure. *Kidney International*, 59: 67-72.

- Maggio, F., DeFrancesco, T.C., Atkins, C.E., Pizzirani, S., Gilger, B.C., Davidson, M.G. (2000). Ocular lesions associated with systemic hypertension in cats: 69 cases (1985-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217 (5): 695-702.
- Malyszko, J., Mysliwiec, M. (2007). Heparin in anemia and inflammation in chronic kidney disease. *Kidney and Blood Pressure Research*, 30 (1): 15-30.
- Mandolfo, S., Malberti, F., Farina, M., Villa, G., Scanziani, R., Surian, M., Imbasciati, E. (1998). Parathyroidectomy and response to erythropoietin therapy in anaemic patients with chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 13 (10): 2708-2709.
- Mathur, S., Syme, H., Brown, C.A., Elliott, J., Moore, P.A., Newell, M.A., Munday, J.S. et al. (2002). Effects of the calcium channel antagonist amlodipine in cats with surgically induced hypertensive renal insufficiency. *American Journal of Veterinary Research*, 63 (6): 833-839.
- McGonigle R.J.S., Wallin, J.D., Shaddock, R.K., Fisher, J.W. (1984). Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. *Kidney International*, 25 (2): 437-444.
- McLeland, S.M., Lunn, K.F., Duncan, C.G., Refsal, K.R., Quimby, J.M. (2014). Relationship among serum creatinine, serum gastrin, calcium-phosphorus product, and uremic gastropathy in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28 (3): 827-37.
- Meytes, D., Bogin, E., Ma, A., Dukes, P.P., Massry, S.G. (1981). Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis. *The Journal of Clinical Investigation*, 67 (5): 1263-1269.
- Moosa, A., Greaves, M., Brown, C.B. (1988). *Bleeding in renal failure. The Lancet*, 2 (8605): 288-289.
- Nangaku, M., Eckardt, K.U. (2006). Pathogenesis of Renal Anemia. *Seminars in Nephrology*, 26 (4): 261-268.
- Nelson, R. W., Couto, C. G., Hawkins, E. C., Johnson, C. A., & Lappin, M. R. (2009). Doença renal crónica. In: *Medicina interna de pequenos animais* (4ª Ed., pp. 656, 717, 1211). Elsevier.
- Neves, P.L., Morgado, E., Baptista, A., Sampaio, S., Faísca, M., Silva, A.P., Santos, J.P. (2007). Anemia and Interleukin-6 are associated with faster progression to end-stage renal disease. *Dialysis & Transplantation*, 36 (8): 445-456.



Noris, M., Benigni, A., Boccardo, P., Aiello, S., Gaspari, F., Todeschini, M., Figliuzzi, M., Remuzzi, G. (1993). Enhanced nitric oxide synthesis in uremia: implications for platelet dysfunction and dialysis hypotension. *Kidney International*, 44 (2): 445-450.

Olver, C. S. (2010). Erythropoiesis. In: Weiss, D.J., Wardrop & K.J., *Schalm's Veterinary Hematology* (6th Ed., pp. 36 - 42). Wiley-Blackwell.

Pechereau, D., Martel, P. & Braun, J.P. (1997). Plasma erythropoietin concentrations in dogs in cats: reference values and changes with anaemia and/or chronic renal failure. *Research in Veterinary Science*, 62 (2): 185-188.

Polzin, D.J. (2006). Treating Feline Chronic Kidney Disease: An evidence-based approach. *Proceedings of the 2006 Hill's NAVC & WVC Symposiums*: 24-28.

Polzin, D. J., Osborne, C. A., & Ross, S. (2010). Chronic kidney disease. In: S.J. Ettinger & E.C. Feldman, *Textbook of veterinary internal medicine - Volume 2* (6th Ed., pp. 1756 – 1785). Elsevier.

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

Radtke, H.W., Rege, A.B., LaMarche, M.B., Bartos, D., Bartos, F., Campbell, R.A., et al. (1981). Identification of Spermine as an Inhibitor of Erythropoiesis in Patients with Chronic Renal Failure. *Journal of Clinical Investigation*, 67 (6): 1623-1629.

Rao, D.R., Shih, M., Mohini, R. (1993) Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *The New England Journal of Medicine*, 328 (3): 171-175.

Reynolds, B.S., Lefebvre, H.P. (2013). Feline CKD: Pathophysiology and risk factors – what do we know? *Journal of Feline Medicine and Surgery, International Society of Feline Medicine*, 15 (S1): 3-14.

Schlackman, N., Green, A.A., Naiman, J.L. (1975). Myelofibrosis in children with chronic renal insufficiency. *The Journal of Pediatrics*, 87 (5): 720-724.

Segal, G.M., Eschbach, J.W., Egrie, J.C., Stueve, T., Adamson, J.W. (1988). The anemia of end-stage renal disease: Hematopoietic progenitor cell response. *Kidney International*, 33: 983-988.

- Segal, G.M., Stueve, T., Adamson, J.W. (1987). Spermine and spermidine are non-specific inhibitors of in vitro hematopoiesis. *Kidney International*, 31 (1): 72-76.
- Seyrek-Intas, D. & Kramer, M. (2008). Renal imaging in cats. *Veterinary Focus*, 18 (2): 23-30.
- Shirazian, S. & Radhakrishnan, J. (2010). Gastrointestinal disorders and renal failure: exploring the connection. *Nature Reviews. Nephrology*, 6 (8): 480-492.
- Sliem, H., Tawfik, G., Moustafa, F., Zaki, H. (2011). Relationship of associated secondary hyperparathyroidism to serum fibroblast growth factor-23 in end stage renal disease: a case-control study. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 15 (2): 105-109.
- Sparkes, A.H. (2006). Chronic renal failure in the cat. *2006 World Congress WSAVA/FECAVA/CSAVA*: 351-353.
- Stenvinkel, P. (2001). The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 16 (7): 36-40.
- Stenvinkel, P. & Bárány, P. (2002). *Anaemia, rHuEPO resistance, and cardiovascular disease in end-stage renal failure: Links to inflammation and oxidative stress. Nephrology Dialysis Transplantation*, 17 (5): 32-37.
- Ureña, P., Eckardt, K.U., Sarfati, E., Zingraff, J., Zins, B., Roullet, J.B., Roland, E., Drueke, T., Kurtz, A. (1991). Serum erythropoietin and erythropoiesis in primary and secondary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy. *Nephron*, 59 (3): 384-393.
- Vanholder, R., Argilés, A., Baurmeister, U., Brunet, P., Clark, W., Cohen, G., De Deyn, P.P. et al. (2001), Uremic toxicity: present state of the art. *The International Journal of Artificial Organs*, 24 (10): 695-725.
- Walle, A.J., Wong, G.Y., Clemons, G.K., Garcia, J.F., Niedermayer, W. (1987). Erythropoietin-hematocrit feedback circuit in the anemia of end-stage renal disease. *Kidney International*, 31 (5): 1205-1209.
- Wenger, R.H., Kurtz, A. (2011). Erythropoietin. *Comprehensive Physiology*, 1: 1759-1794.
- Wu, S.G., Jeng, F.R., Wei, S.Y., Su, C.Z., Chung, T.C., Chang, W.J., Chang, H.W. (1997). Red Blood Cell osmotic fragility in chronically hemodialyzed patients. *Nephron*, 78 (1): 28-32.

Zadrazil, J., Horak, P. (2014). Pathophysiology of anemia in chronic kidney disease. A review, 159 (2): 197-202.