LUCIANO HENRIQUE GIOVANINNI

Avaliação da concentração sérica de
paratormônio intacto em gatos com doença
renal crônica

São Paulo
2010

LUCIANO HENRIQUE GIOVANINNI

Avaliação da concentração sérica de paratormônio intacto em gatos com doença renal crônica

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Departamento:

Clínica Médica

Área de concentração:

Clínica Veterinária

Orientadora:

Profa. Dra. Márcia Mery Kogika

São Paulo

2010

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade de São Paulo)

T.2336
FMVZ

Giovaninni, Luciano Henrique

Avaliação da concentração sérica de paratormônio intacto em gatos com
doença renal crônica / Luciano Henrique Giovaninni. -- 2010.
108 f. : il.

Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia. Clínica Médica, São Paulo, 2010.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Veterinária.
Área de concentração: Clínica Veterinária.

Orientador: Profa. Dra. Márcia Mery Kogika.

1. Doença renal crônica. 2. Gatos. 3. Paratormônio intacto (PTH). 4. Cálcio
iônico. I. Título.

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Avaliação da concentração sérica de paratormônio em gatos com insuficiência renal crônica", protocolado sob o nº1353/2008, utilizando 110 (cento e dez) gatos, sob a responsabilidade da Profa. Dra. Márcia Mery Kogika, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da Comissão de Bioética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado na reunião do dia 23 de abril de 2008.

We certify that the Research "Evaluation of serum parathormone concentration in cats with chronic renal failure", utilizing 110 (one hundred ten) cats, protocol number 1353/2008, under the responsibility Profa. Dra. Márcia Mery Kogika, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by Bioethic Commission of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of University of São Paulo and was approved in the meeting of day 04/23/08.

São Paulo, 23 de abril de 2008

Prof. Dr. José Luiz Bernardino Merusse
Presidente da Comissão de Bioética
FMVZ/USP

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: GIOVANINNI, Luciano Henrique

Título: Avaliação da concentração sérica de paratormônio intacto em gatos com
doença renal crônica

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

À minha família; **Viviane, Isabela e Sofia**, pelo amor, aprendizado, incentivo, amizade, alegria e paciência.

À minha mãe, **Nana**, pelo amor e confiança.

À minha orientadora;

Márcia Mery Kogika,

pela confiança em mim depositada, e principalmente, pela curiosidade científica transmitida, que tem acrescentado mais alegria e satisfação ao dia-a-dia.

Muito obrigado!

AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo suporte financeiro a este projeto (Processo no 02/13060-7).

Ao Prof. Dr. José Antonio Visintin, diretor da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

À Profa. Dra. Silvana Lima Górnaiak, presidente da Comissão de Pós-Graduação.

Ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Larsson, coordenador do Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária.

À Profa. Dra. Mitika Kuribayashi Hagiwara, pela dedicação, sempre pronta a nos auxiliar e renovar nossas esperanças. Meu respeito e admiração.

Ao Serviço de Laboratório Clínico do Departamento de Clínica Médica / Hospital Veterinário da FMVZ-USP, Médica Veterinária Maria Luisa Franchini e Técnicas Marli, Maria Helena, Creide e Dinha.

Aos médicos veterinários do Serviço de Clínica Médica de Pequenos Animais do Departamento de Clínica Médica / Hospital Veterinário da FMVZ-USP, Bruna Maria Pereira Coelho, Denise Maria Nunes Simões, Júlia Yuzuki Yabu Ikesaki, Paula Rummy Gonçalves Monteiro e Vera A. B. Fortunato Wirthl, pela colaboração na seleção dos casos clínicos e pela constante atenção.

Aos funcionários do Serviço de Clínica Médica de Pequenos Animais do Departamento de Clínica Médica / Hospital Veterinário da FMVZ-USP, Carlito, Milton, Toninho, Geraldo e Gilberto, pela pronta colaboração em todos os momentos.

Ao amigo Marcio Dentello Lustoza, pela preciosa colaboração, tanto na coleta de material como pelas importantes sugestões.

À Marcia Yumiko Hasegawa, pela inestimável colaboração na realização dos hemogramas.

Ao Prof. Pedro Paulo Diniz, cujo auxílio na revisão da bioestatística foi fundamental.

À Cláudia Lima, da Chefia Administrativa de Serviço de Pós-Graduação.

À Adelaide Borges, secretária da Pós-Graduação em Clínica Veterinária

Aos amigos Paulo Henrique Alves de Souza e Hannan Eduardo Bacelar pela grande ajuda na coleta do material dos gatos saudáveis.

Ao amigo Sebastião Buff Blumer Bastos, pelos ensinamentos técnicos e gerais, e pela compreensão, disponibilizando tempo e oportunidade para que eu conciliasse trabalho e estudo.

Aos proprietários da maioria dos gatos que fizeram parte do grupo controle; Adir, Sueli e Magali, e aos proprietários de todos os animais que fizeram parte do grupo de estudo.

RESUMO

GIOVANINNI, L. H. **Avaliação da concentração sérica de paratormônio intacto em gatos com doença renal crônica.** [Serum intact parathyroid hormone evaluation in cats with chronic kidney disease]. 2010. 108 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

A doença renal crônica (DRC) evolui de forma progressiva e o hiperparatireoidismo secundário renal (HPTSR) é uma das importantes alterações que causa a perda adicional de néfrons e o comprometimento de vários sistemas; o paratormônio (PTH) é considerado como uma importante toxina urêmica. A avaliação do PTH sérico em felinos com DRC pode trazer informações para o melhor entendimento da fisiopatologia do HPTSR, suscitando possíveis medidas terapêuticas. Observou-se que gatos com DRC (n=40) apresentaram aumento significativo ($p < 0,05$) da concentração sérica de paratormônio intacto (PTHi) quando comparados a gatos clinicamente normais (n=21; grupo controle). Quanto a avaliação do PTHi nos subgrupos de DRC (ESTÁGIOS II, III e IV de evolução da afecção, classificados segundo o *International Renal Interest Society* – IRIS), constatou-se diferença significativa entre os gatos dos ESTÁGIOS III e IV com os gatos clinicamente normais; em relação ao ESTÁGIO II, apesar de não ter sido observada diferença significativa, a maioria dos gatos apresentou aumento da concentração sérica de PTHi ($> 60,2$ pg/mL). Em relação aos valores das concentrações séricas de fósforo e de cálcio iônico, detectou-se a tendência de concentrações séricas progressivamente maiores de fósforo (hiperfosfatemia) nos estágios mais avançados da doença (frequências de 16,7%, 27,3% e 100% nos ESTÁGIOS II, III e IV, respectivamente); inversamente, as concentrações séricas de cálcio iônico foram progressivamente menores (respectivamente, frequência de hipocalcemia de 8,3%, 9,1% e 66,7%). Constatou-se diferença significativa quanto as concentração de bicarbonato plasmático entre os gatos clinicamente normais e os gatos com DRC (acidose metabólica em 42,5% dos casos), como também entre os gatos clinicamente normais e os animais dos subgrupos DRC ESTÁGIOS II e III (bicarbonato plasmático $< 16,8$ mmol/L observado em 40,9% e 33,3%, respectivamente). Não foram detectadas diferenças significantes quanto as

concentrações séricas de cálcio total ou de pH sanguíneo nas comparações múltiplas. Em relação aos valores da multiplicação entre as concentrações séricas de cálcio total e de fósforo, a análise estatística demonstrou resultados similares àqueles da análise das concentrações séricas de fósforo. Sugere-se que o estímulo para o aumento da concentração sérica de PTHi, e o consequente HPTSR, observado nos gatos com DRC no estágio IV, tenha decorrido da hipocalcemia iônica e da hiperfosfatemia apresentadas por estes animais, ativando a regulação pela paratireóide. Quanto aos gatos nos estágios II e III da DRC, outros fatores, além da hipocalcemia e da hiperfosfatemia, devem estar envolvidos no aumento da síntese de PTHi, sugerindo-se a necessidade de investigação, por exemplo, das concentrações séricas de calcitriol; ainda no subgrupo ESTÁGIO II, a hipercalcemia iônica observada em 50% dos gatos sugere a possibilidade do envolvimento da acidose metabólica, que poderia comprometer a fração ionizada do cálcio. A correlação positiva observada entre o fósforo e o PTHi sugere a possibilidade de avaliação indireta de HPTSR pela determinação do fósforo sérico; entretanto nos gatos nos estágios II e III da DRC, esta avaliação indireta não se mostrou adequada, pois observou-se concomitantemente normofosfatemia e aumento do PTHi, indicando-se a necessidade da determinação do PTHi para avaliação do HPTSR nesses estágios da DRC em gatos.

Palavras-chave: doença renal crônica. Gatos. Paratormônio intacto (PTH). Cálcio iônico.

ABSTRACT

GIOVANINNI, L. H. **Serum intact parathyroid hormone evaluation in cats with chronic kidney disease.** [Avaliação da concentração sérica de paratormônio intacto em gatos com doença renal crônica]. 2010. 108 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

Chronic kidney disease (CKD) develops gradually, causing several changes and renal secondary hyperparathyroidism (RSHPTH) is one of those alterations, which, besides causing loss of additional nephrons, increases the morbidity and mortality due to the action of parathyroid hormone (PTH) as an important uremic toxin. Evaluation of serum PTH in cats with CKD may add information for the better understanding of RSHPTH pathophysiology, arising possible therapeutic procedures. Cats with CKD (n = 40) showed significant increase ($p < 0.05$) in serum intact parathyroid hormone (iPTH) as compared with clinically normal cats (n = 21, control group). In subgroups of CKD (STAGES II, III and IV of CKD, classified as recommended by International Renal Interest Society - IRIS), significant difference was observed between clinically normal cats and cats with CKD in STAGES III and IV; in reference to the STAGE II, although no significant difference was observed, most of these cats showed an increase in serum iPTH (> 60.2 pg / mL). In relation to values of phosphorus and ionized calcium serum concentrations, a trend of progressively higher serum concentrations of phosphorus (hyperphosphatemia) was detected in the late stages of the disease (16.7%, 27.3% and 100% in STAGES II, III and IV, respectively), in opposite, serum concentrations of ionized calcium progressively decreased (respectively, ionized hypocalcemia, 8.3%, 9.1% and 66.7%). Plasma bicarbonate concentrations were significant different between clinically normal cats and cats with CKD (metabolic acidosis observed in 42.5% of the cases), and between clinically normal cats and cats with CKD STAGES II and III (plasma bicarbonate < 16.8 mmol/L observed in 40.9% and 33.3% of the cases, respectively). No significant differences were detected for serum concentrations of total calcium and blood pH, in multiple comparisons analysis. In relation to the values of serum concentrations of calcium and phosphorus product, the results were similar to those obtained from phosphorus serum

concentrations evaluation. The results suggested that the stimulus for the increase in serum iPTH, and follow development of RSHPTH, observed in cats with CKD STAGE IV, was in consequence of ionized hypocalcemia and hyperphosphatemia, enabling the regulation by the parathyroid. However, for the cats in STAGES II and III of CKD, other factors, beyond hypocalcemia and hyperphosphatemia, may be involved to cause the increase of iPTH synthesis, and calcitriol serum concentrations must be investigated; in cats with DRC STAGE II, 50% of the cases presented ionized hypercalcemia, suggesting the influence of metabolic acidosis in ionized calcium fraction. The correlation observed between serum phosphorus and iPTH may suggest the possibility of indirect evaluation of RSHPTH by means of phosphorus serum concentration; however in cats with DRC, STAGES II and III, this indirect assessment may not be adequate as normal serum levels of phosphorus as well as increased serum iPTH were observed in those cats, indicating the need for the determination of serum iPTH to evaluate RSHPTH.

Key-words: chronic kidney disease. Cats. Intact parathyroid hormone. Ionized calcium.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Valores individuais das concentrações séricas de paratormônio intacto, fosfato inorgânico, cálcio iônico, cálcio total, do valor da multiplicação entre as concentrações de cálcio total e o fosfato inorgânico, do pH sanguíneo e das concentrações plasmáticas de bicarbonato, numerados nos gatos do grupo controle - São Paulo – 2006 - 2009	58
Tabela 2	– Valores individuais das concentrações séricas de paratormônio intacto, fosfato inorgânico, cálcio iônico, cálcio total, do valor da multiplicação entre as concentrações de cálcio total e o fosfato inorgânico, do pH sanguíneo e das concentrações plasmáticas de bicarbonato, numerados nos gatos do subgrupo de estudo doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II) - São Paulo – 2006 - 2009	58
Tabela 3	– Valores individuais das concentrações séricas de paratormônio intacto, fosfato inorgânico, cálcio iônico, cálcio total, do valor da multiplicação entre as concentrações de cálcio total e o fosfato inorgânico, do pH sanguíneo e das concentrações plasmáticas de bicarbonato, numerados nos gatos do subgrupo de estudo doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) - São Paulo – 2006 – 2009	59
Tabela 4	– Valores individuais das concentrações séricas de paratormônio intacto, fosfato inorgânico, cálcio iônico, cálcio total, do valor da multiplicação entre as concentrações de cálcio total e o fosfato inorgânico, do pH sanguíneo e das concentrações plasmáticas de bicarbonato, numerados nos gatos do subgrupo de estudo doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo – 2006 - 2009	59
Tabela 5	– Valores da estatística descritiva e comparativa no que se refere às concentrações séricas de paratormônio intacto, fosfato inorgânico, cálcio iônico, cálcio total, ao valor da multiplicação entre as concentrações de cálcio total e o fosfato inorgânico, nos gatos dos grupos controle e de estudo (DRC), e nos subgrupos de estudo (DRC ESTÁGIOS II, III e IV) - São Paulo – 2006 – 2009	60

Tabela 6	– Valores da estatística descritiva e comparativa no que se refere ao pH sanguíneo e às concentrações plasmáticas de bicarbonato, nos gatos dos grupos controle e de estudo (DRC), e nos subgrupos de estudo (DRC ESTÁGIOS II, III e IV) - São Paulo – 2006 – 2009	61
Tabela 7	Frequência (%) de casos que apresentaram valores considerados aumentados, normais ou diminuídos em relação às concentrações séricas de paratormônio intacto, fosfato inorgânico, cálcio iônico, cálcio total, ao valor do produto da multiplicação entre as concentrações de cálcio total e o fosfato inorgânico, ao pH sanguíneo e às concentrações plasmáticas de bicarbonato, nos gatos do grupo de estudo (DRC), e nos subgrupos de estudo (DRC ESTÁGIOS II, III e IV) - São Paulo – 2006 - 2009	62

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 – Representação dos valores da mediana (maior linha horizontal dentro do quadrilátero), percentis de 25% e 75% (delimitação do quadrilátero), máximos e mínimos (extremidades das linhas verticais), dos valores do paratormônio intacto sérico dos gatos do grupo controle, e dos subgrupos de estudo de gatos com doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II), doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) e doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo – 2006 – 2009 63
- Gráfico 2 – Frequência (%) de casos que apresentaram valores séricos de paratormônio intacto considerados aumentados, normais ou diminuídos, nos gatos do grupo de estudo doença renal crônica (DRC), e nos subgrupos de estudo de gatos com doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II), doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) e doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo – 2006 - 2009 63
- Gráfico 3 – Representação dos valores da mediana (maior linha horizontal dentro do quadrilátero), percentis de 25% e 75% (delimitação do quadrilátero), máximos e mínimos (extremidades das linhas verticais), dos valores do fosfato inorgânico sérico dos gatos do grupo controle, e dos subgrupos de estudo de gatos com doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II), doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) e doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo – 2006 – 2009 64
- Gráfico 4 – Frequência (%) de casos que apresentaram valores séricos de fosfato inorgânico considerados aumentados, normais ou diminuídos, no gatos do grupo de estudo doença renal crônica (DRC), e nos subgrupos de estudo de gatos com doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II), doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) e doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo - 2006 - 2009 64

- Gráfico 5 – Representação dos valores da mediana (maior linha horizontal dentro do quadrilátero), percentis de 25% e 75% (delimitação do quadrilátero), máximos e mínimos (extremidades das linhas verticais), dos valores do cálcio iônico sérico dos gatos do grupo controle, e dos subgrupos de estudo de gatos com doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II), doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) e doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo – 2006 – 2009 65
- Gráfico 6 – Frequência (%) de casos que apresentaram valores séricos de cálcio iônico considerados aumentados, normais ou diminuídos, nos gatos do grupo de estudo doença renal crônica (DRC), e nos subgrupos de estudo de gatos com doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II), doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) e doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo - 2006 – 2009 65
- Gráfico 7 – Representação dos valores da mediana (maior linha horizontal dentro do quadrilátero), percentis de 25% e 75% (delimitação do quadrilátero), máximos e mínimos (extremidades das linhas verticais), dos valores do cálcio total sérico dos gatos do grupo controle, e dos subgrupos de estudo de gatos com doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II), doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) e doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo – 2006 – 2009 66
- Gráfico 8 – Frequência (%) de casos que apresentaram valores séricos de cálcio total considerados aumentados, normais ou diminuídos, nos gatos do grupo de estudo doença renal crônica (DRC), e nos subgrupos de estudo de gatos com doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II), doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) e doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo - 2006 – 2009 66

- Gráfico 9 – Representação dos valores da mediana (maior linha horizontal dentro do quadrilátero), percentis de 25% e 75% (delimitação do quadrilátero), máximos e mínimos (extremidades das linhas verticais), dos valores da multiplicação entre o cálcio total e o fosfato inorgânico séricos dos gatos do grupo controle, e dos subgrupos de estudo de gatos com doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II), doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) e doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo – 2006 – 2009 67
- Gráfico 10 – Frequência (%) de casos que apresentaram valores séricos do valor do produto da multiplicação entre o cálcio total e o fosfato inorgânico séricos considerados aumentados, normais ou diminuídos, nos gatos do grupo de estudo doença renal crônica (DRC), e nos subgrupos de estudo de gatos com doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II), doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) e doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo - 2006 – 2009 67
- Gráfico 11 – Representação dos valores da mediana (maior linha horizontal dentro do quadrilátero), percentis de 25% e 75% (delimitação do quadrilátero), máximos e mínimos (extremidades das linhas verticais), dos valores do pH sanguíneo dos gatos do grupo controle, e dos subgrupos de estudo de gatos com doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II), doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) e doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo – 2006 – 2009 68
- Gráfico 12 – Frequência (%) de casos que apresentaram valores séricos de pH sanguíneo considerados aumentados, normais ou diminuídos, nos gatos do grupo de estudo doença renal crônica (DRC), e nos subgrupos de estudo de gatos com doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II), doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) e doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo - 2006 – 2009 68

Gráfico 13	– Representação dos valores da mediana (maior linha horizontal dentro do quadrilátero), percentis de 25% e 75% (delimitação do quadrilátero), máximos e mínimos (extremidades das linhas verticais), dos valores do bicarbonato plasmático dos gatos do grupo controle, e dos subgrupos de estudo de gatos com doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II), doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) e doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo – 2006 – 2009	69
Gráfico 14	– Frequência (%) de casos que apresentaram valores plasmáticos de bicarbonato considerados aumentados, normais ou diminuídos, nos gatos do grupo de estudo doença renal crônica (DRC), e nos subgrupos de estudo de gatos com doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II), doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) e doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo - 2006 – 2009	69
Gráfico 15	– Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre os valores de paratormônio intacto e fosfato inorgânico séricos nos gatos do grupo controle (cl clinicamente sadios) - São Paulo - 2006 – 2009	70
Gráfico 16	– Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre os valores de paratormônio intacto e fosfato inorgânico séricos nos gatos do grupo de estudo doença renal crônica (DRC) - São Paulo - 2006 – 2009	70
Gráfico 17	– Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre os valores de paratormônio intacto e fosfato inorgânico séricos nos gatos do subgrupo de estudo doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II) - São Paulo – 2006 – 2009	71
Gráfico 18	– Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre os valores de paratormônio intacto e fosfato inorgânico séricos nos gatos do subgrupo de estudo doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) - São Paulo – 2006 – 2009	71

Gráfico 19	– Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre os valores de paratormônio intacto e fosfato inorgânico séricos nos gatos do subgrupo de estudo doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo – 2006 – 2009	72
Gráfico 20	– Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre os valores de paratormônio intacto e cálcio iônico séricos nos gatos do grupo controle (cl clinicamente sadios) - São Paulo – 2006 – 2009	72
Gráfico 21	– Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre os valores de paratormônio intacto e cálcio iônico séricos nos gatos do grupo de estudo doença renal crônica (DRC) - São Paulo – 2006 – 2009 ...	73
Gráfico 22	– Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre os valores de paratormônio intacto e cálcio iônico séricos nos gatos do subgrupo de estudo doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II) - São Paulo – 2006 – 2009	73
Gráfico 23	– Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre os valores de paratormônio intacto e cálcio iônico séricos nos gatos do subgrupo de estudo doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) - São Paulo – 2006 – 2009	74
Gráfico 24	– Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre os valores de paratormônio intacto e cálcio iônico séricos nos gatos do subgrupo de estudo doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo – 2006 – 2009	74
Gráfico 25	– Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre os valor do paratormônio intacto e o valor da multiplicação entre as concentrações séricas de cálcio total e fosfato inorgânico séricos nos gatos do grupo controle (sadios) - São Paulo – 2006 – 2009	75

Gráfico 26	– Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre o valor de paratormônio intacto e o valor da multiplicação entre as concentrações séricas de cálcio total e fosfato inorgânico séricos nos gatos do grupo de estudo doença renal crônica (DRC) - São Paulo – 2006 – 2009	75
Gráfico 27	– Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre o valor de paratormônio intacto e o valor da multiplicação entre as concentrações séricas de cálcio total e fosfato inorgânico séricos nos gatos do subgrupo de estudo doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II) - São Paulo – 2006 – 2009	76
Gráfico 28	– Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre o valor do paratormônio intacto e o valor da multiplicação entre as concentrações séricas de cálcio total e fosfato inorgânico séricos nos gatos do subgrupo de estudo doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) - São Paulo – 2006 – 2009	76
Gráfico 29	– Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre o valor de paratormônio intacto e o valor da multiplicação entre as concentrações séricas de cálcio total e fosfato inorgânico séricos nos gatos do subgrupo de estudo doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo – 2006 – 2009	77
Gráfico 30	– Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre os valores de paratormônio intacto sérico e bicarbonato plasmático nos gatos do grupo controle (cl clinicamente sadios) - São Paulo - 2006 – 2009 ..	77
Gráfico 31	– Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre os valores de paratormônio intacto sérico e bicarbonato plasmático nos gatos do grupo de estudo doença renal crônica (DRC) - São Paulo – 2006 – 2009	78
Gráfico 32	– Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre os valores de paratormônio intacto sérico e bicarbonato plasmático nos gatos do subgrupo de estudo doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II) - São Paulo – 2006 – 2009	78

Gráfico 33	– Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre os valores de paratormônio intacto sérico e bicarbonato plasmático nos gatos do subgrupo de estudo doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) - São Paulo - 2006 – 2009	79
Gráfico 34	– Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre os valores de paratormônio intacto sérico e bicarbonato plasmático nos gatos do subgrupo de estudo doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo - 2006 – 2009	79

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE A	Classificação da doença renal crônica gatos adaptado segundo o proposto pela <i>International Renal Interest Society</i> (IRIS), tomando como referência os valores de creatinina sérica (mg/dL) - São Paulo - 2006 – 2009	99
APÊNDICE B	– Resenha dos gatos do grupo controle (cl clinicamente sadios) - São Paulo - 2006 – 2009	99
APÊNDICE C	– Resenha dos gatos do grupo de estudo (doença renal crônica em todos os estágios) - São Paulo - 2006 – 2009	100
APÊNDICE D	– Valores individuais das variáveis do eritrograma dos gatos do grupo controle (cl clinicamente sadios) - São Paulo - 2006 – 2009	101
APÊNDICE E	– Valores individuais das variáveis do leucograma dos gatos do grupo controle (cl clinicamente sadios) - São Paulo - 2006 – 2009	101
APÊNDICE F	– Valores individuais das variáveis do eritrograma nos gatos do grupo de estudo (doença renal crônica) - São Paulo - 2006 – 2009	102
APÊNDICE G	– Valores individuais das variáveis do leucograma nos gatos do grupo de estudo (doença renal crônica) - São Paulo - 2006 – 2009	103
APÊNDICE H	– Valores individuais das concentrações séricas de uréia, creatinina, sódio, potássio e albumina nos gatos do grupo controle (cl clinicamente sadios) - São Paulo – 2006 – 2009	104
APÊNDICE I	– Valores individuais das concentrações séricas de uréia e creatinina nos gatos do grupo de estudo (doença renal crônica) - São Paulo - 2006 – 2009	105
APÊNDICE J	– Variáveis individuais do exame químico da urina dos gatos do grupo de estudo (doença renal crônica) - São Paulo - 2006 – 2009	106

APÊNDICE K	– Variáveis individuais do exame do sedimento urinário dos gatos do grupo de estudo (doença renal crônica) - São Paulo - 2006 – 2009	107
APÊNDICE L	– Avaliação ultrassonográfica dos rins dos gatos do grupo de estudo (doença renal crônica) - São Paulo – 2006 – 2009	108

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

...	dado inexistente
° C	graus centígrados
Ca ⁺⁺	cálcio iônico
CaR	receptor sensível ao cálcio extracelular
CEFMVZ	Centro de estudos em cães e gatos do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo
DRC	doença renal crônica
E.	células de epitélio renal
g	unidade de medida da força centrífuga relativa
g/dL	gramas por decilitros
HOVET	Hospital Veterinário
HPTSR	hiperparatiroidismo secundário renal
IRIS	<i>International Renal Interest Society</i>
mg/dL	miligramas por decilitro
mL	mililitros
mmol/L	milimol por litro
n	número de animais
NDN	nada digno de nota
NI	não informada
Pav.	células pavimentosas
pg/dL	picogramas por decilitro
PTH	paratormônio
PTHi	paratormônio intacto
PTH mRNA	RNA mensageiro para paratormônio
RVD	receptor celular para vitamina D
SRD	sem raça definida
T. B.	células de transição de bexiga
USP	Universidade de São Paulo
V. U.	células de descamação de vias urinárias

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	31
1.1	O paratormônio na homeostase do cálcio e do fósforo	33
1.2	A vitamina D na homeostase do cálcio e do fósforo	35
1.3	A fisiopatologia do hiperparatiróidismo secundário a doença renal crônica	37
1.4	Diagnóstico do hiperparatiróidismo secundário a doença renal crônica	42
1.5	Justificativa e hipótese	43
2	OBJETIVOS	45
3	MATERIAIS E MÉTODOS	47
3.1	Animais	47
3.1.1	Grupo controle: gatos clinicamente saudáveis	47
3.1.2	Grupo de estudo: gatos com doença renal crônica	48
3.2	Metodologia	49
3.2.1	Colheita do sangue e soro para as determinações	49
3.2.2	Determinação do paratormônio intacto sérico	49
3.2.3	Determinação do fosfato inorgânico sérico	50
3.2.4	Determinação da fração ionizada do cálcio sérico	50
3.2.5	Determinação de cálcio sérico total	50
3.2.6	Determinação do valor da multiplicação entre as concentrações séricas de cálcio total e de fosfato inorgânico	50
3.2.7	Determinação do pH sanguíneo e da concentração plasmática de bicarbonato	51
3.2.8	Apresentação e análise estatística dos resultados	51
4	RESULTADOS	53
5	DISCUSSÃO	81
6	CONCLUSÃO	91
	REFERÊNCIAS	93
	APÊNDICES	99

1 INTRODUÇÃO

Frequentemente a doença renal crônica (DRC) é identificada na espécie felina (POLZIN et al., 1997), tendo sido enfatizada a importância desta afecção principalmente em gatos idosos, uma vez que nesta espécie a prevalência da DRC aumenta com a idade (DI BARTOLA et al., 1987; ELLIOTT; LULICH et al., 1992; ELLIOTT; BARBER, 1998). No entanto, animais jovens, inclusive com menos de um ano de idade, também podem ser acometidos (POLZIN et al., 1997).

A DRC caracteriza-se pela presença de lesões renais estruturais irreversíveis e pela perda contínua de néfrons funcionais e, conseqüentemente, da função dos rins (POLZIN; OSBORNE, 1995; POLZIN et al., 1997). Nos felinos, frequentemente a DRC progride para os estágios mais avançados e as alterações bioquímicas séricas, que refletem a diminuição da taxa de filtração glomerular, o comprometimento da manutenção dos equilíbrios hidroeletrolíticos e ácido-base, bem como da capacidade renal na excreção de metabólitos e da síntese de diferentes substâncias, geralmente somente são observadas quando há comprometimento de dois terços (65%) a três quartos (75%) do número de néfrons e, na maioria das vezes, as manifestações clínicas são observadas somente nos estágios mais avançados da DRC (BROWN et al., 1997; ELLIOTT; BARBER, 1998).

Deste modo, os animais acometidos por DRC podem apresentar-se assintomáticos no início da evolução da afecção ou quando estabilizados ou adaptados frente a disfunção renal, ou ainda apresentar manifestação polissistêmica decorrente da uremia, apresentando diversas alterações metabólicas tais como gastrentéricas (êmeze, diarreia, disorexia/anorexia), anemia (normocítica, normocrômica não regenerativa), cardiovascular (hipertensão arterial sistêmica), distúrbios hídricos (desidratação), distúrbios eletrolíticos (alterações nas concentrações séricas de potássio, fósforo e cálcio), distúrbio ácido-base (acidose metabólica) e proteinúria renal (POLZIN et al., 1997; POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2009). Por esta razão destaca-se a importância de se detectar precocemente, nos pacientes com DRC, os fatores que possam contribuir para a deterioração progressiva da função renal (BROWN et al., 1997; ELLIOTT; BARBER, 1998).

Com o intuito de maximizar a abordagem laboratorial e terapêutica, com base em evidências científicas, a *International Renal Interest Society* (IRIS), pela correlação da magnitude de redução na função renal à possibilidade de manifestações clínicas, propôs a classificação da DRC em gatos em quatro estágios (ELLIOTT; WATSON, 2009), de acordo com os valores das concentrações séricas de creatinina. O estágio I caracteriza-se por estado não azotêmico e os valores de creatinina sérica menores que 1,6 mg/dL, mas o animal pode apresentar proteinúria de origem renal ou alterações de imagem dos rins, e que podem estar acompanhados ou não de hipertensão arterial sistêmica. O estágio II é definido pela presença de azotemia em grau discreto e persistente, com valores de creatinina sérica compreendidos entre 1,6 e 2,8 mg/dL, e os gatos não apresentam manifestações clínicas evidentes, à exceção de poliúria e polidipsia, que pode estar presente, bem como a perda de peso e apetite seletivo; entretanto, na presença de complicações da DRC, tais como pielonefrite e nefrolitíase, as manifestações clínicas podem se tornar mais evidentes (POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2009). No estágio III da DRC os gatos que apresentam azotemia renal em grau moderado, com valores de creatinina sérica compreendidos entre 2,9 e 5,0 mg/dL, com o paciente podendo apresentar manifestações sistêmicas da perda de função renal. No estágio IV da DRC os felinos caracterizam-se por apresentar azotemia renal intensa, com valores de creatinina sérica maiores que 5,0 mg/dL, e neste estágio o paciente geralmente apresenta importante perda da função renal, e manifesta diversas alterações sistêmicas devido à uremia.

Dentre as consequências da DRC em cães e gatos, o hiperparatireoidismo secundário renal (HPTSR) e a osteodistrofia renal são alterações bem documentadas, predispondo à calcificação de tecidos moles, inclusive dos rins, acarretando na perda ainda maior do número de néfrons e, assim, contribuindo para a progressão da DRC (BROWN et al., 1997; POLZIN et al., 1997; BARBER; ELLIOTT, 1998). Além de que, o aumento da concentração sérica de paratormônio, que já pode ser detectado nos estágios mais precoces da DRC em felinos (BARBER; ELLIOTT, 1998; PLOTINICK, 2007) tem sido responsabilizado por muitas das manifestações clínicas da síndrome urêmica (SLATOPOLSKY; MARTIN; HRUSKA, 1980; BARBER; ELLIOTT, 1998).

1.1 O paratormônio na homeostase do cálcio e do fósforo

O paratormônio (PTH) é sintetizado pelas glândulas paratireóides e excretado pelos rins em todos os seres vertebrados terrestres (CAPEN; MARTIN, 1977; TORIBIO et al., 2002; BARBER, 2004). A proteólise do PTH pode ocorrer tanto no interior das paratireóides quanto no fígado ou nos rins (BARBER; ELLIOTT; TORRANCE, 1993), resultando a observação na circulação sanguínea de quatro formas deste hormônio: (1) como molécula intacta (polipeptídio composto por 84 aminoácidos), denominado de PTH intacto (PTHi), ou como fragmentos desta molécula, denominados de (2) fragmentos amino-terminais (N-terminal, aminoácidos de 1 a 34) e (3) fragmentos intermediários ou (4) fragmentos carboxila-terminais (C-terminal), sendo que a bioatividade do hormônio reside no PTHi, descrito como o de maior relevância clínica quanto à avaliação laboratorial (BARBER; ELLIOTT; TORRANCE, 1993; FELDMAN, 1995; RAMASAMY, 2006; BOLLIGER et al., 2008).

As condições estruturais necessárias para a atividade biológica do PTHi reside na porção amino-terminal da molécula (SLATOPOLSKY; MARTIN; HRUSKA, 1980; BARBER; ELLIOTT; TORRANCE, 1993). A sequência de aminoácidos do PTHi já foi descrita para os caninos, bovinos, suínos, ratos, frangos e humanos, sendo que a porção amino-terminal desse polipeptídio é muito semelhante entre as diferentes espécies de mamíferos (SCHENCK et al., 2006).

Segundo Toribio et al. (2002), o PTHi do felino adulto também é constituído de 84 aminoácidos, cuja sequência demonstra semelhança de 83% quando comparado ao PTHi canino, bovino, suíno, equino e humano; e semelhança de 69%, 71%, e 44% comparado ao do camundongo, rato e frango, respectivamente. Quanto à porção amino-terminal, responsável pela atividade hormonal (sequência dos aminoácidos de 1 a 34), o PTHi felino foi, no mínimo, 79% idêntico à sequência do PTHi de outros mamíferos, e 64% idêntica a sequência do PTH do frango.

A principal função do PTHi é o controle da homeostase do cálcio, mantendo as concentrações séricas de cálcio dentro dos valores fisiológicos, principalmente nas situações de hipocalcemia, o fazendo pela ação direta nos sistemas renal e ósseo, e indireta no

sistema entérico (GRECO; STABENFELDT, 1999). O PTHi atua pelo (1) aumento da reabsorção tubular distal renal de cálcio (diminuindo a excreção urinária de cálcio), (2) aumento da reabsorção óssea de cálcio (aumentando o número e a função dos osteoclastos e inibindo a atividade dos osteoblastos) e (3) indução da ativação renal da vitamina D (aumentando a absorção intestinal de cálcio) (GRECO; STABENFELDT, 1999; RAMASAMY, 2006; SCHENCK et al., 2006). Alguns autores sugerem uma ação intestinal direta do PTHi, inclusive com evidências da existência de receptores epiteliais intestinais para este hormônio (RAMASAMY, 2006).

Os receptores renais para PTHi expressam-se nas membranas apical e basolateral das alças de Henle ascendentes finas corticais, túbulos contorcidos distais e túbulos coletores, segmentos onde o PTHi induz à reabsorção tubular renal de cálcio. Além disso, o PTHi inibe a reabsorção renal do fosfato inorgânico pela internalização do co-transportador sódio-fosfato tipo II da bordadura em escova de membrana celular nos túbulos proximais, que são responsáveis por 70% da reabsorção renal de fosfato inorgânico (RAMASAMY, 2006). Assim, no controle da homeostase do cálcio, o PTHi age sobre o tecido ósseo, resultando na liberação de fosfato inorgânico, e atua nos túbulos proximais renais, promovendo a excreção urinária deste mineral (GRECO; STABENFELDT, 1999; RAMASAMY, 2006).

A hipocalcemia relacionada a fração iônica é o principal estímulo para a secreção de PTHi, (GRECO; STABENFELDT, 1999; SCHENCK et al., 2006). Além disso, o controle da homeostase do cálcio pelo PTHi sofre influência importante da vitamina D (principalmente o calcitriol sérico), que também controla a síntese e secreção do PTHi, agindo nos receptores de membrana celular das paratireóides, denominados de receptores para vitamina D (RVD), regulando a síntese do PTHi pela inibição da transcrição genética e, conseqüentemente, inibindo a síntese do RNA mensageiro para PTHi (PTH mRNA) (RAMASAMY, 2006; SCHENCK et al., 2006; POLZIN; ROSS; OSBORNE, 2009).

Na avaliação do metabolismo de cálcio em felinos, diferentes autores (FLANDERS, 1989; BIENZLE; JACOBS; LUMSDEN, 1993) sugerem que não é válida a estimativa das concentrações séricas de cálcio iônico, considerando-se o valor de 50% da concentração sérica de cálcio total, à semelhança do proposto para a espécie canina (FELDMAN, 1995), o que sugere a possibilidade de que as frações de cálcio sérico nos felinos apresentem

distribuição diferente daquelas dos caninos, não só em relação à fração de cálcio iônico, como também em relação às frações de cálcio ligados a albumina ou aos ânions quelantes, como o citrato, o bicarbonato e o fosfato inorgânico (STOGDALE, 1981; NAGODE; CHEW; PODELL, 1996; ROSOL; CAPEN, 1996). Ainda, o método de avaliação do cálcio sérico iônico a partir da correção da concentração sérica de cálcio total, com base na concentração sérica de albumina, não parece ser adequado para os felinos, pois Flanders (1989) e Bienzle, Jacobs e Lumsden (1993) observaram que a hipoalbuminemia não influenciou de forma significativa a concentração sérica do cálcio total, diferentemente do observado na espécie canina (KOGIKA, 2006; MEUTEN; ARMSTRONG, 1992).

1.2 A vitamina D na homeostase do cálcio e do fósforo

Nos mamíferos, a vitamina D (tanto a produzida na pele pela exposição à radiação ultravioleta, quanto aquela obtida pela dieta de origem animal ou vegetal) podem ser sequencialmente hidroxiladas, formando diferentes metabólitos, dos quais os fisiologicamente mais importantes são: 25-hidroxivitamina D (calcidiol), 24,25-dihidroxivitamina D e 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol) (GRECO; STABENFELDT, 1999; RAMASAMY, 2006; SCHENCK et al., 2006).

O calcidiol é produzido no fígado a partir da hidroxilação da vitamina D pela 25-hidroxilase, mecanismo que sofre influência apenas da concentração sanguínea do próprio calcidiol (auto-regulação) (GRECO; STABENFELDT, 1999). O calcidiol, apesar de ser o metabólito da vitamina D que se encontra em maior concentração na circulação sanguínea, parece não ter ação importante sobre o metabolismo do cálcio e fosfato inorgânico (SCHENCK et al., 2006).

Nos túbulos renais proximais, na dependência das necessidades orgânicas de cálcio, ocorrerá a hidroxilação do calcidiol; ou pela enzima 1- α hidroxilase ou pela enzima 24R-hidroxilase, formando o calcitriol ou o 24,25-dihidroxivitamina D respectivamente (GRECO; STABENFELDT, 1999; RAMASAMY, 2006; SCHENCK et al., 2006). A 24,25-dihidroxivitamina D tem sido citada como uma forma inativa da vitamina D, apesar de

estudos recentes atribuírem-na uma atividade biológica óssea, já o calcitriol é citado como a forma ativa da vitamina D (RAMASAMY, 2006).

O controle da atividade das enzimas 1- α hidroxilase e 24R-hidroxilase nos túbulos proximais renais, e a consequente modulação da síntese de calcitriol, é exercida diretamente pelas concentrações séricas de PTHi, fosfato inorgânico e pelo próprio calcitriol, e indiretamente pelas concentrações séricas de cálcio iônico (GRECO; STABENFELDT, 1999). Há indução da atividade da 1- α hidroxilase (inibição da 24R-hidroxilase) quando ocorre a diminuição das concentrações séricas de fosfato inorgânico, cálcio iônico ou calcitriol, ou quando há aumento das concentrações séricas de PTHi; e ocorre a inibição da ação da 1- α hidroxilase (indução da 24R-hidroxilase) quando aumentam as concentrações séricas de fosfato inorgânico, cálcio iônico ou calcitriol (GRECO; STABENFELDT, 1999; RAMASAMY, 2006; SCHENCK et al., 2006).

O calcitriol apresenta atividade biológica aproximadamente mil vezes maior que a vitamina D e quinhentas vezes maior que o calcidiol. Esta atividade está relacionada à capacidade de ligação do calcitriol aos RVD, localizados nos ossos, rins, paratireóides e intestinos. Estes receptores apresentam diferentes concentrações e polimorfismo genético de acordo com o tecido em que se expressam o que, possivelmente, decorre da importância da participação do tecido na ação do calcitriol (RAMASAMY, 2006; SCHENCK et al., 2006). Atualmente sugere-se que o *feedback* negativo exercido pelo calcitriol na regulação da ativação renal da vitamina D seja mediado pelos RVD, uma vez que a inibição da ação da 1- α hidroxilase não foi experimentalmente observada em ratos sem a expressão dos RVD. Ainda, o calcitriol pode aumentar a expressão dos RVD nos túbulos renais e na mucosa duodenal (RAMASAMY, 2006).

O calcitriol propicia a absorção intestinal de cálcio e fosfato inorgânico, pela indução da síntese das bombas de membrana para o cálcio e da proteína de cotransporte sódio-fosfato. Ainda, o calcitriol aumenta a permeabilidade ao cálcio na bordadura em escova da membrana entérica e a síntese da calbindina-D 9k, que atua como um tampão, protegendo os enterócitos da toxicidade oriunda das altas concentrações intracelulares de cálcio (SCHENCK et al., 2006). Deste modo, a ação do calcitriol resulta na disponibilidade de cálcio para o metabolismo (RAMASAMY, 2006).

Ainda, o calcitriol parece apresentar ação direta sobre o tecido ósseo, uma vez que nos osteoblastos há expressão de receptores específicos para o calcitriol (RAMASAMY, 2006), e neste tecido o calcitriol regula a produção de diferentes proteínas sintetizadas pelos osteoblastos, tais como fosfatase alcalina e o colágeno tipo I. Ainda, o calcitriol promove a diferenciação dos precursores monocíticos para osteoclastos, o que justificaria o porquê da ação de absorção óssea de cálcio, exercida pelo PTHi, depender da ação do calcitriol (MENDONÇA; LOBÃO; CARVALHO, 2002; SCHENCK et al., 2006).

Ao calcitriol tem sido atribuída ação em outros aspectos fisiológicos, tais como o crescimento e a diferenciação celular, secreção hormonal, proliferação de células T e produção de citocinas (RAMASAMY, 2006).

A ação do calcitriol nos rins se dá pelo controle da ação da 1- α hidroxilase, bem como no controle da reabsorção renal de cálcio e fosfato (SCHENCK et al., 2006). Nas paratireóides o calcitriol age controlando a produção do PTHi, tanto de modo direto, ao se ligar aos RVD das paratireóides (inibindo a transcrição genética do PTH mRNA), quanto indiretamente ao promover a absorção intestinal de cálcio iônico, consequentemente aumentando a concentração sérica desse cátion, que por sua vez inibe a secreção de PTHi (BARBER; ELLIOTT, 1998; POLZIN; ROSS; OSBORNE, 2009; SCHENCK et al., 2006).

1.3 A fisiopatologia do hiperparatireoidismo secundário a doença renal crônica

Na DRC, devido à menor taxa de filtração glomerular, há menor excreção renal do fosfato, e caso a ingestão deste elemento se mantenha, há tendência ao desenvolvimento de hiperfosfatemia, que é frequentemente observada nos animais com DRC. A hiperfosfatemia *per se* favorece a redução das concentrações séricas de calcitriol e de cálcio iônico, induzindo à secreção do PTHi, sendo considerada como um dos principais fatores na etiologia do HPTSR e a que tem sido atribuída participação importante na auto-perpetuação da lesão renal durante a evolução da DRC (KRUEGER; OSBORNE, 1995; GOODMAN et al., 1996; POLZIN et al., 1997; POLZIN; ROSS; OSBORNE, 2009).

Na DRC, a hiperfosfatemia contribui para a hipocalcemia tanto pela formação dos complexos entre fosfato e cálcio (lei da equação das massas), que consequentemente ocasiona à diminuição da fração iônica do cálcio, como pela inibição da atividade da 1- α -hidroxilase que diminui a hidroxilação da vitamina D e síntese de calcitriol, prejudicando a absorção intestinal de cálcio. Ainda, a hidroxilação renal da vitamina D e consequente síntese de calcitriol encontram-se diminuídas na DRC devido ao comprometimento da perda de parênquima renal (WELLER; CULLEN; DAGLE, 1995; BARBER; ELLIOTT, 1998; MENDONÇA; LOBÃO; CARVALHO, 2002; POLZIN; ROSS; OSBORNE, 2009).

Deste modo, a hiperfosfatemia persistente apresenta efeitos sistêmicos deletérios, sendo que o aumento do valor da multiplicação entre as concentrações de cálcio e fósforo séricos favorece sobremaneira a calcificação de tecidos moles (calcificação metastática), contribuindo não só para a progressão da DRC, do HPTSR e da osteodistrofia, mas também para o aumento da morbidade e mortalidade dos pacientes (MENDONÇA; LOBÃO; CARVALHO, 2002; RASOULI; KIASARI, 2006; NOTOMI et al., 2006).

A hipocalcemia, que se desenvolve de forma gradativa e persistente na DRC, é um estímulo para a síntese do PTH mRNA e secreção hormonal das glândulas paratireóides, sendo, assim, um estímulo constante para a secreção do PTHi, favorecendo à hiperplasia das paratireóides e consequente hipersecreção de PTHi (FELDMAN, 1995; BARBER; ELLIOTT, 1998). Desta forma, períodos prolongados de hipocalcemia podem resultar na evolução do quadro inicial de HPTSR, para um estado de aparente autonomia glandular, tradicionalmente denominado de hiperparatireoidismo terciário renal, que se assemelha ao hiperparatireoidismo primário, havendo tendência, neste caso, para a hipercalcemia, devido às altas concentrações plasmáticas de PTHi (FELDMAN, 1995; GALBRAITH; QUARLES, 1996; BARBER, 2004; POLZIN; ROSS; OSBORNE, 2009). Normalmente, as concentrações intracelulares fisiológicas de cálcio iônico são dez mil vezes menores que as concentrações séricas, e caso as concentrações intracelulares não se mantenham nestes valores, haverá toxicidade celular, favorecendo a morte celular (POLZIN et al., 1997; SCHENCK., 2006).

A DRC pode ser considerada também como uma das principais afecções que causam hipercalcemia nos animais (CHEW; MEUTEN, 1982). A patogenia da hipercalcemia na DRC envolve mais de uma causa, dentre as quais a secreção autônoma das paratireóides e a menor eliminação do PTH e de seus metabólitos pelos rins, com a consequente elevação

sérica do PTHi, bem como o aumento da sensibilidade dos receptores intestinais para calcitriol, em decorrência dos valores diminuídos de calcitriol sérico (CHEW; MEUTEN, 1982; POLZIN et al., 1997).

A hipercalcemia é responsável por uma série de alterações nas funções celulares de diferentes órgãos, ocasionando disfunções nos sistemas digestório, cardiovascular, nervoso e renal. Dentre todos os órgãos comprometidos pelo aumento da concentração sérica da fração ionizada do cálcio, os rins parecem ser os mais susceptíveis (KRUEGER; OSBORNE, 1995). Particularmente nos humanos acometidos por DRC, a inibição para a síntese de PTHi ocorre somente quando as concentrações de cálcio iônico sérico encontram-se muito aumentadas, pois as paratireóides tornam-se menos responsivas aos efeitos inibitórios do cálcio iônico sérico (SLATOPOLSKY, 1998).

O receptor sensível ao cálcio extracelular (CaR) foi primeiramente identificado a partir da glândula paratireóide bovina em 1993 (RAMASAMY, 2006), caracterizando-se como um receptor de superfície celular acoplado a proteína G, expressando-se em diferentes tecidos, de acordo com a importância deste tecido na homeostase do cálcio, como as paratiróides, tireóide, rins, intestinos, ossos, cérebro, pele, pâncreas, pulmões e coração, sendo que os efeitos celulares exercidos pelo cálcio extracelular são mediados pelos CaR. A fração ionizada do cálcio e o calcitriol são potentes reguladores da expressão genética do CaR, e a transcrição genética do CaR é aumentada pelo calcitriol. Assim, os mecanismos moleculares que permitem que as paratireóides detectem alterações nas concentrações extracelulares de cálcio e secretem PTHi ocorrem pelos CaR presentes nas paratiróides, o que indica a participação destes receptores como mediadores na inibição da secreção de PTHi exercida pelo cálcio iônico (RAMASAMY, 2006). Além disso, relata-se redução da expressão dos CaR e dos RVD nas células das paratireóides em seres humanos com HPTSR, o que sugere que estes receptores apresentam papel importante no controle da hiperplasia das paratiróides (MENDONÇA; LOBÃO; CARVALHO, 2002).

Entretanto, os mecanismos intracelulares pelos quais os CaR possam inibir a proliferação celular das paratiróides precisam ser identificados, sendo observado que dietas ricas em fosfato ou a infusão aguda de PTH reduziram a expressão dos CaR nos túbulos proximais de ratos (MENDONÇA; LOBÃO; CARVALHO, 2002; RAMASAMY, 2006). Em néfrons de ratos, os CaR expressam-se desde os glomérulos até os ductos coletores, tanto

na membrana apical quanto basolateral, na dependência do tipo de célula tubular (RAMASAMY, 2006).

As concentrações plasmáticas de calcitriol apresentam-se diminuídas nos pacientes com DRC e praticamente indetectáveis nos pacientes anéfricos, mesmo nos casos que apresentam hipercalcemia (RAMASAMY, 2006). Barber e Elliott (1998) descreveram que as concentrações séricas de calcitriol foram significativamente menores nos gatos com DRC, no grupo classificado como urêmico (animais em síndrome urêmica) e no grupo classificado como terminal (animais com sobrevida somente de 21 dias após o diagnóstico), mas não nos animais do grupo classificado como compensados (assintomáticos). Ainda, relata-se (MENDONÇA; LOBÃO; CARVALHO, 2002; GOMES et al., 2005) que em humanos, quando a taxa de filtração glomerular diminui pela metade, aproximadamente 50% destes pacientes já apresentam lesões ósseas verificadas por exame histopatológico, e pacientes que apresentam concentrações de PTHi aumentadas em aproximadamente o dobro do valor de referência, geralmente já apresentam lesões ósseas decorrentes do HPTSR (MENDONÇA; LOBÃO; CARVALHO, 2002). Sugere-se que a diminuição das concentrações séricas de calcitriol e as alterações na expressão dos CaR ou RVD parecem ser fatores importantes para a progressão do HPTSR (MENDONÇA; LOBÃO; CARVALHO, 2002).

O calcitriol é considerado como um dos principais reguladores da síntese do PTHi, por controlar a transcrição do PTH mRNA; assim, no HPTSR observa-se comprometimento na supressão da síntese de PTHi, favorecendo a hiperplasia das paratiróides, atribuindo ao calcitriol, portanto, um papel importante na prevenção da proliferação celular da paratiróide nesta afecção (BARBER; ELLIOTT, 1998; MENDONÇA; LOBÃO; CARVALHO, 2002; RAMASAMY, 2006; SCHENCK, 2006; POLZIN; ROSS; OSBORNE, 2009). Ainda, relata-se que no HPTSR em cães há uma menor atividade do calcitriol sobre as paratiróides, decorrente da diminuição na densidade dos RVD nestas glândulas (BARBER; ELLIOTT, 1998).

Gomes et al. (2005) relataram a necessidade do controle precoce da acidose metabólica nos pacientes humanos com DRC, pois esta alteração ácido-base está correlacionada ao desenvolvimento do HPTSR, pois a acidose favorece a ação osteoclástica do PTHi e a redução das concentrações séricas de calcitriol, além de promover o efluxo

ósseo de cálcio iônico, sendo que a normalização do equilíbrio ácido-base nestes pacientes levou ao aumento das concentrações séricas de calcitriol, inibindo a síntese de PTHi.

Atualmente, a presença constante (crônica) de concentrações séricas aumentadas de PTHi está sendo considerada como uma das principais toxinas urêmicas, em decorrência da sua capacidade de causar diversas alterações orgânicas, além de ser o grande responsável pelo desequilíbrio no metabolismo de cálcio dos pacientes com DRC (SLATOPOLSKY; MARTIN; HRUSKA, 1980; NAGODE; CHEW; STEINMEYER, 1991; POLZIN et al., 1997; MENDONÇA; LOBÃO; CARVALHO, 2002; BARBER, 2004). Valores de PTHi sérico elevados cronicamente, tanto no hiperparatireoidismo primário quanto no secundário, estimulam a reabsorção óssea, levando a perda de tecido ósseo. O PTH aumenta a produção de osteoprogenitores e a diferenciação destes em osteoblastos, bem como reduz a apoptose dos osteoblastos pré-existentes (RAMASAMY, 2006).

Murphy et al. (1989) atribuíram a inibição da eritropoiese e o aumento da fragilidade osmótica das hemácias ao excesso de PTH sérico em cães com DRC, observando significativo aumento do hematócrito destes animais após paratireoidectomia. Ainda, Weller, Cullen e Dagle (1985) atribuíram a diminuição do apetite observada na DRC em cães aos aumentos séricos de PTH.

Smogorzewski e Massry (1997) demonstraram que o PTHi e o fragmento amino-terminal têm efeito cronotrópico positivo sobre o miocárdio, o que pode contribuir para o desenvolvimento da miocardiopatia observada nos mamíferos com uremia.

Ainda, Rasouli e Kiasari (2006) relataram que a alta frequência com que se observa a doença cardiovascular precoce, nos pacientes humanos com DRC, tem sido correlacionada a diversos fatores de risco, dentre os quais as concentrações séricas de cálcio, fósforo e PTH, que parecem favorecer a calcificação arterial coronariana e a gravidade da aterosclerose observada nestes pacientes, sugerindo-se que as concentrações de cálcio possam afetar diretamente o influxo deste elemento para o citoplasma do miocárdio, e atribuindo ao aumento das concentrações de cálcio e fósforo (bem como do valor da multiplicação entre as concentrações séricas destes minerais) a condição de fator de risco independente para a doença coronariana nos pacientes humanos com DRC terminal. Spotswood (2003) relatou calcinose tumoral secundária à DRC em um cão da raça Pastor Alemão.

1.4 Diagnóstico do hiperparatiroidismo secundário a doença renal crônica

Atualmente, para o diagnóstico do hiperparatiroidismo, tanto primário quanto secundário, recomenda-se a dosagem sérica da molécula intacta de PTH pelos ensaios imunorradiométricos ou imunoquimioluminométricos (BARBER; ELLIOTT; TORRANCE, 1993; BARBER; ELLIOTT, 1998; HAUACHE, 2002), menos suscetíveis a identificarem valores falsamente elevados, pois estes se caracterizam pelo uso de dois anticorpos que reconhecem epítomos distintos da molécula do PTHi (teste imunorradiométrico de dois pontos), diferentemente do que ocorre quando os valores PTH são mensurados pelos antigos testes de radioimunoensaios, direcionados para a identificação da porção carboxi-terminal ou intermediária da molécula de PTH, que não têm atividade biológica e, por serem excretadas pelos rins, encontram-se com as concentrações séricas elevadas nos pacientes com DRC, o que interfere na interpretação dos resultados e no diagnóstico do HPTSR (BARBER; ELLIOTT, 1998). Ainda, o PTHi apresenta meia-vida curta (menor que cinco minutos), sendo que é encontrado no plasma em baixas concentrações, diferentemente dos fragmentos intermediário e carboxila-terminal, que apesar de não apresentarem atividade biológicas, têm meia-vida e concentrações plasmáticas maiores que o PTHi (BARBER; ELLIOTT; TORRANCE, 1993).

Quanto a mensuração de PTHi nos felinos domésticos, inclusive naqueles acometidos por DRC, recomenda-se o emprego do teste imunorradiométrico de dois pontos desenvolvido para humanos, que já demonstrou apresentar sensibilidade e especificidade adequadas para esta espécie (BARBER; ELLIOTT; TORRANCE, 1993; BOLLIGER et al., 2008; PUSOONTHORNTHUM; PUSOONTHORNTHUM; KRISHNAMRA, 2010).

Uma vez que os ensaios imunorradiométricos são de difícil disponibilidade, na rotina clínica, alguns autores sugeriram que se possa aferir indiretamente a ocorrência de HPTSR pela mensuração das concentrações séricas de fosfato inorgânico, uma vez que estas concentrações apresentaram correlações positivas importantes quando comparadas às concentrações séricas de PTHi, tanto em cães (LAZARETTI et al., 2006) quanto em gatos (BARBER; ELLIOTT, 1998; PUSOONTHORNTHUM; PUSOONTHORNTHUM; KRISHNAMRA, 2010) com DRC. Entretanto, o diagnóstico do HPTSR em felinos só pode ser

efetivamente determinado pela identificação de concentrações séricas elevadas de PTHi (BARBER; ELLIOTT, 1998).

1.6 Justificativa e hipótese

Há ainda escassez de estudos relativos ao hiperparatireoidismo secundário renal (HPTSR) na espécie felina, considerado um fator importante na progressão da DRC, pois está relacionada à maior morbidade e mortalidade. A avaliação do PTHi sérico poderá identificar a presença do HPTSR e, assim, trazer subsídios para o melhor entendimento da fisiopatologia e, conseqüentemente, suscitar futuras medidas terapêuticas cabíveis com o intuito de minimizar os efeitos deletérios do PTH.

O estímulo para a síntese e secreção de PTH é multifatorial e esse pode variar de acordo com o estágio de evolução da doença, ou ainda, devido às condições individuais do paciente. Assim, o estudo das variações nas concentrações séricas de fosfato inorgânico e de cálcio iônico, como também no equilíbrio ácido-base nos gatos com DRC podem trazer informações adicionais para o melhor entendimento dos processos envolvidos para o desenvolvimento do HPTSR.

Ainda, a possibilidade de se aferir indiretamente a ocorrência de HPTSR em felinos pela mensuração das concentrações séricas de fosfato inorgânico e/ou do valor da multiplicação entre as concentrações séricas de cálcio total e fosfato inorgânico, uma vez que os ensaios imunorradiométricos são pouco disponíveis e de alto custo, parece ser um recurso interessante a ser empregado na avaliação da rotina clínica, pois alguns estudos descrevem a existência de correlação positiva entre as concentrações séricas de PTH e de fósforo.

2 OBJETIVOS

O presente estudo teve como objetivos:

- verificar a ocorrência de hiperparatiroidismo secundário à doença renal crônica pela mensuração das concentrações séricas de paratormônio intacto em gatos com DRC nos estágios II, III e IV de evolução da afecção, classificados segundo a proposta da *International Renal Interest Society*;
- verificar a existência de correlação entre as concentrações séricas de PTHi e fosfato inorgânico, e entre as concentrações séricas de PTHi e a fração iônica do cálcio, em gatos com DRC;
- verificar a influência do equilíbrio ácido-base na homeostase do cálcio e do fósforo em gatos com DRC.

3 MATERIAIS E MÉTODOS¹

3.1 Animais

3.1.1 Grupo controle: gatos clinicamente sadios

Este grupo foi constituído de 21 gatos adultos (idades entre 8 e 136 meses de idade), machos ou fêmeas, de diferentes definições raciais, bem como de gatos sem definição racial, provenientes do Centro de Estudos em Cães e Gatos do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo ou de criadores particulares (domiciliados), cujos dados de anamnese, exames físico e complementar (hemograma e determinações séricas de uréia, creatinina, sódio, potássio e albumina - realizados pelo Laboratório Clínico do Departamento de Clínica Médica/Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, segundo as técnicas rotineiramente empregadas, excluíram a existência de doença renal, de alterações neoplásicas ou de qualquer distúrbio no metabolismo ósseo primário ou secundário. Ainda, considerou-se, na composição do referido grupo, a ausência de alterações compatíveis com DRC, como disorexia/anorexia, êmese, perda de peso, poliúria ou polidipsia.

As informações referentes à resenha, e às concentrações séricas de uréia, creatinina, sódio, potássio e albumina, bem como hemograma, dos animais do grupo controle (cl clinicamente sadios) e encontram-se apresentadas nos apêndices B, D, E, F, G e H.

¹ O delineamento experimental do presente estudo foi aprovado pelas Comissões de Bioética da FMVZ-USP e Ética HOVET/FMVZ-USP.

3.1.2 Grupo de estudo: gatos com doença renal crônica

Este grupo foi composto de 40 gatos, provenientes do atendimento dos Serviços de Clínica Médica e de Pronto Atendimento Médico de Pequenos Animais do Departamento de Clínica Médica / Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, com diagnóstico de doença renal crônica, selecionados segundo a presença de azotemia de origem renal persistente por um período superior a 30 dias. Ainda, considerou-se, na composição do referido grupo, a manifestação clínica de alterações compatíveis com DRC, como disorexia/anorexia, êmese, perda de peso, poliúria ou polidipsia. As informações referentes à resenha, e ao exame de urina, hemograma, às concentrações séricas de uréia, creatinina e ao exame ultrassonográfico, dos animais do grupo de estudo (DRC), encontram-se apresentados nos apêndices C, I, J, K e L.

Os gatos com DRC (grupo de estudo) foram classificados (divididos) em 3 subgrupos, segundo a classificação proposta pela *International Renal Interest Society* (apêndice A) (ELLIOTT; WATSON, 2009). Assim, o subgrupo referente ao ESTÁGIO II da DRC (n= 12) foram aqueles gatos que apresentaram discreta azotemia renal (cujos valores de creatinina sérica obtidos encontravam-se entre 2,0 a 2,8 mg/dL), o subgrupo relativo ao ESTÁGIO III da DRC (n= 22) os animais com azotemia renal moderada (cujos valores de creatinina sérica obtidos estavam compreendidos entre 2,9 e 4,7 mg/dL) e o subgrupo de gatos no ESTÁGIO IV da DRC (n= 6) os animais com azotemia renal intensa (cujos valores de creatinina sérica obtidos estavam compreendidos entre 6,1 a 13,0 mg/dL).

Não foram considerados, para a composição do grupo de estudo, gatos com DRC que apresentaram concomitantemente processos neoplásicos, ou ainda distúrbios no metabolismo ósseo primário ou secundário, bem como aqueles que estavam sendo submetidos à terapia com vitamina D ou medicamentos a base de cálcio.

3.2 Metodologia

3.2.1 Colheita do sangue e soro para as determinações

De todos os animais colheu-se, no período da manhã, uma amostra de 5 mL de sangue pela punção da veia jugular, após jejum alimentar mínimo de 10 horas. Esta amostra foi dividida em dois tubos de ensaio isentos de íons² em condições de anaerobiose, preenchendo-se 2/3 de seu volume e centrifugando-se imediatamente por 10 minutos a rotação de 1900g, um dos tubos em centrífuga comum e o outro em centrífuga refrigerada à 4°C³.

O soro obtido pela centrifugação à temperatura ambiente foi dividido em duas alíquotas; mensurando-se imediatamente o cálcio iônico em uma delas; e a outra alíquota foi refrigerada para a realização das determinações de cálcio total e fosfato inorgânico, em no máximo 48 horas.

O soro obtido pela centrifugação em 4°C foi congelado (-20°C) para a mensuração do paratormônio intacto sérico.

Ainda, de todos os animais, foi obtida uma amostra de 0,5 mL de sangue venoso (veia jugular) em seringa plástica contendo heparina liofilizada com lítio⁴ para determinação do pH sanguíneo e da concentração plasmática de bicarbonato.

3.2.2 Determinação do paratormônio intacto sérico

Realizada por ensaio imunorradiométrico⁵ pela CRIESp⁶ (Central de Radioimunoensaio de São Paulo S/C LTDA), que reconhecem ou detectam os dois epítomos distintos da molécula do PTHi, por dois anticorpos, denominado de teste imunorradiométrico de dois pontos, método também utilizado por Barber e Elliott (1993), Bolliger et al. (2008) e Pusoonthornthum, Pusoonthornthum e Krishnamra (2010).

² Tubo Vacutainer SST, Becton, Dickinson and Co., Plymouth.

³ Jouan MR221, St-Herblain, Fr. ou Sorvall RT7, USA.

⁴ COMBI-sampler, Vented syringe kits, AVL Medical. Instruments, Graz, AU.

⁵ DSL (Diagnostics Systems Laboratories, Inc.), Texas, USA.

⁶ Avenida dos Bandeirantes, 2040. São Paulo - SP.

3.2.3 Determinação do fosfato inorgânico sérico

Realizada pelo método enzimático colorimétrico com molibdato de sódio (BERTI et al., 1987), utilizando-se ensaio comercial⁷ em analisador automático⁸.

3.2.4 Determinação da fração ionizada do cálcio sérico

Realizada imediatamente após a obtenção do soro, este originado de amostra de sangue sem contato prévio com O₂ ou ar ambiente, utilizando-se o método do eletrodo íon seletivo em analisador automático de eletrólitos⁹ (CHEW; MEUTEN, 1982).

3.2.5 Determinação de cálcio sérico total

Realizada pelo método colorimétrico, com base na complexação com ortocresolftaleína (SARKAR; CHAUHAN, 1967), utilizando-se ensaio comercial¹⁰ em analisador automático⁸.

3.2.6 Determinação do valor da multiplicação entre as concentrações séricas de cálcio total e de fosfato inorgânico

O valor foi obtido a partir da concentração sérica do cálcio sérico total (mg/dL) que foi multiplicado pelo valor da concentração sérica de fosfato inorgânico sérico (mg/dL) de cada um dos animais de todos os grupos (controle e doença renal crônica), obtendo-se, assim, os valores da multiplicação entre estas variáveis.

⁷ Bayer, número 6683.

⁸ RA-100 Clinical Analyser, Technicon - Bayer, New York, USA.

⁹ AVL OMNI 4 Analyzer - Roche Diagnostics Corp., Graz, AU.

¹⁰ Roche Diagnostics Corp., número 1553593.

3.2.7 Determinação do pH sanguíneo e da concentração plasmática de bicarbonato

Mensurou-se o pH sanguíneo venoso, com cálculo automático do bicarbonato em aparelho de hemogasometria⁹.

3.2.8 Apresentação e análise estatística dos resultados

Foram apresentados os valores individuais das concentrações séricas de paratormônio intacto, fosfato inorgânico, cálcio iônico, cálcio total, do valor da multiplicação entre as concentrações de cálcio total e de fosfato inorgânico, do bicarbonato plasmático e do pH sanguíneo, obtidos em todos os gatos (grupo controle – clinicamente saudáveis, e grupo de estudo - DRC).

Para a análise estatística foi utilizado o programa BioEstat, versão 5.0¹¹, empregando-se o teste de Kolmogorov-Smirnov (SAMPAIO, 1998) com o intuito de verificar se os dados obtidos apresentavam distribuição gaussiana; seguindo da verificação da existência de diferença entre o grupo controle e o grupo de estudo (DRC), e entre o grupo controle e os subgrupos de estudo (ESTÁGIO II, ESTÁGIO III e ESTÁGIO IV da DRC), no que tange os valores das concentrações séricas de paratormônio intacto, fosfato inorgânico, cálcio iônico, cálcio total, do valor da multiplicação entre as concentrações séricas de cálcio total e de fosfato inorgânico, bem como no que tange os valores das concentrações plasmáticas de bicarbonato e pH sanguíneo.

Nas comparações entre o grupo controle (clinicamente saudáveis) e o grupo de estudo (DRC), quando os parâmetros avaliados apresentaram heterocedasticidade, utilizou o teste de Mann-Whitney; ou quando os parâmetros estudados apresentaram homocedasticidade, utilizou-se o teste *t* de *student*. Nas comparações entre o grupo controle (clinicamente saudáveis) e os subgrupos de estudo (DRC ESTÁGIO II, DRC ESTÁGIO III e DRC ESTÁGIO IV), utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis, complementado por Dunn, quando os parâmetros avaliados que apresentaram heterocedasticidade, ou utilizou-se o teste

⁹ AVL OMNI 4 Analyzer - Roche Diagnostics Corp., Graz, AU.

¹¹ AnalystSoft Inc. – USA.

ANOVA, complementado por Bonferroni, quando o parâmetro avaliado apresentou homocedasticidade.

Em todos os casos considerou-se diferença estatística significativa quando $p < 0,05$.

Na estatística descritiva, foram calculados e apresentados a média, a mediana, o desvio padrão, o erro padrão, os valores compreendidos entre os percentis de 25% e 75% e os valores máximo e mínimo das concentrações séricas de paratormônio intacto, fosfato inorgânico, cálcio iônico, cálcio total, do valor da multiplicação entre as concentrações séricas de cálcio total e fosfato inorgânico, bem como quanto aos valores das concentrações plasmáticas de bicarbonato e pH sanguíneo, em todos os grupos (controle e DRC) e subgrupos (DRC nos ESTÁGIOS II, III e IV).

Para se estabelecer os valores de corte para comparação, determinados a partir das mensurações obtidas nos gatos do grupo controle (cl clinicamente sadios), quando o parâmetro estudado apresentou distribuição gaussiana, utilizou-se o intervalo de confiança de 5% a 95%, e quando a variável não apresentou distribuição gaussiana, utilizou-se o intervalo interquartilico de 25% e 75%. Deste modo, os valores das concentrações séricas de paratormônio intacto, fosfato inorgânico, cálcio iônico, cálcio total, do valor da multiplicação entre as concentrações séricas de cálcio total e fosfato inorgânico, bem como das concentrações plasmáticas de bicarbonato e pH sanguíneo, obtidos nos animais do grupo de estudo (DRC) e nos subgrupos de estudo (DRC ESTÁGIOS II, III e IV) foram distribuídos percentualmente (frequências) conforme tenham sido considerados aumentados, normais ou diminuídos.

A análise de regressão linear, e a determinação do coeficiente de correlação (Pearson, para as variáveis que apresentaram distribuição gaussiana, ou Spearman, para as variáveis que não apresentaram distribuição gaussiana), entre os gatos do grupo controle e grupo de estudo (DRC), e entre os gatos do grupo controle e os subgrupos de estudo (DRC nos ESTÁGIOS II, III e IV), no que se refere às concentrações séricas de paratormônio intacto e fosfato inorgânico, de paratormônio intacto e cálcio iônico, de paratormônio intacto e o valor da multiplicação entre as concentrações séricas de cálcio total e fosfato inorgânico, e das concentrações séricas de paratormônio intacto e plasmáticas de bicarbonato, foram calculada utilizando-se do programas BioEstat¹¹ e Microsoft Excel¹².

¹¹ AnalystSoft Inc. – USA.

¹² Microsoft Office Excel 2007.

4 RESULTADOS

Os valores individuais das concentrações séricas de paratormônio intacto, fosfato inorgânico, cálcio iônico, cálcio total, do valor da multiplicação entre o cálcio total e fosfato inorgânico séricos, bem como do pH sanguíneo e das concentrações plasmáticas de bicarbonato obtidos nos animais dos grupos controle (cl clinicamente sadios) e nos subgrupos de estudo (gatos com doença renal crônica com azotemia discreta - DRC ESTÁGIO II; doença renal crônica com azotemia moderada - DRC ESTÁGIO III; doença renal crônica com azotemia intensa - DRC ESTÁGIO IV estão apresentados nas tabelas 1, 2, 3 e 4.

Os valores das médias aritméticas, medianas, desvios-padrão, erros-padrão, percentis de 25% e 75%, mínimos e máximos quanto aos resultados das concentrações séricas de paratormônio intacto, fosfato inorgânico, cálcio iônico, cálcio total, do valor da multiplicação entre o cálcio total e fosfato inorgânico séricos, assim como do pH sanguíneo e das concentrações plasmáticas de bicarbonato obtidos nos animais dos grupos controle e de estudo (DRC) e nos respectivos subgrupos de estudo (DRC ESTÁGIO II, DRC ESTÁGIO III e DRC ESTÁGIO IV) estão apresentados nas tabelas 5 e 6.

Nas tabelas 5 e 6 representou-se a existência, ou ausência, de diferença estatística entre o grupo controle (cl clinicamente sadios) e o grupo de estudo (DRC), aplicando-se o teste de Mann-Whitney para os parâmetros que apresentaram heterocedasticidade, que foram as concentrações séricas de paratormônio intacto, de fosfato inorgânico, de cálcio iônico, de cálcio total, do valor da multiplicação entre o cálcio total e fosfato inorgânico séricos, assim como as concentrações plasmáticas de bicarbonato. Para o pH sanguíneo aplicou-se o teste *t* de *student*, uma vez que este parâmetro apresentou homocedasticidade.

Ainda, nas tabelas 5 e 6, representou-se a existência, ou ausência, de diferença estatística entre o grupo controle (cl clinicamente sadios) e os subgrupos de estudo (DRC nos ESTÁGIOS II, III e IV), aplicando-se o teste de Kruskal-Wallis, complementado por Dunn, para os parâmetros que apresentaram heterocedasticidade, que foram as concentrações séricas de paratormônio intacto, de fosfato inorgânico, de cálcio iônico, de cálcio total, do valor da multiplicação entre o cálcio total e fosfato inorgânico séricos,

assim como as concentrações plasmáticas de bicarbonato. Para o pH sanguíneo aplicou-se o teste ANOVA, uma vez que este parâmetro apresentou homocedasticidade.

Nos gráficos 1, 3, 5, 7, 9, 11 e 13 (*box-plot*) estão configurados os resultados das medianas, dos percentis de 25% e 75% e dos valores mínimos e máximos quanto aos resultados de paratormônio intacto, fosfato inorgânico, cálcio iônico, cálcio total, do valor da multiplicação entre o cálcio total e fosfato inorgânico séricos, bem como do pH sanguíneo e das concentrações plasmáticas de bicarbonato obtidos nos animais dos grupos controle e de estudo (DRC) e nos subgrupos de estudo (DRC ESTÁGIO II, DRC ESTÁGIO III e DRC ESTÁGIO IV).

Na tabela 7 estão descritas as frequências (percentuais) de casos que foram considerados como apresentando valores aumentados, normais ou diminuídos, nos animais do grupo de estudo (DRC) e nos subgrupos de estudo (DRC ESTÁGIO II, DRC ESTÁGIO III e DRC ESTÁGIO IV), quanto aos resultados das concentrações séricas de paratormônio intacto, fosfato inorgânico, cálcio iônico, cálcio total, do valor da multiplicação entre o cálcio total e fosfato inorgânico séricos, do pH sanguíneo e das concentrações plasmáticas de bicarbonato em comparação com os valores obtidos a partir dos animais do grupo controle (cl clinicamente sadios). Como nos animais do grupo controle (cl clinicamente sadios) todas as variáveis estudadas apresentaram distribuição gaussiana, os valores de corte para comparação foram obtidos a partir do intervalo de confiança de 5% a 95%.

Nos gráficos 2, 4, 6, 8, 10, 12 e 14 (barras) estão representadas as frequências (percentuais) de casos que foram considerados como apresentando valores aumentados, normais ou diminuídos, nos animais do grupo de estudo (DRC) e subgrupos de estudo (DRC ESTÁGIO II, DRC ESTÁGIO III e DRC ESTÁGIO IV), quanto aos resultados das concentrações séricas de paratormônio intacto, fosfato inorgânico, cálcio iônico, cálcio total, do valor da multiplicação entre o cálcio total e fosfato inorgânico séricos, bem como do pH sanguíneo e das concentrações plasmáticas de bicarbonato, em comparação com os valores obtidos a partir dos animais do grupo controle (cl clinicamente sadios).

As concentrações séricas de paratormônio intacto foram diferentes na comparação entre os grupos controle (cl clinicamente normais) e estudo (DRC), e entre o grupo controle (cl clinicamente normais) e o subgrupo de estudo DRC no ESTÁGIO IV (tabela 5 e gráfico 1). Quanto ao aumento das concentrações séricas de paratormônio intacto (hiperparatiroidismo secundário renal - HPTSR), foram observadas frequências de 57,5% nos gatos do grupo de estudo (DRC), e de 58,3%, 50% e 83,3% nos respectivos

subgrupos da DRC (DRC no ESTÁGIO II, DRC no ESTÁGIO III e DRC no ESTÁGIO IV) (tabela 7 e gráfico 2).

As concentrações séricas de fosfato inorgânico foram diferentes na comparação entre os grupos controle (cl clinicamente normais) e estudo (DRC), e entre o grupo controle (cl clinicamente normais) e o subgrupo de estudo, referente a DRC no ESTÁGIO IV (tabela 5 e gráfico 3). Situação similar foi observada nas comparações no que tange ao valor da multiplicação entre as concentrações séricas de cálcio sérico total e de fosfato sérico inorgânico (tabela 5 e gráfico 9).

Observou-se hiperfosfatemia em 35% dos gatos do grupo de estudo (DRC) e em 16,7%, 27,3% e 100% dos gatos nos subgrupos de estudo (DRC no ESTÁGIO II, DRC no ESTÁGIO III e DRC no ESTÁGIO IV, respectivamente) (tabela 7 e gráfico 4). Observou-se aumento do valor da multiplicação entre as concentrações de cálcio total e fosfato inorgânico séricos em 35% dos gatos do grupo de estudo (DRC), e em 16,7%, 27,3% e 100% dos gatos nos respectivos subgrupos (DRC no ESTÁGIO II, DRC no ESTÁGIO III e DRC no ESTÁGIO IV) (tabela 7 e gráfico 10).

Quanto ao cálcio iônico sérico, não foi observada diferença entre o grupo controle (cl clinicamente normais) e o grupo de estudo (DRC), e entre o grupo controle e os subgrupos de estudo (DRC ESTÁGIOS II, III e IV) (tabela 6 e gráfico 5). Entretanto, observou-se hipocalcemia relacionada a fração iônica em 66,7% dos casos do subgrupo de estudo DRC no ESTÁGIO IV, no qual não se observou nenhum animal com hipercalcemia iônica (tabela 7 e gráfico 6). Por outro lado, quando da avaliação das concentrações do cálcio iônico sérico nos demais subgrupos de estudo (DRC no ESTÁGIO II e DRC no ESTÁGIO III), e no grupo de estudo (DRC), observou-se maior número de casos com valores considerados aumentados (hipercalcemia iônica) (tabela 7 e gráfico 6). Assim, no que tange ao cálcio iônico sérico, considerando-se a progressão da DRC nos estágios II, III e IV, notou-se tendência a observação de concentrações séricas progressivamente menores ao se comparar os três subgrupos de estudo (tabela 5 e gráfico 6), ou seja, nos animais dos subgrupos DRC no ESTÁGIO II, DRC no ESTÁGIO III e DRC no ESTÁGIO IV observaram-se frequências de hipercalcemia iônica de 50%, 18,2% e 0%, respectivamente.

Quanto a avaliação das concentrações de paratormônio intacto, fosfato inorgânico, e do valor da multiplicação entre as concentrações de cálcio total e fosfato inorgânico séricos nos gatos com DRC (grupo de estudo), notou-se tendência à observação de concentrações séricas progressivamente maiores ao se comparar os três subgrupos de

estudo (DRC no ESTÁGIO II, DRC no ESTÁGIO III e DRC no ESTÁGIO IV) (tabelas 5 e 7 e gráficos 1, 2, 3, 4, 9 e 10).

As concentrações séricas de cálcio total não diferiram em nenhuma das comparações (tabela 5 e gráfico 7), observando-se médias aritméticas com resultados próximos ao se comparar os três subgrupos de estudo (tabela 5 e gráfico 7), predominando frequências de casos com concentrações séricas de cálcio total consideradas normais (tabela 7 e gráfico 8).

No subgrupo de estudo da DRC no ESTÁGIO IV (n=6) observou-se que 100% dos animais apresentaram hiperfosfatemia, sendo que nenhum animal deste subgrupo apresentou hipercalcemia relacionada à fração iônica, enquanto 66,7% apresentaram diminuição do cálcio iônico (hipocalcemia iônica) (tabela 7 e gráficos 4 e 6). Ainda, no subgrupo de estudo DRC no ESTÁGIO IV observou-se HPTSR numa frequência de 83,3% (tabela 7 e gráfico 2).

Não foram observadas diferenças nas comparações múltiplas no que tange ao pH sanguíneo (tabela 6 e gráfico 11), notando-se (tabela 7 e gráfico 12) predomínio de casos considerados com pH sanguíneo inalterado nos animais do grupo de estudo (DRC) e nos subgrupos de estudo (DRC nos ESTÁGIOS II, III e IV).

Quanto ao bicarbonato plasmático observou-se a existência de diferença na comparação do grupo controle (cl clinicamente sadios) com o grupo de estudo (DRC), e na comparação do grupo controle com o subgrupo de estudo DRC ESTÁGIO III (tabela 6 e gráfico 13), observando-se tendência dos gatos com DRC apresentarem concentrações plasmáticas de bicarbonato consideradas diminuídas em 42,5% dos casos do grupo de estudo (DRC), e em 50%, 40,9% e 33,3% dos casos nos subgrupos DRC no ESTÁGIO II, DRC no ESTÁGIO III e DRC no ESTÁGIO IV, respectivamente (tabela 7 e gráfico 14).

Como a distribuição dos valores do paratormônio intacto sérico nos animais do grupo de estudo (DRC) não foi gaussiana, na análise de regressão linear destes resultados com as concentrações séricas de fosfato inorgânico, cálcio iônico e os valores da multiplicação entre o cálcio total e o fosfato inorgânico, bem como com as concentrações plasmáticas de bicarbonato, obtidos nos animais do grupo de estudo (DRC), o coeficiente de correlação considerado foi o de Sperman. Por outro lado, como nos demais grupos avaliados (grupo controle, e subgrupos de estudo [DRC ESTÁGIOS II, III e IV]) a distribuição dos valores séricos de paratormônio intacto, fosfato inorgânico, cálcio iônico e da multiplicação entre o cálcio total e o fosfato inorgânico, bem como do bicarbonato plasmático, apresentaram distribuição gaussiana, na análise da regressão

linear entre os valores das concentrações séricas de paratormônio intacto e fosfato inorgânico, de paratormônio intacto e cálcio iônico, de paratormônio intacto e do valor da multiplicação entre cálcio total e fosfato inorgânico séricos, e das concentrações séricas de paratormônio intacto e plasmáticas bicarbonato nestes animais, considerou-se o coeficiente de correlação de Pearson.

As análises de regressão linear, e os coeficientes de correlação, obtidos no presente estudo, estão representados do gráfico 15 ao gráfico 34.

Os coeficientes de correlação negativos de maiores significâncias foram observados entre as concentrações séricas de paratormônio intacto e cálcio iônico (Pearson; $r = -0,6$; $p = 0,003$) no subgrupo DRC no ESTÁGIO III (gráfico 23), e entre as concentrações séricas de paratormônio intacto e cálcio iônico (Spearman; $r = -0,48$; $p = 0,0019$) no grupo de estudo (DRC) (gráfico 21).

Os coeficientes de correlação positivos de maiores significâncias foram observados entre as concentrações séricas de paratormônio intacto e fosfato inorgânico (Spearman; $r = 0,45$; $p = 0,0032$; gráfico 16) nos gatos do grupo de estudo (DRC), e entre as concentrações séricas de paratormônio intacto e o valor da multiplicação entre as concentrações séricas de cálcio total e fosfato inorgânico neste mesmo grupo (Spearman; $r = 0,34$; $p = 0,034$; gráfico 26).

As demais análises de regressão linear realizadas no presente estudo não foram significantes quanto aos coeficientes de correlação (gráficos 15, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33 e 34).

tabela 1 - Valores individuais das concentrações séricas de paratormônio intacto, fosfato inorgânico, cálcio iônico, cálcio total, do valor da multiplicação entre as concentrações de cálcio total e o fosfato inorgânico, do pH sanguíneo e das concentrações plasmáticas de bicarbonato, numerados nos gatos do grupo controle - São Paulo – 2006 - 2009

número	Paratormônio intacto (pg/dL)	Fosfato inorgânico (mg/dL)	Cálcio iônico (mg/dL)	Cálcio total (mg/dL)	Valor da multiplicação entre cálcio total e fosfato inorgânico (mg/dL)	pH	Bicarbonato (mmol/L)
1	58,92	4,1	5,1	8,5	34,85	7,324	20
2	47,8	5,5	5,3	9,7	53,35	7,305	19
3	43,67	2,5	5,1	8,7	21,75	7,364	19
4	16,53	5,3	5,1	10,1	53,53	7,328	21
5	17,74	4,9	5,4	9,5	46,55	7,25	18,9
6	29,25	6	5,3	9,5	57	7,391	20,7
7	42,52	5,4	5,1	8,5	45,9	7,319	22
8	18,26	4,4	5,3	9,5	41,8	7,224	17,8
9	3,15	3,3	5,1	9,4	31,02	7,287	19,6
10	17,93	4,4	5,3	10,1	44,44	7,334	19,4
11	27,35	4,1	5,1	8,5	34,85	7,334	19,8
12	57,08	3,8	5,2	8,7	33,06	7,372	22,5
13	39,21	4,9	5,2	10,2	49,98	7,253	22,1
14	17,93	4,2	5,6	10,8	45,36	7,29	19,8
15	23,44	5,3	5,1	9,5	50,35	7,271	16,9
16	5	4,5	5,2	9,6	43,2	7,376	22,7
17	14,21	3,7	5,2	9,2	34,04	7,285	21,5
18	12,92	4,4	5,2	10	44	7,207	19,7
19	12,07	3,9	5,1	8,2	31,98	7,294	20,3
20	43,1	4,4	5,2	9,6	42,24	7,195	23,6
21	26,35	3,1	5,3	9,4	29,14	7,356	18,9

tabela 2 - Valores individuais das concentrações séricas de paratormônio intacto, fosfato inorgânico, cálcio iônico, cálcio total, do valor da multiplicação entre as concentrações de cálcio total e o fosfato inorgânico, do pH sanguíneo e das concentrações plasmáticas de bicarbonato, numerados nos gatos do subgrupo de estudo doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II) - São Paulo – 2006 - 2009

número	Paratormônio intacto (pg/dL)	Fosfato inorgânico (mg/dL)	Cálcio iônico (mg/dL)	Cálcio total (mg/dL)	Valor da multiplicação entre cálcio total e fosfato inorgânico (mg/dL)	pH	Bicarbonato (mmol/L)
22	91,15	5	7,3	13,7	68,5	7,321	22,3
23	39,27	4,4	5	9,6	42,24	7,235	16,4
24	153,6	7,5	5,2	10,7	80,25	7,212	16
25	38,77	3,9	4,8	10,7	41,73	7,309	22,1
26	110,28	5,1	5	9,5	48,45	7,356	21,3
27	199,75	4,7	5,1	9,5	44,65	7,256	14,2
28	667,51	5,3	5,7	10,2	54,06	7,296	22
29	5	4,4	6,2	10,5	46,2	7,368	19
30	79,95	6,3	5,7	9,2	57,96	7,28	15,1
31	162,22	4,4	4,9	7,1	31,24	7,32	17
32	44,47	5,2	5,7	9,2	47,84	7,337	13,3
33	13,48	4,1	7,2	13,8	56,58	7,254	14,7

tabela 3 - Valores individuais das concentrações séricas de paratormônio intacto, fosfato inorgânico, cálcio iônico, cálcio total, do valor da multiplicação entre as concentrações de cálcio total e o fosfato inorgânico, do pH sanguíneo e das concentrações plasmáticas de bicarbonato, numerados nos gatos do subgrupo de estudo doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) - São Paulo – 2006 - 2009

número	Paratormônio intacto (pg/dL)	Fosfato inorgânico (mg/dL)	Cálcio iônico (mg/dL)	Cálcio total (mg/dL)	Valor da multiplicação entre cálcio total e fosfato inorgânico (mg/dL)	pH	Bicarbonato (mmol/L)
34	7,52	4	5,2	9,7	38,8	7,351	20,2
35	82,09	5,1	5,1	8,3	42,33	7,223	19,1
36	34,47	4,7	5,1	10	47	7,27	17,8
37	153,43	5,9	5,5	9	53,1	7,201	15,9
38	77,73	5,1	5,8	10,3	52,53	7,255	16,3
39	58	3,1	5	11,1	34,41	7,33	21,8
40	49,35	3,1	5,2	9,6	29,76	7,396	18,8
41	101,41	4,2	5	8,5	35,7	7,352	16,3
42	453,68	4,2	5,2	9,4	39,48	7,337	19,1
43	5	6,1	6	10,3	62,83	7,362	21,7
44	37,96	3,5	5,1	8,3	29,05	7,325	22,8
45	723,63	6,2	4,7	9,2	57,04	7,326	15,3
46	10,55	3,4	5,5	10,9	37,06	7,344	19,7
47	13,71	8,2	5,3	10,7	87,74	7,4	20,8
48	363,33	4,9	4,9	8,5	41,65	7,442	19
49	414,13	8,1	4,8	7,4	59,94	7,216	13
50	37,56	5,2	5,8	9,5	49,4	7,243	13,1
51	296,16	12	5,2	10	120	7,304	16,9
52	411,99	7,9	4,9	11	86,9	7,288	14,2
53	23,18	10	5,6	9,4	94	7,272	18,7
54	10,89	2,5	5,5	8,1	20,25	7,089	6,7
55	316,87	5,3	5,3	9,8	51,94	7,324	15,7

tabela 4 - Valores individuais das concentrações séricas de paratormônio intacto, fosfato inorgânico, cálcio iônico, cálcio total, do valor da multiplicação entre as concentrações de cálcio total e o fosfato inorgânico, do pH sanguíneo e das concentrações plasmáticas de bicarbonato, numerados nos gatos do subgrupo de estudo doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo – 2006 - 2009

número	Paratormônio intacto (pg/dL)	Fosfato inorgânico (mg/dL)	Cálcio iônico (mg/dL)	Cálcio total (mg/dL)	Valor da multiplicação entre cálcio total e fosfato inorgânico (mg/dL)	pH	Bicarbonato (mmol/L)
56	568,31	9,7	5,3	10	97	7,342	22,3
57	262,97	15,5	5	10	155	7,203	12,9
58	34,28	10	4,6	9,8	98	7,338	18
59	1126,56	7,8	4,8	10,4	81,12	7,348	20,4
60	764,8	17,3	4	7,9	136,67	7,255	16,5
61	233,25	15,6	4	9,6	149,76	7,306	21,8

tabela 5 - Valores da estatística descritiva e comparativa no que se refere às concentrações séricas de paratormônio intacto, fosfato inorgânico, cálcio iônico, cálcio total, ao valor da multiplicação entre as concentrações de cálcio total e o fosfato inorgânico, nos gatos dos grupos controle e de estudo (DRC), e nos subgrupos de estudo (DRC ESTÁGIOS II, III e IV) - São Paulo – 2006 - 2009

VARIÁVEIS (valor de corte ⁽¹⁾)		-----GRUPOS-----		-----SUBGRUPOS-----		
		Controle (21 gatos)	Doença renal crônica (40 gatos)	ESTÁGIO II (12 gatos)	ESTÁGIO III (22 gatos)	ESTÁGIO IV (6 gatos)
Paratormônio intacto * (5,4 – 60,2 pg/dL)	Média aritmética	27,4	207,0	133,8	167,4	498,4
	Mediana ⁽²⁾	23,44	86,62 ^a	85,55	67,87	415,64 ^A
	Desvio-padrão	16,4	258,4	179,1	199,0	402,9
	Erro-padrão	3,58	40,86	51,69	42,43	164,48
	25% - 75%	16,5–42,5	36,8–301,3	39,1–155,8	26,0–311,7	240,7–715,7
	Mínimo-máximo	3,15-58,9	5,0-1126,6	5,0-667,5	5,0-723,6	34,3-1126,6
Fosfato inorgânico * (2,7 - 6,1 mg/dL)	Média aritmética	4,4	6,5	5,0	5,6	12,7
	Mediana ⁽²⁾	4,4	5,15 ^a	4,85	5,1	12,75 ^B
	Desvio-padrão	0,86	3,51	1,01	2,38	3,94
	Erro-padrão	0,19	0,56	0,29	0,51	1,61
	25% - 75%	3,9 – 4,9	4,4 – 7,8	4,4 – 5,2	4,1 – 6,2	9,8 -15,6
	Mínimo-máximo	2,5-6,0	2,5-17,3	3,9-7,5	2,5-12,0	7,8-17,3
Cálcio iônico * (4,9 – 5,5 mg/dL)	Média aritmética	5,2	5,3	5,7	5,3	4,6
	Mediana ⁽²⁾	5,2	5,2	5,45	5,2	4,7
	Desvio-padrão	0,13	0,65	0,86	0,34	0,53
	Erro-padrão	0,03	0,02	0,25	0,07	0,22
	25% - 75%	5,1 – 5,3	5,0 – 5,5	5,0 – 5,8	5,0 – 5,5	4,2 – 5,0
	Mínimo-máximo	5,1-5,6	4,0-7,3	4,8-7,3	4,7-6,0	4,0-5,3
Cálcio total * (8,1 - 10,7 mg/dL)	Média aritmética	9,4	9,8	10,3	9,5	9,6
	Mediana ⁽²⁾	9,5	9,65	9,9	9,55	9,9
	Desvio-padrão	0,67	1,33	1,87	1,02	0,88
	Erro-padrão	0,15	0,21	0,54	0,22	0,36
	25% - 75%	8,7-9,7	9,2 – 10,3	9,4 – 10,7	8,6 – 10,2	9,7 – 10,0
	Mínimo-máximo	8,2-10,8	7,1-13,8	7,1-13,8	7,4-11,1	7,9-10,4
Valor multiplicação entre cálcio total e fosfato inorgânico * (22,9 - 59,9 mg/dL)	Média aritmética	41,4	62,7	51,6	53,2	119,6
	Mediana ⁽²⁾	43,2	52,24 ^a	48,15	48,2	117,34 ^B
	Desvio-padrão	9,25	32,86	13,07	24,35	31,34
	Erro-padrão	2,02	5,20	3,77	5,19	12,80
	25% - 75%	34,0–46,6	41,7–80,5	44,1–56,9	37,5–59,21	97,25–146,49
	Mínimo-máximo	21,75-57,0	20,3-155,0	31,2-80,3	20,3-120,0	81,1-155,0

(1) Todas as variáveis apresentaram distribuição gaussiana nos animais do grupo controle: valores de corte para comparação obtidos a partir do intervalo de confiança de 5% e 95%.

(2) Nas linhas, os valores das medianas seguidas de letras minúsculas representam diferença entre o grupo controle e o grupo de estudo (teste Mann-Whitney para parâmetros com heterocedasticidade, ou teste *t* de *student* para variáveis com homocedasticidade**). Os valores das medianas seguidos por letra maiúscula representam diferença entre o grupo controle e os subgrupos de estudo (teste Kruskal-Wallis, complementado por Dunn, para parâmetros com heterocedasticidade*, ou teste ANOVA para variáveis com homocedasticidade**).

Diferenças consideradas se $p < 0,05$.

tabela 6 – Valores da estatística descritiva e comparativa no que se refere ao pH sanguíneo e às concentrações plasmáticas de bicarbonato, nos gatos dos grupos controle e de estudo (DRC), e nos subgrupos de estudo (DRC ESTÁGIOS II, III e IV) - São Paulo – 2006 - 2009

VARIÁVEIS (valores de corte ⁽¹⁾)		-----GRUPOS-----		-----SUBGRUPOS-----		
		Controle (21 gatos)	Doença renal crônica (40 gatos)	ESTÁGIO II (12 gatos)	ESTÁGIO III (22 gatos)	ESTÁGIO IV (6 gatos)
pH sanguíneo ** (7,18 a 7,42)	Média aritmética	7,3	7,299	7,295	7,302	7,299
	Mediana ⁽²⁾	7,305	7,315	7,303	7,325	7,322
	Desvio-padrão	0,06	0,067	0,049	0,078	0,058
	Erro-padrão	0,01	0,011	0,014	0,017	0,024
	25% - 75%	7,27-7,33	7,26-7,34	7,26-7,33	7,26-7,35	7,27-7,34
	Mínimo-máximo	7,19-7,39	7,01-7,44	7,21-7,37	7,01-7,44	7,20-7,35
Bicarbonato plasmático * (16,8 - 23,6 mmol/L)	Média aritmética	20,2	17,7	17,8	17,4	18,7
	Mediana ⁽²⁾	19,8	17,9 ^a	16,7	18,25 ^B	19,2
	Desvio-padrão	1,69	3,50	3,39	3,64	3,59
	Erro-padrão	0,09	0,55	0,98	0,78	1,47
	25% - 75%	19,0-21,5	15,6-20,5	15,0-21,5	15,8-19,6	16,9-21,5
	Mínimo-máximo	16,9-23,6	6,7-22,8	13,3-22,3	6,7-22,8	12,9-22,3

(1) Todas as variáveis apresentaram distribuição gaussiana nos animais do grupo controle: valores de corte para comparação obtidos a partir do intervalo de confiança de 5% e 95%.

(2) Nas linhas, os valores das medianas seguidas de letras minúsculas representam diferença entre o grupo controle e o grupo de estudo (teste Mann-Whitney para parâmetros com heterocedasticidade, ou teste *t* de *student* para variáveis com homocedasticidade**). Os valores das medianas seguidos por letra maiúscula representam diferença entre o grupo controle e os subgrupos de estudo (teste Kruskal-Wallis, complementado por Dunn, para parâmetros com heterocedasticidade*, ou teste ANOVA para variáveis com homocedasticidade**).

Diferenças consideradas se $p < 0,05$.

tabela 7 - Frequência (%) de casos que apresentaram valores considerados aumentados, normais ou diminuídos em relação às concentrações séricas de paratormônio intacto, fosfato inorgânico, cálcio iônico, cálcio total, ao valor do produto da multiplicação entre as concentrações de cálcio total e o fosfato inorgânico, ao pH sanguíneo e às concentrações plasmáticas de bicarbonato, nos gatos do grupo de estudo (DRC), e nos subgrupos de estudo (DRC ESTÁGIOS II, III e IV) - São Paulo – 2006 - 2010

VARIÁVEL (valores de corte ⁽¹⁾)		-GRUPO-	----- SUBGRUPOS -----		
		Doença renal crônica (40 gatos)	ESTÁGIO II (12 gatos)	ESTÁGIO III (22 gatos)	ESTÁGIO IV (6 gatos)
Paratormônio intacto (5,4 – 60,2 pg/mL)	Aumentado (%)	57,5	58,3	50	83,3
	Normal (%)	42,5	41,7	50	16,7
	Diminuído (%)	0	0	0	0
Fosfato inorgânico (2,7 - 6,1 mg/dL)	Aumentado (%)	35	16,7	27,3	100
	Normal (%)	62,5	83,3	68,2	0
	Diminuído (%)	2,5	0	4,5	0
Cálcio iônico (4,9 – 5,5 mg/dL)	Aumentado (%)	25	50	18,2	0
	Normal (%)	57,5	41,7	72,7	33,3
	Diminuído (%)	17,5	8,3	9,1	66,7
Cálcio total (8,1-10,7 mg/dL)	Aumentado (%)	12,5	16,7	13,6	0
	Normal (%)	80	75	81,9	83,3
	Diminuído (%)	7,5	8,3	4,5	16,7
Produto cálcio total e fosfato inorgânico (22,9-59,9 mg/dL)	Aumentado (%)	35	16,7	27,3	100
	Normal (%)	62,5	83,3	68,2	0
	Diminuído (%)	2,5	0	4,5	0
pH sanguíneo (7,18 a 7,42)	Aumentado (%)	2,5	0	4,5	0
	Normal (%)	90	100	86,4	83,3
	Diminuído (%)	7,5	0	9,1	16,7
Bicarbonato plasmático (16,8 a 23,6 mmol/L)	Aumentado (%)	0	0	0	0
	Normal (%)	57,5	50	59,1	66,7
	Diminuído (%)	42,5	50	40,9	33,3

(1) Todas as variáveis apresentaram distribuição gaussiana nos animais do grupo controle: valores de corte para comparação obtido pela soma e subtração de duas vezes o valor do desvio padrão da média.

gráfico 1 – Representação dos valores da mediana (maior linha horizontal dentro do quadrilátero), percentis de 25% e 75% (delimitação do quadrilátero), máximos e mínimos (extremidades das linhas verticais), dos valores do paratormônio intacto sérico dos gatos do grupo controle, e dos subgrupos de estudo de gatos com doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II), doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) e doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo – 2006 - 2009

gráfico 2 - Frequência (%) de casos que apresentaram valores séricos de paratormônio intacto considerados aumentados, normais ou diminuídos, nos gatos do grupo de estudo doença renal crônica (DRC), e nos subgrupos de estudo de gatos com doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II), doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) e doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo - 2006 - 2009

gráfico 3 – Representação dos valores da mediana (maior linha horizontal dentro do quadrilátero), percentis de 25% e 75% (delimitação do quadrilátero), máximos e mínimos (extremidades das linhas verticais), dos valores do fosfato inorgânico sérico dos gatos do grupo controle, e dos subgrupos de estudo de gatos com doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II), doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) e doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo – 2006 - 2009

gráfico 4 - Frequência (%) de casos que apresentaram valores séricos de fosfato inorgânico considerados aumentados, normais ou diminuídos, no gatos do grupo de estudo doença renal crônica (DRC), e nos subgrupos de estudo de gatos com doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II), doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) e doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo - 2006 - 2009

gráfico 5 - Representação dos valores da mediana (maior linha horizontal dentro do quadrilátero), percentis de 25% e 75% (delimitação do quadrilátero), máximos e mínimos (extremidades das linhas verticais), dos valores do cálcio iônico sérico dos gatos do grupo controle, e dos subgrupos de estudo de gatos com doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II), doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) e doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo – 2006 - 2009

gráfico 6 – Frequência (%) de casos que apresentaram valores séricos de cálcio iônico considerados aumentados, normais ou diminuídos, nos gatos do grupo de estudo doença renal crônica (DRC), e nos subgrupos de estudo de gatos com doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II), doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) e doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo - 2006 - 2009

gráfico 7 – Representação dos valores da mediana (maior linha horizontal dentro do quadrilátero), percentis de 25% e 75% (delimitação do quadrilátero), máximos e mínimos (extremidades das linhas verticais), dos valores do cálcio total sérico dos gatos do grupo controle, e dos subgrupos de estudo de gatos com doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II), doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) e doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo – 2006 - 2009

gráfico 8 - Frequência (%) de casos que apresentaram valores séricos de cálcio total considerados aumentados, normais ou diminuídos, nos gatos do grupo de estudo doença renal crônica (DRC), e nos subgrupos de estudo de gatos com doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II), doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) e doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo - 2006 - 2009

gráfico 9 – Representação dos valores da mediana (maior linha horizontal dentro do quadrilátero), percentis de 25% e 75% (delimitação do quadrilátero), máximos e mínimos (extremidades das linhas verticais), dos valores da multiplicação entre o cálcio total e o fosfato inorgânico séricos dos gatos do grupo controle, e dos subgrupos de estudo de gatos com doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II), doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) e doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo – 2006 - 2009

gráfico 10 - Frequência (%) de casos que apresentaram valores séricos do valor do produto da multiplicação entre o cálcio total e o fosfato inorgânico séricos considerados aumentados, normais ou diminuídos, nos gatos do grupo de estudo doença renal crônica (DRC), e nos subgrupos de estudo de gatos com doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II), doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) e doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo - 2006 - 2009

gráfico 11 – Representação dos valores da mediana (maior linha horizontal dentro do quadrilátero), percentis de 25% e 75% (delimitação do quadrilátero), máximos e mínimos (extremidades das linhas verticais), dos valores do pH sanguíneo dos gatos do grupo controle, e dos subgrupos de estudo de gatos com doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II), doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) e doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo – 2006 - 2009

gráfico 12 - Frequência (%) de casos que apresentaram valores séricos de pH sanguíneo considerados aumentados, normais ou diminuídos, nos gatos do grupo de estudo doença renal crônica (DRC), e nos subgrupos de estudo de gatos com doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II), doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) e doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo - 2006 - 2009

gráfico 13 – Representação dos valores da mediana (maior linha horizontal dentro do quadrilátero), percentis de 25% e 75% (delimitação do quadrilátero), máximos e mínimos (extremidades das linhas verticais), dos valores do bicarbonato plasmático dos gatos do grupo controle, e dos subgrupos de estudo de gatos com doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II), doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) e doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo – 2006 - 2009

gráfico 14 - Frequência (%) de casos que apresentaram valores plasmáticos de bicarbonato considerados aumentados, normais ou diminuídos, nos gatos do grupo de estudo doença renal crônica (DRC), e nos subgrupos de estudo de gatos com doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II), doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) e doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo - 2006 - 2009

gráfico 15 - Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre os valores de paratormônio intacto e fosfato inorgânico séricos nos gatos do grupo controle (clinicamente saudáveis) - São Paulo - 2006 - 2009

gráfico 16 - Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Spearman entre os valores de paratormônio intacto e fosfato inorgânico séricos nos gatos do grupo de estudo doença renal crônica (DRC) - São Paulo - 2006 - 2009

gráfico 17 - Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre os valores de paratormônio intacto e fosfato inorgânico séricos nos gatos do subgrupo de estudo doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II) - São Paulo - 2006 - 2009

gráfico 18 - Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre os valores de paratormônio intacto e fosfato inorgânico séricos nos gatos do subgrupo de estudo doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) - São Paulo - 2006 - 2009

gráfico 19 - Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre os valores de paratormônio intacto e fosfato inorgânico séricos nos gatos do subgrupo de estudo doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo - 2006 - 2009

gráfico 20 - Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre os valores de paratormônio intacto e cálcio iônico séricos nos gatos do grupo controle (cl clinicamente saudáveis) - São Paulo - 2006 - 2009

gráfico 21 - Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Spearman entre os valores de paratormônio intacto e cálcio iônico séricos nos gatos do grupo de estudo doença renal crônica (DRC) - São Paulo - 2006 - 2009

gráfico 22 - Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre os valores de paratormônio intacto e cálcio iônico séricos nos gatos do subgrupo de estudo doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II) - São Paulo - 2006 - 2009

gráfico 23 - Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre os valores de paratormônio intacto e cálcio iônico séricos nos gatos do subgrupo de estudo doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) - São Paulo - 2006 - 2009

gráfico 24 - Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre os valores de paratormônio intacto e cálcio iônico séricos nos gatos do subgrupo de estudo doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo - 2006 - 2009

gráfico 25 - Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre o valor do paratormônio intacto e o valor da multiplicação entre as concentrações séricas de cálcio total e fósforo inorgânico séricos nos gatos do grupo controle (sadios) - São Paulo - 2006 - 2009

gráfico 26 - Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Spearman entre o valor de paratormônio intacto e o valor da multiplicação entre as concentrações séricas de cálcio total e fósforo inorgânico séricos nos gatos do grupo de estudo doença renal crônica (DRC) - São Paulo - 2006 - 2009

gráfico 27 - Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre o valor de paratormônio intacto e o valor da multiplicação entre as concentrações séricas de cálcio total e fósforo inorgânico séricos nos gatos do subgrupo de estudo doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II) - São Paulo - 2006 - 2009

gráfico 28 - Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre o valor do paratormônio intacto e o valor da multiplicação entre as concentrações séricas de cálcio total e fósforo inorgânico séricos nos gatos do subgrupo de estudo doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) - São Paulo - 2006 - 2009

gráfico 29 - Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre o valor de paratormônio intacto e o valor da multiplicação entre as concentrações séricas de cálcio total e fosfato inorgânico séricos nos gatos do subgrupo de estudo doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo - 2006 - 2009

gráfico 30 - Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre os valores de paratormônio intacto sérico e bicarbonato plasmático nos gatos do grupo controle (clinicamente sadios) - São Paulo - 2006 - 2009

gráfico 31 - Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Spearman entre os valores de paratormônio intacto sérico e bicarbonato plasmático nos gatos do grupo de estudo doença renal crônica (DRC) - São Paulo - 2006 - 2009

gráfico 32 - Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre os valores de paratormônio intacto sérico e bicarbonato plasmático nos gatos do subgrupo de estudo doença renal crônica com azotemia discreta (DRC ESTÁGIO II) - São Paulo - 2006 - 2009

gráfico 33 - Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre os valores de paratormônio intacto sérico e bicarbonato plasmático nos gatos do subgrupo de estudo doença renal crônica com azotemia moderada (DRC ESTÁGIO III) - São Paulo - 2006 - 2009

gráfico 34 - Curva de regressão linear, com a linha de tendência, a respectiva fórmula e o coeficiente de correlação de Pearson entre os valores de paratormônio intacto sérico e bicarbonato plasmático nos gatos do subgrupo de estudo doença renal crônica com azotemia intensa (DRC ESTÁGIO IV) - São Paulo - 2006 - 2009

5 DISCUSSÃO

A maioria dos gatos com doença renal crônica (DRC) (57,5%) apresentou aumento das concentrações séricas de paratormônio intacto (PTHi) (tabelas 5 e 7 e gráficos 1 e 2). Assim, a justificativa para que ocorresse o aumento da síntese de PTHi pode ter sido decorrente, principalmente, das variações das concentrações séricas de cálcio iônico e / ou de fosfato inorgânico. Diferentes autores consideram a hiperfosfatemia como um marcador de mau prognóstico nos casos de DRC (KRUEGER; OSBORNE, 1995; GOODMAN et al., 1996; NAGODE; CHEW; PODELL, 1996; POLZIN et al., 1997; PLOTNICK, 2007; POLZIN; ROSS; OSBORNE, 2009), pois o fosfato inorgânico parece ter papel importante no estímulo para síntese e secreção de PTHi, bem como na progressão da DRC nos felinos.

Os gatos do subgrupo ESTÁGIO IV da DRC apresentaram as maiores concentrações séricas de PTHi e de fosfato inorgânico (tabelas 4 e 5 e gráficos 1 e 3), sendo que 83,3% dos gatos deste subgrupo apresentaram aumento da concentração sérica de PTHi e 100% destes apresentavam hiperfosfatemia (tabela 7 e gráficos 2 e 4). Nestes animais, uma das justificativas para o aumento da síntese de PTHi seria pela hiperfosfatemia, uma vez que o aumento da concentração de fósforo causa a inibição da ação da 1α -hidroxilase, acarretando na menor ativação renal da vitamina D (calcitriol). Assim, a diminuição nas concentrações séricas de calcitriol ocasiona a menor reabsorção óssea e absorção intestinal de cálcio (WELLER; CULLEN; DAGLE, 1985; MEUTEN; ARMSTRONG, 1992; BARBER; ELLIOTT, 1998; POLZIN; ROSS; OSBORNE, 2009). Desta forma, ao processo descrito pode ser atribuído um dos fatores para o desenvolvimento de hipocalcemia na DRC, principalmente relacionada a fração iônica do cálcio, que regula a secreção de PTHi (GALBRAITH; QUARLES, 1996; BARBER; ELLIOTT, 1998; GRECO; STABENFELDT, 1999; SCHENCK et al., 2006). No presente estudo não se constatou diferença estatística significativa entre os animais do grupo controle e os animais do subgrupo DRC ESTÁGIO IV, entretanto foi constatado que a maioria dos gatos deste subgrupo da DRC apresentavam hipocalcemia em relação à fração iônica ($\downarrow \text{Ca}^{++}$) e que correspondeu a 66,7% dos animais (tabela 7 e gráfico 6).

Ainda, deve-se considerar que a hiperfosfatemia *per se* poderia causar também a diminuição da concentração sérica do cálcio iônico; este fato seria justificado pela lei de equação de massas, pois especificamente a hiperfosfatemia, por favorecer o aumento da

fração do cálcio ligada a ânions como o fosfato, conseqüentemente acarretaria na diminuição da fração iônica de cálcio sérico (POLZIN et al., 1997; BARBER; ELLIOTT, 1998; GRECO; STABENFELDT, 1999).

Ao se analisar isoladamente os casos clínicos de números 60 e 61 (tabela 4), do subgrupo ESTÁGIO IV da DRC, que apresentaram as mais elevadas concentrações séricas de fosfato inorgânico (17,3 mg/dL e 15,6 mg/dL, respectivamente), notou-se que estes animais também apresentaram as concentrações séricas mais baixas de cálcio iônico (4,0 mg/dL nos dois casos); estes achados corroboram com uma das hipóteses de que o fosfato inorgânico possa influenciar na distribuição das frações de cálcio sérico, diminuindo a fração de cálcio iônico e aumentando a fração do cálcio ligado a ânions (lei da equação de massas) (BARBER; ELLIOTT, 1998; GRECO; STABENFELDT, 1999, SCHENCK et al., 2006). No estudo conduzido por Barber e Elliott (1998), os gatos com DRC com quadro clínico considerado descompensado (denominado como no estágio grave) apresentaram concentrações séricas significativamente aumentadas de fosfato inorgânico e de PTHi, e concentrações diminuídas de cálcio iônico. No presente estudo, os animais de números 60 e 61 (subgrupo de estudo DRC ESTÁGIO IV – tabela 4), que apresentavam intensa hiperfosfatemia e hipocalcemia iônica também apresentaram aumento dos valores séricos de PTHi, além do comprometimento importante do estado clínico geral a semelhança do observado nos gatos do estudo retro referido (BARBER; ELLIOTT, 1998).

Quadro semelhante também foi observado por Cortadellas et al. (2010) em que a hiperfosfatemia ocorreu em 100% (n=8) dos cães com DRC estágio IV (IRIS), sendo que foi relatado HPTSR em 100% e hipocalcemia iônica em 87,5%.

Há relatos de que o RNA mensageiro para PTHi (PTH mRNA) encontra-se aumentado nos casos de hiperfosfatemia (RAMASAMY, 2006). Assim, há possibilidade da hiperfosfatemia, presente em 100% dos animais do subgrupo DRC no ESTÁGIO IV, ter influenciado no aumento do PTH mRNA, e conseqüentemente a síntese de PTHi.

A hipocalcemia iônica parece ser o principal estímulo para a síntese e secreção de PTHi, pois o decréscimo de aproximadamente 10% nos valores séricos de cálcio iônico estimula a secreção de PTHi próxima ao limite máximo. Também em situações de hipocalcemia iônica que ocorrem de forma súbita, o decréscimo de 2% a 3% pode causar o aumento da síntese de PTHi em 400% (GRECO; STABENFELDT, 1999; SCHENCK et al., 2006). Ainda, devido às baixas concentrações plasmáticas e à reduzida meia-vida do PTHi e com a finalidade de manter a ação deste hormônio, há necessidade de que ocorra

secreção de PTHi de forma contínua, situação esta que ocorre mesmo na presença de normocalcemia, quando a secreção basal de PTHi se mantém próxima a 25% da secreção máxima, bem como nos casos de hipercalcemia, nos quais não é observada a inibição completa da secreção do PTHi (SCHENCK et al., 2006).

Ainda, alguns relatos sugerem que a hipocalcemia iônica pode exercer estímulo direto na síntese do PTH mRNA nas glândulas paratireóides, com a consequente secreção de PTHi; desta forma, as afecções de evolução crônica em que se observa a hipocalcemia iônica, a exemplo da DRC, podem favorecer ao desenvolvimento de hiperplasia das paratireóides e, conseqüentemente, a hipersecreção de PTHi (CHEW; DIBARTOLA, 1986; FELDMAN, 1995; GALBRAITH; QUARLES, 1996; BARBER; ELLIOTT, 1998; BARBER, 2004). Portanto, uma vez ocorrendo a hiperplasia das paratireóides, pode-se observar nos estágios mais avançados da DRC o aumento da concentração sérica de PTHi e esta estar associada nesta fase a hipercalcemia iônica ($\uparrow \text{Ca}^{++}$). Entretanto, no presente estudo, nenhum dos gatos com DRC no ESTÁGIO IV apresentou hipercalcemia relacionada ao cálcio total ou a sua fração iônica.

A outra possibilidade que poderia causar interferência na fração ionizada do cálcio e, conseqüentemente, estímulo para a síntese de PTHi seria aquela relacionada com o desequilíbrio ácido-base. Reconhece-se que a concentração de cálcio sérico iônico sofre influência do equilíbrio ácido-base, que interfere na capacidade de ligação dos sítios carboxil da albumina ao cálcio (STOGDALE, 1981), além de que a concentração de cálcio iônico sérico também sofre influência das concentrações séricas de ânions quelantes, como o bicarbonato (STOGDALE, 1981; NAGODE; CHEW; PODELL, 1996; ROSOL; CAPEN, 1996). Assim, a acidose metabólica tende a aumentar a fração ionizada do cálcio sérico pela diminuição da fração do cálcio ligada a albumina, bem como a ânions como o bicarbonato. Ainda, a acidose metabólica parece intensificar a atividade osteoclástica do paratormônio (PTH), o efluxo de cálcio ósseo para a corrente sanguínea e, inclusive a redução das concentrações séricas de calcitriol, contribuindo para a progressão da osteodistrofia (GOMES et al., 2005). Em um estudo conduzido em pacientes humanos com DRC (GOMES et al., 2005), relatou-se a ocorrência de acidose metabólica e de hiperparatiroidismo secundário renal (HPTSR) nos estágios iniciais da doença, observando-se, mesmo neste estágio, alterações ósseas.

Na análise em conjunto dos gatos do subgrupo ESTÁGIO IV da DRC, as concentrações plasmáticas de bicarbonato não foram diferentes dos animais do grupo controle (cl clinicamente sadios); entretanto, na avaliação individual, a acidose metabólica

foi detectada em 33,3% (tabelas 6 e 7 e gráficos 13 e 14) dos animais, sugerindo que a acidose poderia favorecer o aumento da fração ionizada do cálcio. Entretanto, a hipercalcemia não foi observada nos gatos com DRC no ESTÁGIO IV e, portanto, a possibilidade de que a hiperfosfatemia poderia estar influenciando na fração do cálcio iônico, seja pela inibição da síntese de calcitriol e / ou pelo aumento da fração do cálcio ligada a complexos, como o fosfato (lei de equação de massas), parecer ter sido a mais plausível nesse subgrupo de gatos com DRC no ESTÁGIO IV. Mas, ainda, há que se considerar no presente estudo de que esta avaliação tenha sido comprometida devido ao número de animais que compuseram este subgrupo.

No que se refere aos gatos com DRC do subgrupo ESTÁGIO III, houve o predomínio de normocalcemia referente à fração ionizada do cálcio (72,7%), como também ao cálcio total (81,9%), e a hipocalcemia iônica foi detectada em apenas 9,1%. Entretanto, a constatação de que 50% dos animais deste subgrupo (DRC no ESTAGIO III) apresentavam aumento das concentrações séricas de PTHi pode sugerir a existência de secreção contínua do hormônio, que pode estar presente mesmo em condições de normocalcemia (SCHENCK et al., 2006); além disso, o aumento sérico de PTHi presente nestes animais pode ser em decorrência da hiperplasia das paratireóides que se desenvolve devido a cronicidade da evolução da DRC (CHEW; DIBARTOLA, 1986; FELDMAN, 1995; GALBRAITH; QUARLES, 1996; BARBER; ELLIOTT, 1998; BARBER, 2004). Ainda, a outra possibilidade a ser considerada para o aumento da secreção de PTHi nos gatos do subgrupo ESTÁGIO III, poderia estar relacionada com a hiperfosfatemia que foi detectada em 27,3% destes animais, possibilidade esta já mencionada como sendo o possível mecanismo envolvido nos gatos do subgrupo ESTÁGIO IV, ou seja, de que a hiperfosfatemia influenciasse na diminuição da fração do cálcio iônico pelo comprometimento da ativação da vitamina D e / ou pelo aumento da fração do cálcio ligada a ânions (fosfato) e, conseqüentemente, ocorrendo a diminuição da fração ionizada e estímulo para a secreção de PTH, ou ainda, pela ação direta da hiperfosfatemia na síntese de PTH mRNA (GALBRAITH; QUARLES, 1996; BARBER; ELLIOTT, 1998; BARBER, 2004; RAMASAMY, 2006).

Em relação à hipercalcemia iônica, que foi detectada em 18,2% dos gatos do ESTÁGIO III da DRC (tabela 7 e gráfico 6), esta pode ter ocorrido em consequência da ação do PTH, sem resposta ao *feed back* negativo da presença de hipercalcemia, possivelmente decorrente da secreção autônoma da paratireóide (BARBER; ELLIOTT, 1998; RAMASAMY, 2006). No presente estudo, no gato de número 38 (tabela 3), que

apresentou hipercalcemia iônica, também se constatou aumento do PTHi sérico. A outra possibilidade estaria atrelada a acidose metabólica que foi observada em 42,5% dos animais do grupo de estudo (DRC), e em 40,9% dos animais do subgrupo DRC ESTÁGIO III (bicarbonato sanguíneo inferior a 16,8 mmol/L, tabela 7), sendo que este subgrupo foi diferente do grupo controle quanto às concentrações plasmáticas de bicarbonato (tabela 6 e gráfico 13) justificando-se, possivelmente, a acidose como parte do mecanismo envolvido no desenvolvimento da hipercalcemia iônica. Nos gatos de números 38 e 50 em que foi detectada a hipercalcemia iônica, também se observou acidose metabólica (tabela 3).

No atinente aos gatos do subgrupo ESTÁGIO II da DRC, estágio este considerado um dos iniciais da doença, já foi detectado também o aumento das concentrações séricas de PTHi e que ocorreu na maioria (58,3%) dos gatos (tabela 7). Este achado, portanto, merece algumas ponderações, pois se trata do estágio inicial da DRC, sendo que em felinos geralmente não se observa no referido estágio, ainda, hiperfosfatemia evidente, considerada como fator de estímulo importante para a síntese de PTHi (BARBER; ELLIOTT, 1998; PUSOONTHORNTHUM; PUSOONTHORNTHUM; KRISHNAMRA, 2010); no presente estudo, esta observação também foi constada, pois apenas 16,7% dos gatos do subgrupo ESTÁGIO II apresentaram hiperfosfatemia (tabela 6).

Diferentes autores relatam que nos estágios iniciais da DRC, presente em gatos, cães ou humanos, já se pode observar o aumento da concentração sérica de PTHi (HPTSR) na ausência de hiperfosfatemia (BARBER; ELLIOTT, 1998; GOMES et al., 2005; KIDDER; CHEW, 2009; ELLIOTT; WATSON, 2009; POLZIN.; OSBORNE; ROSS, 2009; POLZIN.; ROSS; OSBORNE, 2009; CORTADELLAS et al., 2010; PUSOONTHORNTHUM; PUSOONTHORNTHUM; KRISHNAMRA, 2010). Deste modo, com base nas informações inerentes à fisiopatologia do HPTSR, a terapia com calcitriol pode favorecer a qualidade de vida e aumentar a sobrevida dos felinos com DRC no estágio II (PLOTNICK, 2007; POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2009). Esta recomendação baseia-se na hipótese de que o calcitriol atue suprimindo a secreção do PTHi e ativando os receptores de vitamina D (RVD) e, deste modo, controlando a progressão do HPTSR (NAGODE; CHEW; PODELL, 1996; PLOTNICK, 2007; POLZIN.; ROSS; OSBORNE, 2009).

A terapia com calcitriol para cães com DRC em estágio III ou IV (*International Renal Interest Society - IRIS*) é considerada como de indicação de grau I, segundo a Medicina Baseada em Evidências (POLZIN, 2007; POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2009), sendo, portanto, recomendada mesmo quando as concentrações séricas de PTHi

apresentam-se em valores considerados normais. Entretanto para os gatos com DRC nos estágios III ou IV (IRIS), ainda não há comprovação de que a terapia com calcitriol possa retardar o desenvolvimento de HPTSR, sendo considerada como de indicação grau IV, segundo a Medicina Baseada em Evidências (POLZIN, 2007; POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2009). Além disso, para cães ou gatos com DRC estágio II não se tem estudos que respaldem a utilização da terapia com calcitriol, com a finalidade de evitar ou controlar o HPTSR nestes pacientes (KIDDER; CHEW, 2009; POLZIN; OSBORNE; ROSS, 2009). Entretanto, alguns autores consideram que nos casos de felinos com DRC, em que as concentrações séricas de PTHi encontram-se elevadas, frente a concentrações séricas normais de fosfato, a terapia com calcitriol deve ser considerada, com intuito de se controlar o HPTSR (PLOTNICK, 2007).

Assim, no presente estudo, nos gatos com DRC do subgrupo ESTÁGIO II (tabela 7), a presença do aumento das concentrações de PTHi (58,3%), de hipercalcemia iônica ($\uparrow\text{Ca}^{++}$) em 50% dos casos, de hipocalcemia iônica ($\downarrow\text{Ca}^{++}$) observada em somente 8,3% dos casos, como também de hiperfosfatemia em apenas 16,7% dos animais, sugere a possibilidade de que a hipercalcemia iônica possa estar relacionada em grande parte devido a presença do aumento do PTHi nos gatos do subgrupo ESTÁGIO II.

Ramasamy (2006) descreve que o mecanismo que, predominantemente, favorece a expressão da 1- α hidroxilase nos rins carece de estudos mais detalhados, pois as informações disponíveis na atualidade respondem poucas das questões que cercam a regulação da 1- α hidroxilase no âmbito molecular, principalmente quanto à modulação dos elementos com ação indutora ou inibidora que regulam a transcrição genética, sendo possível que a ação dos diferentes hormônios envolvidos possa variar de acordo com a condição fisiológica da espécie em estudo, bem como com as concentrações extracelulares de cálcio.

Barber e Elliott (1998); Ramasamy (2006); Schenck et al. (2006) e Cortadellas et al. (2010), descrevem que na DRC frequentemente observam-se concentrações séricas diminuídas de calcitriol, mesmo quando há hipercalcemia, o que favoreceria, então, a menor supressão na síntese de PTHi e o estímulo para a hiperplasia as paratiróides, perpetuando-se o HPTSR.

No presente estudo não foram determinadas as concentrações séricas de calcitriol, portanto ressaltando-se a necessidade de investigações futuras para o melhor entendimento do metabolismo de cálcio e fósforo na evolução, principalmente inicial, da DRC em gatos. Em cães é descrito que o HPTSR pode ocorrer também em decorrência

da diminuição na densidade dos RVD nas paratiróides e, portanto, comprometendo o mecanismo inibitório do calcitriol na transcrição genética do PTH mRNA, o que, por fim, favorece à síntese do PTH mRNA, e consequentemente do PTHi.

Elliott (2000); Plotnick (2007) e Kidder e Chew (2009) relatam que o HPTSR é frequentemente observado em gatos acometidos por DRC, mesmo naqueles que apresentam normofosfatemia, sugerindo, portanto, a necessidade da detecção e do controle precoce do HPTSR com o intuito de aumentar o tempo de expectativa de vida. No presente estudo, os gatos de números, 26, 27, 31, 35, 37, 41, 42, 48, 55 (ESTÁGIOS II e III; tabelas 2 e 3) apresentaram HPTSR, apesar das concentrações séricas de fosfato inorgânico e de cálcio iônico destes animais encontrarem-se dentro dos valores considerados normais. Portanto, seria interessante a avaliação, ainda nos estágios iniciais da DRC em gatos, das concentrações séricas de cálcio iônico, fósforo e PTHi, pois, no presente estudo, somente os gatos de números 23 (ESTÁGIO II), 34, 36, 39, 40, 44 e 46 (ESTÁGIO III) (tabelas 2 e 3) foram os que apresentaram valores considerados normais quanto às concentrações séricas de cálcio iônico, fosfato inorgânico e PTHi, concomitantemente, e estes corresponderam a frequência de apenas 17,5% dos casos avaliados.

Ainda em relação à hipercalcemia iônica constatada nos gatos com DRC no ESTÁGIO II, esta poderia ser justificada pelo desequilíbrio ácido-base, já que nesse subgrupo de animais houve a observação de acidose metabólica em 50% dos gatos (média do bicarbonato sanguíneo de 17,7 mmol/L, tabelas 6 e 7). Deste modo, a acidose metabólica pode ter sido um dos fatores para o desenvolvimento de hipercalcemia iônica nos gatos do subgrupo ESTÁGIO II da DRC (tabelas 6 e 7 e gráficos 5, 6, 13 e 14). Dos dez gatos dos subgrupos ESTÁGIOS II e III da DRC com hipercalcemia iônica, cinco destes apresentavam-se em acidose metabólica relacionada à diminuição dos valores plasmáticos de bicarbonato (animais de números 30, 32, 33, 38 e 50; tabelas 2 e 3).

Ainda, outros mecanismos podem ser considerados para o desenvolvimento de hipercalcemia na DRC tais como a diminuição na eliminação renal de cálcio e de PTH, o estímulo do PTH na formação de complexos cálcicos séricos, a diminuição da resposta das paratireóides ao cálcio sérico ou o aumento da sensibilidade dos receptores intestinais para calcitriol (CHEW; MEUTEN, 1982; KRUGER et al., 1996; POLZIN et al., 1997).

No presente estudo, a frequência do aumento das concentrações séricas de fosfato e de PTHi nos gatos do subgrupo ESTÁGIO II da DRC (tabela 7 e gráficos 2 e 4) foi

similar ao relatado por Barber e Elliott (1998) que descreveram frequência de hiperfosfatemia em 20% e de HPTSR em 50% dos animais, sendo que no presente estudo observou-se, respectivamente, 16,7% e 58,3%. Ainda, diferentes autores (BARBER; ELLIOTT, 1998; PUSOONTHORNTHUM; PUSOONTHORNTHUM; KRISHNAMRA, 2010) relataram que nos gatos classificados como apresentando DRC terminal, as alterações da homeostase de cálcio são suficientes para a compreensão da etiologia do HPTSR; entretanto nos gatos classificados clinicamente como apresentando DRC assintomática ou DRC urêmica, não houve possibilidade de elucidação clara da fisiopatologia.

Ainda, no presente estudo, os gatos com DRC, incluindo todos os subgrupos referentes aos estágios da doença, apresentaram frequência relevante de HPTSR em que o aumento da concentração sérica de PTHi foi constatada em 57,5% dos animais, acompanhada de hiperfosfatemia em 35%. Pusoonthornthum, Pusoonthornthum e Krishnamra (2010) relataram frequência de HPTSR em 42% dos gatos acometidos por DRC, sendo que estes animais apresentaram aumento das concentrações séricas de fosfato. No estudo realizado por Barber e Elliott (1998) foi observada frequência de HPTSR em 84% dos gatos com DRC em diferentes estágios, sendo que 36,8% destes animais apresentaram hiperfosfatemia. No estudo conduzido por Hostutler et al. (2006), em gatos com DRC, detectou-se aumento significativo nas concentrações séricas de PTHi, sendo que nestes animais as concentrações séricas de fosfato não foram diferentes ao se comparar os animais do grupo controle com os animais com DRC. Lulich et al. (1992) relataram a frequência de hiperfosfatemia em 63% dos felinos com DRC. Em cães acometidos por DRC com manifestações clínicas evidentes, Lazaretti et al. (2006) relata a ocorrência de hiperfosfatemia em 87% dos casos, e de aumento das concentrações séricas de PTHi, determinadas pelo método imunofluorométrico, em 93% dos casos. As publicações que foram descritas não consideraram as avaliações das concentrações séricas de PTHi e fósforo nos diferentes estágios da DRC, segundo classificação em estágios proposta pela *International Renal Interest Society* (IRIS), e ainda, a literatura é escassa, no geral, na avaliação do hiperparatiroidismo secundário renal em cães ou gatos. Cortadellas et al. (2010) observaram HPTSR em 75,9% dos cães estudados (n=44) com DRC em todos os estágios (IRIS, estágios I, II, III e IV), relatando, ainda, as frequências de hiperfosfatemia de 68,5% destes animais.

No presente estudo o PTHi apresentou correlação negativa, com coeficientes de correlação dentre os de maior significância, em relação ao cálcio iônico, observada nos

animais do grupo de estudo (DRC) (gráfico 21: Spearman; $r = -0,48$; $p = 0,0019$) e nos animais do subgrupo de estudo DRC ESTÁGIO III (gráfico 23: Pearson; $r = -0,6$; $p = 0,003$). As correlações positivas, com coeficientes de correlação de Spearman de maiores significâncias foram observadas no grupo de estudo (DRC) entre as concentrações séricas de PTHi e fosfato inorgânico (gráfico 16: $r = 0,45$; $p = 0,0032$), e entre as concentrações séricas de PTHi e o valor da multiplicação entre as concentrações séricas de cálcio total e fosfato inorgânico (gráfico 26: $r = 0,34$; $p = 0,034$).

Barber e Elliott (1998) e Pusoonthornthum, Pusoonthornthum e Krishnamra (2010) em estudos realizados em gatos, e Lazaretti et al. (2006) e Cortadellas et al. (2010) em estudos realizados em cães, observaram correlação significativa entre as concentrações séricas de fósforo inorgânico e de PTHi, sugerindo que a determinação da concentração sérica de fosfato inorgânico possa ser utilizada para uma avaliação indireta da presença de HPTSR. Entretanto foi ressaltado (BARBER; ELLIOTT, 1998; HAUACHE, 2002) que a determinação sérica de PTHi ainda seria o mais adequado para o diagnóstico preciso do hiperparatiroidismo, quer seja primário ou secundário, como o HPTSR, conforme foi constatada também no presente estudo em relação, principalmente, a avaliação dos gatos com DRC nos diferentes estágios (ESTÁGIOS II e III).

Nos estudos do HPTSR em pacientes humanos têm se observado a importância da avaliação do valor da multiplicação entre as concentrações séricas de cálcio total e de fosfato inorgânico (SESSO; FERRAZ, 2003; RASOULI; KIASARI, 2006; CARDOSO et al., 2007), sugerindo que o aumento deste valor favoreceria o aumento da mortalidade pela predisposição a calcificação metastática, com consequente calcificação de artérias coronárias e subsequente doença cardíaca isquêmica, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca, além da calcificação dos rins e comprometimento maior da função renal. Deste modo, os estudos citados em pacientes humanos recomendam que seja instituída terapia adequada para o controle da hiperfosfatemia e que as concentrações séricas de fosfato inorgânico sejam mantidas entre 2,5 e 5,5 mg/dL e o valor da multiplicação entre as concentrações séricas de cálcio total e de fosfato inorgânico mantenha-se abaixo de 55 mg/dL (RASOULI; KIASARI, 2006).

Elliott e Watson (2009) recomendam que para os gatos com DRC, as concentrações séricas de fosfato inorgânico devem ser mantidas entre 2,4 e 4,5 mg/dL; e segundo Plotnick (2007), em gatos, concentrações séricas de fosfato inorgânico superiores a 7 mg/dL já podem diminuir as concentrações séricas de cálcio iônico em magnitude suficiente para que ocorra o estímulo para a síntese de PTHi. Ainda, Kidder e Chew

(2009) citam que, em gatos com DRC, para cada aumento de uma unidade nas concentrações séricas de fosfato, há um aumento de 11,8% no risco de morte. Entretanto, são poucos os trabalhos em medicina veterinária que citem a avaliação dos pacientes frente aos valores da multiplicação das concentrações séricas entre o cálcio total e o fosfato inorgânico séricos; em cães, Cortadelas et al. (2010) relatam coeficiente de correlação de Spearman (r), entre as concentrações séricas de paratormônio intacto e os valores da multiplicação entre o cálcio total e o fosfato inorgânico sérico, de 0,88 ($p < 0,001$).

No presente estudo, quando se determinou o índice de correlação de Spearman considerando-se todos os gatos do grupo de estudo (DRC) entre as concentrações séricas de PTHi e fosfato inorgânico (gráfico 16: $r = 0,45$; $p = 0,0032$), e entre as concentrações séricas de PTHi e o valor da multiplicação entre as concentrações séricas de cálcio total e fosfato inorgânico (gráfico 26: $r = 0,34$; $p = 0,034$), os resultados foram semelhantes, sugerindo que tanto o valor da multiplicação entre as concentrações séricas de cálcio total e fosfato inorgânico quanto a concentração sérica de fosfato inorgânico *per se* possam ser utilizados para inferir, indiretamente, a ocorrência do aumento de PTHi sérico. Entretanto é importante ressaltar que no presente estudo, os gatos com DRC que se encontravam nos estágios iniciais da doença (ESTÁGIOS II e III), apesar da maioria dos animais ter apresentado aumento das concentrações séricas de PTHi, constatou-se que houve o predomínio de normofosfatemia (tabela 7) e, portanto, sugere-se que para os referidos estágios da DRC, a avaliação somente do fósforo sérico não seria adequada para inferir ou sugerir a ocorrência de HPTSR.

6 CONCLUSÃO

De acordo com as condições em que o presente estudo foi realizado em gatos com doença renal crônica (DRC), pode-se concluir que:

- o hiperparatireoidismo secundário renal pode ser observado nos estágios II, III e IV da DRC;
- a correlação positiva observada entre as concentrações séricas de fosfato inorgânico e de PTHi sugere a possibilidade de avaliação indireta de hiperparatireoidismo secundário à DRC pela determinação do fosfato inorgânico sérico; entretanto para os gatos nos estágios II e III, a avaliação somente do fosfato sérico não foi adequada, pois observou-se concomitantemente normofosfatemia e PTHi sérico aumentado, indicando, portanto, a necessidade da determinação do PTHi sérico para melhor avaliação;
- principalmente para os gatos com DRC no estágio IV, sugere-se que o estímulo para o aumento do PTHi sérico possa ter ocorrido devido a hipocalcemia relacionada ao cálcio iônico e a hiperfosfatemia;
- para os estágios II e III da DRC em gatos, sugere-se que o estímulo para o aumento da síntese de PTHi tenha sido multifatorial, ou seja, além da hipocalcemia e da hiperfosfatemia, outros fatores ainda devem ser investigados;
- a acidose metabólica constatada nos gatos com DRC pode ser considerada como sendo um dos componentes que possa ter favorecido o desenvolvimento de hipercalcemia iônica, principalmente nos estágios II e III.

REFERÊNCIAS

BARBER, P. J. Disorders of the parathyroid glands. **Journal of Feline Medical Surgery**, v. 6, n. 4, p. 259-269, 2004.

BARBER, P. J.; ELLIOTT, J. Feline chronic renal failure: calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. **Journal of Small Animal Practice**, v. 39, p. 108-116, 1998.

BARBER, P. J.; ELLIOTT, J.; TORRANCE, A. G. Measurement of feline intact parathyroid hormone: assay validation and sample handling studies. **Journal of Small Animal Practice**, v. 4, p. 614-620, 1993.

BERTI, G.; FOSSATI, P.; ERIL, G. V. M.; TARENGGHI, G.; MUSETELLIR, C. Enzymatic colorimetric assay of inorganic phosphate. **Clinical Chemistry**, v. 33, n. 2, pt. 1, p. 312, 1987.

BIENZLE, D.; JACOBS, R. M.; LUMSDEN, J. H. Relationship of serum total calcium to serum albumin in dogs, cats, horses and cattle. **Canadian Veterinary Journal**, v. 34, p. 360-364, 1993.

BOLLIGER, A. P.; GRAHAM, P. A.; RICHARD, V.; ROSOL, T. J.; NACHREINER, R. F.; REFSAL, K. R. Detection of parathyroid hormone-related protein in cats with humoral hypercalcemia of malignancy. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 31, n. 1, p. 3-8, 2008.

BROWN, S. A.; CROWELL, W. A.; BROWN, C. A.; BARSANTI, J. A.; FINCO, D. R. Pathophysiology and management of progressive renal disease. **The Veterinary Journal**, v. 154, p. 93-109, 1997.

CAPEN, C. C.; MARTIN, S. L. Calcium metabolism and disorders of parathyroid glands. **Veterinary Clinics of North America. Small Animal Medicine**, v. 7, n. 3, p. 513-548, 1977.

CHEW, D. J.; DIBARTOLA, S. P. **Manual of small animal nephrology and urology**. Churchill Livingstone, 3. ed. New York: Churchill Livingstone, 1986. p.79-100.

CHEW, D. J.; MEUTEN, D. J. Disorders of calcium and phosphorus metabolism. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Medicine**, v. 12, n. 3, p. 411-438, 1982.

CORTADELLAS, O.; FERNÁNDEZ DEL PALACIO, M. J.; TAVALLERA, J.; BAYO'N, A. Calcium and phosphorus homeostasis in dogs with Spontaneous chronic kidney disease at different stages of severity. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, p. 73-79, 2010.

DIBARTOLA, S. P.; RUTGERS, H. C.; ZACK, P. M.; TARR, M. J. Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984). **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 190, n. 9, p. 1196-1202, 1987.

ELLIOTT, J. Prolonging the life of the feline renal failure patient. **Waltham Focus**, v. 10, n. 3, p. 10-14, 2000.

ELLIOTT, J.; BARBER, P. J. Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. **Journal of Small Animal Practice**, v. 39, p. 78-85, 1998.

ELLIOTT, J.; WATSON, A. D. J. Chronic kidney disease: staging and management. In: BONAGURA, J. D.; TWEDT, D. C. **Kirk's current veterinary therapy XIV**. St Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 2009. p. 883-891.

FELDMAN, E. C. Disorders of the parathyroid glands. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**, 4 ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 1995. v. 2, p. 1437-1461.

FLANDERS, J. A.; SCARLET, J. M.; BLUE, J. T.; NETH, S. Adjustment of total serum calcium concentration for binding to albumin and protein in cats: 291 cases (1986-1987). **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 194, n. 11, p. 1609-1611, 1989.

GALBRAITH, S. C.; QUARLES, L. D. Tertiary hyperparathyroidism and refractory secondary hyperparathyroidism. In: FAVUS, M. J. **Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism**. 3. ed. Philadelphia : Lippincott - Raven, 1996. p. 193-198.

GOMES, C. P.; SILVA, M. I. B.; DUARTE, M. E. L.; DORIGO, D.; LEMOS, C. C. S.; BREGMAN, R. Bone disease in patients with chronic kidney disease under conservative management. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 123, n. 2, p. 83-87, 2005.

GOODMAN, W. G.; COBURN, J. W.; SLATOPOLSKY, E.; SALUSKY, I. B. Renal osteodystrophy in adults and children. In: FAVUS, M. J. **Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism**, 3. ed. Philadelphia: Lippincott – Raven, 1996. p. 341-360.

GRECO, D.; STABENFELDT, G. H. Endocrinologia. In: CUNNINGHAM, J. G. **Tratado de fisiologia veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, S.A.; 1999. p. 345-359.

HAUACHE, O. M. Diagnóstico Laboratorial do Hiperparatiroidismo Primário. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v. 46, n. 1, p. 79-85, 2002.

HOSTUTLER, R. A.; DI BARTOLA, S. P.; CHEW, D. J.; NAGODE, L. A.; SCHENCK, P. A.; RAIALA-SCHULTZ, P. J.; DROST, W. T. Comparison of the effects of daily and intermittent-dose calcitriol on serum parathyroid hormone and ionized calcium concentrations in normal cats and cats with chronic renal failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, n. 6, p. 1307-1313, 2006.

KIDDER, A. C.; CHEW, D. Treatment options for hyperphosphatemia in feline CKD: what's out there? **Journal of Feline Medical Surgery**, v. 11, n. 11, p. 213-224, 2009.

KOGIKA, M. M.; LUSTOZA, M. D.; NOTOMI, M. K.; FORTUNATO, V. A. B.; MIRANDOLA, R. M. S.; HAGIWARA, M. K. Serum ionized calcium in dogs with chronic renal failure and metabolic acidosis. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 35, n. 4, p. 441-445, 2006.

KRUEGER, J. M.; OSBORNE, C. A. Canine and feline hypercalcemic nephropathy. In: OSBORNE, C. A.; FINCO, D. R. **Canine and feline nephrology and urology**. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1995. p. 416-440.

KRUEGER, J. M.; OSBORNE, C. A.; NACHREINER, R. F.; REFSAL, K. R. Hypercalcemia and renal failure, etiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 26, n. 6, p. 1417-1445, 1996.

LAZARETTI, P.; KOGIKA, M. M.; HAGIWARA, M. K.; LUSTOZA, M. D.; MIRANDOLA, R. M. S. Concentração sérica de paratormônio intacto em cães com insuficiência renal crônica. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 58, n. 4, p. 489-494, 2006.

LULICH, J. P.; OSBORNE, C. A.; O'BRIEN, T. D.; POLZIN, D. J. Feline renal failure: Questions, answers, questions. **The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 14, n. 2, p. 127-152, 1992.

MENDONÇA, D. U.; LOBÃO, R. R. S.; CARVALHO, A. B. Hiperparatiroidismo secundário: visão atual de aspectos fisiopatológicos e clínicos. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 24, n. 1, p. 48-55, 2002.

MEUTEN, D. J.; ARMSTRONG, P. J. Moléstias da paratiróide e metabolismo do cálcio. In: ETTINGER, S. J. **Tratado de medicina interna veterinária**. 3. ed. São Paulo : Manole, 1992. p. 1683-1705.

MURPHY, M. B. P.; PIERCE, K. R.; LOWRY, S. R.; FISHER, J. W. Role of parathyroid hormone in the anemia of chronic terminal renal dysfunction in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 50, n. 11, p. 1898-1905, 1989.

NAGODE, L. A.; CHEW, D. J.; STEINMEYER, C. L. The use of low doses of calcitriol in the treatment of renal secondary hiperparathyroidism. In: ANNUAL WALTHAM/OSU SYMPOSIUM FOR THE TREATMENT OF SMALL ANIMAL DISEASE ENDOCRINOLOGY, 15, 1991, Ohio. **Proceedings...** Vernon, CA.: Kal Kan Foods, 1991. p. 49-63.

NAGODE, L. A.; CHEW, D. J.; PODELL, M. Benefits of calcitriol therapy and serum phosphorus control in dogs and cats with chronic renal failure. **Veterinary Clinics of North American Small Animal Practice**, v. 26, n. 6, p. 1293-330, 1996.

NOTOMI, M. K.; KOGIKA, M. M.; IKESAKI, J. Y. H.; MONTEIRO, P. R. G.; MERQUESI, M. L. Estudo retrospectivo de casos de insuficiência renal crônica em cães no período de 1999 a 2002. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 43, p. 12-22, 2006.

PLOTNICK, A. Feline chronic renal failure: long-term medical management. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 29, n. 6, p. 342-351, 2007.

POLZIN, D. J. 11 Guidelines for conservatively treating chronic kidney disease. **Veterinary Medicine**, p. 788 – 799, 2007

POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A. Pathophysiology of renal failure and uremia. In: OSBORNE, C. A.; FINCO, D. R. **Canine and feline nephrology and urology**, Philadelphia: Williams & Wilkins, 1995. p. 335-367.

POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; BARTGES, J. W.; JAMES, K. M.; CHURCHILL, J. A. Insuficiência renal crônica. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 4. ed. São Paulo: Manole Ltda, 1997. p. 2394-2431.

POLZIN, D. J.; OSBORNE, C. A.; ROSS, S. Evidence-Based Management of Chronic Kidney Disease. In: BONAGURA, J. D.; TWEDT, D. C. **Kirk's current veterinary therapy XIV**. St Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 2009. p. 872-878.

POLZIN, D. J.; ROSS, S.; OSBORNE, C. A. Calcitriol. In: BONAGURA, J. D.; TWEDT, D. C. **Kirk's current veterinary therapy XIV**. St Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 2009. p. 892-895.

PUSOONTHORNTHUM, R.; PUSOONTHORNTHUM, P.; KRISHNAMRA, N. Calcium-phosphorus homeostasis and changes in parathyroid hormone secretion in cats with various stages of spontaneous chronic renal failure. **Compendium of Clinical Pathology**, v. 19, p. 287-293, 2010.

RAMASAMY, I. Recent advances in physiological calcium homeostasis. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 44, n. 3, p. 237-273, 2006.

RASOULI, M.; KIASARI, A. M. Serum calcium and phosphorus associate with the occurrence and severity of angiographically documented coronary heart disease, possibly through correlation with atherogenic (apo)lipoproteins. **Clinical Chemical Laboratory Medicine**, v.4, n. 1, p. 43-50, 2006.

ROSOL, T. J.; CAPEN, C. C. Pathophysiology of calcium, phosphorus, and magnesium metabolism in animals. **Veterinary Clinics of North American Small Animal Practice**, v. 26, n. 5, p. 1155-1181, 1996.

SARKAR, B. C.; CHAUHAN, U. P. S. A new method for determining micro quantities of calcium in biological material. **Analytical Biochemistry**, v. 20, n.1, p. 155-165, 1967.

SAMPAIO, I. B. M. **Estatística aplicada à experimentação animal**. Belo Horizonte: Fundação de Ensino e Pesquisa em Medicina Veterinária e Zootecnia, 1998. 221 p.

SLATOPOLSKY, E.; MARTIN, K.; HRUSKA K. Parathyroid hormone metabolism and its potential as a uremic toxin. **The American Journal of Physiology**, v. 239, p. 1-12, 1980.

SLATOPOLSKY, E. The role of calcium, phosphorus and vitamin D metabolism in the development of secondary hyperparathyroidism. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 13, p. 3-8, 1998. Suplemento.

SCHENCK, P. A.; CHEW, D. J.; NAGODE, L. A.; ROSOL, T. J. Disorders of calcium: hypercalcemia and hypocalcemia. In: DiBartola SP. **Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice**. 3. ed. St. Louis: Saunders; 2006. p. 122-94.

SESSO, R.; FERRAZ, M. B. Avaliação crítica do sevelamer no tratamento da hiperfosfatemia em pacientes com insuficiência renal crônica. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49, n. 1, p. 103-108, 2003.

SMOGORZEWSKI, M.; MASSRY, S. G. Uremic cardiomyopathy: Role of parathyroid hormone. **Kidney International**, v. 52, p. 12-14, 1997. Suplemento.

SPOTSWOOD, T. C. Tumoral calcinosis in a dog with chronic renal failure. **Journal of South African Veterinary Association**, v. 74, n. 1, p. 29-32, 2003.

STOGDALE, L. Correlation of changes in blood chemistry with pathological changes in the animals body: II Electrolytes, kidney function tests, serum enzymes, and liver function tests. **Journal of South African Veterinarian Association**, v. 52, n. 2, p. 155-64, 1981.

TORIBIO, R. E.; KOHN, C. W.; CHEW, D. J.; CAPEN, C. C.; ROSOL, T. J. Cloning and sequence analysis of the complementary DNA for feline preproparathyroid hormone. **American Journal of Veterinary Research**, v. 63, n. 2, p. 194-197, 2002.

WELLER, R. J.; CULLEN, J.; DAGLE, G. E. Hyperparathyroid disorder in dog: primary, secondary and cancer-associated (pseudo). **Journal of Small Animal Practice**, v. 26, n. 6, p. 329-341, 1985.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Classificação da doença renal crônica em gatos, adaptado segundo o proposto pela *International Renal Interest Society* (IRIS), tomando como referência os valores de creatinina sérica (mg/dL) – São Paulo - 2010

Estágio	Denominação	Creatinina sérica (mg/dL)	Comentários
I	Doença renal crônica não azotêmica	< 1,6	Geralmente pacientes assintomáticos, podendo-se observar inadequada concentração urinária (isostenúria) na ausência de causa extra-renal, alterações morfológicas renais (palpação abdominal e/ou exame radiológico ou ultrassonográfico), proteinúria de origem renal, histopatologia renal alterada.
II	Doença renal crônica com azotemia leve	1,6 a 2,8	Valores de creatinina podem estar dentro dos intervalos adotados como de referência por diferentes laboratórios, podendo ser observadas as mesmas alterações que nos doentes renais crônicos não azotêmicos. Sintomatologia geralmente ausente, ou pode estar presente de forma branda.
III	Doença renal crônica com azotemia moderada	2,9 a 5,0	Geralmente há manifestação sintomática sistêmica, devido a uremia.
IV	Doença renal crônica com azotemia intensa	> 5,1	Manifestações sintomáticas mais severas, geralmente síndrome urêmica.

APÊNDICE B – Resenha dos gatos do grupo controle (cl clinicamente sadios) - São Paulo – 2006 - 2009

Número	Origem ⁽¹⁾	Nome	Idade ⁽²⁾ (meses)	Classificação racial ⁽³⁾	Sexo
1	Externa	Mell	40	Persa	Fêmea
2	Externa	Mirella	29	Persa	Fêmea
3	Externa	Duna	26	Persa	Fêmea
4	CEFMVZ/USP-39	Serena	NI	SRD	Fêmea
5	CEFMVZ/USP-49	Anita	NI	Siamês	Fêmea
6	Externa	Betty Boop	8	Persa	Fêmea
7	Externa	Blessing	29	Persa	Fêmea
8	CEFMVZ/USP-54	Mel	NI	SRD	Fêmea
9	CEFMVZ/USP-58	Susan	NI	SRD	Fêmea
10	Externa	Tigresa	12	SRD	Fêmea
11	Externa	Snow Doll	45	Persa	Fêmea
12	Externa	Fiana	136	SRD	Fêmea
13	CEFMVZ/USP-31	Ninha	NI	SRD	Fêmea
14	CEFMVZ/USP-32	Marshemelow	NI	SRD	Macho
15	CEFMVZ/USP-33	Garris	NI	SRD	Macho
16	CEFMVZ/USP-51	Lara	NI	SRD	Fêmea
17	CEFMVZ/USP-57	Pitti	NI	Persa	Macho
18	CEFMVZ/USP-61	Belinha	NI	SRD	Fêmea
19	CEFMVZ/USP-63	Soneca	NI	SRD	Fêmea
20	CEFMVZ/USP-66	Ryan	NI	Persa	Macho
21	Externa	Leo	96	SRD	Macho

(1) Origem externa: animais oriundos de criadores particulares.

(1) Origem CEFMVZ: animais oriundos do centro de estudos em cães e gatos do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, com o respectivo número de registro do animal.

(2) Idade NI: não informada (adulto).

(3) Classificação racial ou não: SRD - gatos sem raça definida.

APÊNDICE C – Resenha dos gatos do grupo de estudo (doença renal crônica em todos os estágios) - São Paulo – 2006 - 2009

Número	Origem ⁽¹⁾	Nome	Idade (meses)	Classificação racial ⁽²⁾	Sexo
22	HOVET 134880	Lica	54	Persa	Fêmea
23	HOVET 145296	Blanch	152	SRD	Fêmea
24	HOVET 103215	Guigui	106	SRD	Macho
25	HOVET 152350	Preta	132	Siamês	Fêmea
26	HOVET 138420	Galego	34	Siamês	Macho
27	HOVET 59260	Tica	120	SRD	Fêmea
28	HOVET 103546	Juca	176	SRD	Macho
29	HOVET 139477	Molinho	56	SRD	Macho
30	Externa	Ricky	70	SRD	Macho
31	HOVET 135180	Pepo	200	Siamês	Macho
32	HOVET 4511	Marieta	162	SRD	Fêmea
33	HOVET 136026	Luna	84	Persa	Fêmea
34	HOVET 138178	Robert	39	Persa	Macho
35	HOVET 59991	Nino	150	Siamês	Macho
36	HOVET 60626	Tuche	195	SRD	Macho
37	HOVET 135598	Filfi	235	Siamês	Fêmea
38	HOVET 136767	Tiger	40	SRD	Macho
39	HOVET 130868	Jessie	223	Siamês	Fêmea
40	HOVET 139140	Lion	40	SRD	Macho
41	HOVET 110373	Katita	252	Balinez	Fêmea
42	HOVET 145007	Cholita	50	SRD	Fêmea
43	HOVET 132595	Chatran	144	Tasmanence	Macho
44	HOVET 145964	Charlotte	85	SRD	Fêmea
45	HOVET 146395	Sossego	200	SRD	Macho
46	HOVET 104341	Igor	85	SRD	Macho
47	HOVET 151151	Monalisa	158	Siamês	Fêmea
48	HOVET 1278	Tikinho	210	SRD	Macho
49	HOVET 137006	Maximus	33	Persa	Macho
50	HOVET 137600	Teko	21	SRD	Macho
51	HOVET 136832	Nega	128	SRD	Fêmea
52	HOVET 154099	Duff	172	SRD	Macho
53	HOVET 140423	Toquinho	66	SRD	Macho
54	HOVET 120235	Lion	138	Siamês	Macho
55	HOVET 144708	Pippo	210	SRD	Macho
56	HOVET 133116	Pretão	199	SRD	Macho
57	HOVET 149234	Slash	138	Persa	Macho
58	HOVET 119818	Tom	166	Siamês	Macho
59	Externa	Arthur	NI	SRD	Macho
60	HOVET 141796	Deleco	97	SRD	Macho
61	HOVET 37056	Wolly	133	Siamês	Macho

(1) Origem externa: animais sem número de registro de prontuário no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

(1) Origem HOVET: número de registro de prontuário do animal no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

(2) Classificação racial ou não: SRD - gatos sem raça definida.

APÊNDICE D - Valores individuais das variáveis do eritrograma dos gatos do grupo controle
(cl clinicamente sadios) - São Paulo – 2006 - 2009

Número	Hemácias (milhões/mm ³)	Hematócrito (%)	Hemoglobina (g%)	Volume copursular médio (fentolitro)	Hemoglobina copursular media (picograma)	Concentração hemoglobínica celular média (%)	Observações ⁽¹⁾
1	7,53	31	11	41	14,6	35,5	NDN
2	7,93	38	13,1	48	16,5	34,5	NDN
3	6,35	30	10,2	47	16,1	34,0	NDN
4	7,8	38	12,5	49	16,0	32,9	NDN
5	7,95	40	13,5	50	17,0	33,8	NDN
6	7,52	31	11,1	41	14,8	35,8	NDN
7	8,58	36	12	42	14,0	33,3	NDN
8	9,6	42	13,5	44	14,1	32,1	NDN
9	8,77	43	13,9	49	15,8	32,3	NDN
10	10,48	42	14,9	40	14,2	35,5	NDN
11	8,6	35	13,1	41	15,2	37,4	NDN
12	7,75	36	12,9	46	16,6	35,8	NDN
13	10	44	15,2	44	15,2	34,5	NDN
14	8,6	35	13,1	41	15,2	37,4	NDN
15	9,9	42	14,2	42	14,3	33,8	NDN
16	9,4	37	13,9	39	14,8	37,6	NDN
17	9,6	40	13,2	42	13,8	33,0	NDN
18	8,8	36	12,3	41	14,0	34,2	NDN
19	9,7	41	14,5	42	14,9	35,4	NDN
20	8,9	37	12,4	42	13,9	33,5	NDN
21	8,1	43	15,3	53	18,9	35,6	NDN

(1) NDN: nada digno de nota.

APÊNDICE E - Valores individuais das variáveis do leucograma dos gatos do grupo controle
(cl clinicamente sadios) - São Paulo – 2006 - 2009

Número	Leucócitos totais (mm ³)	Neutrófilos segmentados (mm ³)	Eosinófilos (mm ³)	Basófilos (mm ³)	Linfócitos (mm ³)	Monócitos (mm ³)	Observações ⁽¹⁾
1	7250	6018	73	0	1087	72	NDN
2	12550	11044	251	0	1004	251	NDN
3	10250	6253	512	0	3280	205	NDN
4	14500	10730	1015	0	2465	290	NDN
5	10868	7436	572	0	2574	286	NDN
6	7650	3672	918	0	2678	382	NDN
7	8100	5103	648	0	2106	243	NDN
8	8550	5576	427	0	2137	86	NDN
9	18000	9540	180	0	8280	0	NDN
10	11060	7742	221	0	2212	884	NDN
11	7650	5814	76	0	1301	459	NDN
12	9050	6650	570	0	2185	95	NDN
13	12100	5324	605	0	6050	121	NDN
14	8100	5103	648	0	2106	243	NDN
15	11500	6440	460	0	4025	575	NDN
16	12900	9288	645	0	2838	129	NDN
17	10650	7110	434	0	3000	106	NDN
18	10600	7950	954	0	1484	212	NDN
19	9700	7372	485	0	1649	194	NDN
20	15400	10472	1848	0	2772	308	NDN
21	8300	6640	747	0	747	166	NDN

(1) NDN: nada digno de nota.

APÊNDICE F - Valores individuais das variáveis do eritrograma nos gatos do grupo de estudo (doença renal crônica) - São Paulo – 2006 - 2009

Número	Hemácias (milhões/mm ³)	Hematócrito (%)	Hemoglobina (g%)	Volume copursular médio (fentolitro)	Hemoglobina copursular media (picograma)	Concentração hemoglobínica celular média (%)	Observações ⁽¹⁾
22	8,2	32	10,3	39,02	12,56	32,19	NDN
23	...	...	...	...	...	...	...
24	...	13	...	...	...	...	...
25	...	...	...	...	...	...	...
26	13,5	48	17,5	35,56	12,96	36,46	NDN
27	6,9	38	12,8	55,07	18,55	33,68	NDN
28	6,5	26	9,1	40	14	35	NDN
29	...	...	...	...	...	...	...
30	5,97	24	8,7	40,20	14,57	36,25	NDN
31	...	26	...	...	...	...	...
32	...	37	...	...	...	...	...
33	7,1	34	11,4	47,89	16,06	33,53	NDN
34	11,0	43	14	39,09	12,73	32,56	NDN
35	...	36	...	...	...	...	...
36	6,9	35	11,6	50,72	16,81	33,14	Anisocitose
37	6,6	32	11,1	48,48	16,82	34,69	NDN
38	4,5	18	6,1	40	13,56	33,89	Anisocitose+
39	9,9	45	15,2	45,45	15,35	33,78	NDN
40	9,2	36	12,2	39,13	13,26	33,89	NDN
41	7,2	32	11,5	44,44	15,97	35,94	NDN
42	7,3	37	12,4	50,68	16,99	33,51	NDN
43	8,1	33	11,8	40,74	14,57	35,76	NDN
44	...	24	...	...	...	...	...
45	4,9	29	10,1	59,18	20,61	34,83	NDN
46	11	43	14,2	39,09	12,91	33,02	NDN
47	...	21	...	...	...	...	...
48	6,8	29	10,1	42,65	14,85	34,83	Anisocitose+
49	10,4	42	15,1	40,38	14,52	35,95	NDN
50	5,5	23	8,2	41,82	14,91	35,65	Anisocitose+
51	5,6	29	10	51,79	17,86	34,48	NDN
52	2,9	18	6	62,07	20,69	33,33	NDN
53	2,9	18	6	62,07	20,69	33,33	NDN
54	6,0	29	10	48,3	16,67	34,48	NDN
55	...	...	...	...	...	...	...
56	7,9	26	8,5	32,91	10,76	32,69	NDN
57	7,5	30	10,6	40	14,13	35,33	NDN
58	4,5	22	7,1	48,89	15,78	32,27	...
59	4,3	19	6,9	44,19	16,05	36,32	Anisocitose+ Policromasia +
60	...	...	...	...	...	...	...
61	...	28	...	...	...	...	...

(1) NDN: nada digno de nota.

... : não realizado.

APÊNDICE G - Valores individuais das variáveis do leucograma nos gatos do grupo de estudo (doença renal crônica) - São Paulo – 2006 - 2009

Número	Leucócitos totais (mm ³)	Neutrófilos bastonetes (mm ³)	Neutrófilos segmentados (mm ³)	Eosinófilos (mm ³)	Basófilos (mm ³)	Linfócitos (mm ³)	Monócitos (mm ³)	Observações ⁽¹⁾
22	7000	0	4130	280	70	2310	210	NDN
23	...	...	...	...	...	...	...	...
24	...	...	...	...	...	...	...	...
25	...	...	...	...	...	...	...	...
26	10750	372	7812	1860	0	186	520	NDN
27	7,6	0	6460	152	0	836	152	NDN
28	7000	0	4620	350	0	1610	420	NDN
29	...	...	...	...	...	...	...	...
30	8700	0	6090	522	0	2001	87	NDN
31	...	...	...	...	...	...	...	...
32	...	...	...	...	...	...	...	...
33	4300	0	2623	387	43	1075	172	NDN
34	7400	0	2886	1036	0	3330	148	NDN
35	...	...	...	...	...	...	...	...
36	12200	0	10004	854	0	610	732	NDN
37	8700	0	6090	1044	0	1392	174	NDN
38	11700	0	8307	0	0	3276	117	NDN
39	8800	0	7744	0	352	616	88	NDN
40	3900	0	2535	507	0	624	234	NDN
41	17400	0	16356	174	0	870	0	NDN
42	4000	0	2640	560	0	800	0	NDN
43	4500	0	3105	585	0	585	225	NDN
44	...	...	...	...	...	...	...	...
45	15800	0	13114	948	0	948	790	NDN
46	9100	0	4186	91	0	4732	91	NDN
47	...	...	...	...	...	...	...	...
48	8100	0	7614	0	0	Raros	484	NDN
49	7400	0	4662	814	0	1776	148	NDN
50	4700	0	3525	141	0	987	47	NDN
51	8000	0	5200	480	0	2240	80	NDN
52	6700	0	5360	134	0	1206	0	NDN
53	16000	0	14560	480	0	480	480	NDN
54	...	...	...	...	...	...	...	...
55	15900	0	13833	1113	0	795	159	NDN
56	6500	0	5330	195	0	780	195	NDN
57	14200	0	12354	426	142	1278	0	NDN
58	41200	0	36668	412	0	2060	1646	NDN
59	...	...	...	...	...	...	...	...
60	...	...	...	...	...	...	...	...
61	...	...	...	...	...	...	...	...

(1) NDN: nada digno de nota.

... : não realizado.

APÊNDICE H - Valores individuais das concentrações séricas de uréia, creatinina, sódio, potássio e albumina nos gatos do grupo controle (cl clinicamente sadios) - São Paulo – 2006 - 2009

Numero	Uréia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Sódio (mmol/L)	Potássio (mmol/L)	Albumina (g/L)
1	61	1,3	152,9	3,9	2,7
2	43	1,3	154,2	3,7	3,3
3	56	1,3	150,8	4,6	3,2
4	54	1,3	149,4	5,2	3
5	56	1,4	150,4	4,6	2,7
6	42	1,5	151,7	4,4	3,2
7	49	1,5	151,7	4,3	2,9
8	61	1,5	156,2	4,1	2,9
9	73	1,5	148,6	4,3	3,2
10	57	1,6	154,8	3,8	3,8
11	45	1,6	150,7	3,7	2,8
12	51	1,6	152,9	4,3	2,6
13	66	1,6	153,5	5,4	3,8
14	40	1,6	155,2	5,7	3,8
15	49	1,6	146,6	4,6	3,1
16	58	1,6	148,2	4,8	3,1
17	86	1,6	149,3	4,8	2,6
18	51	1,6	150,2	4,2	2,7
19	60	1,6	148	5,4	2,7
20	52	1,6	152	4,8	2,5
21	79	1,6	151,5	3,8	3,4

APÊNDICE I - Valores individuais das concentrações séricas de uréia e creatinina nos gatos do grupo de estudo (doença renal crônica) - São Paulo – 2006 - 2009

Número	Uréia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)
22	197	2
23	109	2
24	106	2,1
25	80	2,3
26	82	2,5
27	157	2,6
28	80	2,6
29	84	2,6
30	123	2,7
31	107	2,7
32	84	2,8
33	81	2,8
34	87	2,9
35	99	3
36	95	3
37	155	3
38	134	3
39	105	3,1
40	88	3,1
41	110	3,2
42	122	3,2
43	119	3,3
44	97	3,4
45	105	3,4
46	88	3,5
47	89	3,6
48	153	3,9
49	223	3,9
50	161	4,1
51	175	4,2
52	135	4,3
53	163	4,5
54	122	4,6
55	169	4,7
56	235	6,1
57	298	7,2
58	243	7,4
59	501	8
60	781	11,4
61	379	13

APÊNDICE J - Variáveis individuais do exame químico da urina dos gatos do grupo de estudo (doença renal crônica) - São Paulo – 2006 - 2009

Número	pH	Densidade específica	Proteínas	Pigmentos biliares	Hemoglobina	Glicose
22	...	...	...	...	...	...
23	5,5	1,037	+	negativo	++++	negativo
24	5	1,027	...	...	...	...
25	...	...	...	...	...	...
26	6,5	1,020	negativo	negativo	negativo	negativo
27	...	...	...	...	...	...
28	5,5	1,020	negativo	negativo	negativo	negativo
29	6	1,041	+	negativo	negativo	negativo
30	...	...	...	...	...	...
31	7	1,045	negativo	negativo	negativo	negativo
32	...	...	...	...	...	...
33	...	...	...	...	...	...
34	...	...	...	...	...	...
35	5,5	1,035	negativo	negativo	++	negativo
36	...	...	...	...	...	...
37	7	1,020	traços	negativo	negativo	negativo
38	5	1,020	traços	negativo	negativo	negativo
39	7	1,022	negativo	negativo	negativo	negativo
40	...	...	...	...	...	...
41	7	1,015	negativo	negativo	negativo	negativo
42	6	1,023	negativo	negativo	negativo	negativo
43	...	...	...	...	...	...
44	...	...	...	...	...	...
45	6	1,020	+	negativo	++++	negativo
46	7	1,040	+	negativo	negativo	negativo
47	...	...	...	...	...	...
48	7	1,020	+	negativo	negativo	+++
49	...	...	...	...	...	...
50	7	1,008	negativo	negativo	negativo	negativo
51	6	1,020	traços	negativo	negativo	negativo
52	5	1,014	negativo	negativo	negativo	Negativo
53	...	...	...	...	...	...
54	...	...	...	...	...	...
55	6	1,012	negativo	negativo	negativo	negativo
56	5	1,020	++	negativo	++	negativo
57	...	...	...	...	...	...
58	9	1,011	+	negativo	traços	+++
59	...	...	...	...	...	...
60	5,5	1,018	+	negativo	+	negativo
61	...	...	...	...	...	...

NOTA: A magnitude das variáveis analisadas na fita reagente é apresentada pelo fabricante com gradações de cruzes (+). O valor individual para cada cruz varia de acordo com o parâmetro analisado, a saber: - Proteínas: traços = <30 mg/dl; + = 30 mg/dl; ++ = 100 mg/dl; +++ = 500 mg/dl. - Pigmentos Biliares: O fabricante menciona apenas os limites práticos de sensibilidade que é de 0,5 mg/dl. - Hemoglobina: traços = < 5 eritrócitos/μl; + = 5 a 10 eritrócitos/μl; ++ = 50 eritrócitos/μl; +++ = 250 eritrócitos μl. ... Exame não realizado (não foi possível a colheita de urina).

APÊNDICE K - Variáveis individuais do exame do sedimento urinário dos gatos do grupo de estudo (doença renal crônica) - São Paulo – 2006 - 2009

Número	Hemácias ⁽¹⁾	Leucócitos ⁽¹⁾	Células ⁽²⁾	Cristais	Cilindros	Bactérias
22	...	...	...	...	...	...
23	abundantes	0-2	V.U. +	negativo	negativo	+
24	raras	raros	negativo	negativo	negativo	+++
25	...	...	...	...	...	...
26	raras	raros	V.U. raras	negativo	negativo	raras
27	...	...	...	...	...	...
28	raras	raros	V.U. raras	negativo	negativo	++
29	raras	raros	T.B./Pav abundantes	negativo	negativo	raras
30	...	...	...	...	...	...
31	raras	raros	V.U. raras	negativo	negativo	negativo
32	...	...	...	...	...	...
33	...	...	...	...	...	...
34	...	...	...	...	...	...
35	08-10	0-2	V.U. raras	negativo	negativo	raras
36	...	...	...	...	...	...
37	03-4	0-2	V.U. raras	negativo	hialinos 0-1	+
38	raras.	raros	V.U. raras T.B. raras	negativo	granulosos raros hialinos 0-1	raras
39	raras	raros	V.U. raras	negativo	negativo	raras
40	...	...	...	...	...	...
41	negativo	negativo	V.U. raras	negativo	negativo	raras
42	raras	raros	V.U. raras	negativo	negativo	raras
43	...	...	...	...	...	...
44	...	...	...	...	...	...
45	10-15	abundantes	E. raras V.U. raras T.B. raras	negativo	negativo	+++
46	raras	raros	V.U. raras	negativo	hialinos raros	raras
47	...	...	...	...	...	...
48	raras	raros	V.U. +	negativo	hialinos 0-1	raras
49	...	...	...	...	...	...
50	raras	raros	negativo	negativo	negativo	negativo
51	2-4	raros	V.U. raras	negativo	hialinos raros	raras
52	0-2	0-2	V.U. raras	negativo	negativo	raras
53	...	...	...	...	...	...
54	...	...	...	...	...	...
55	0-2	raros	V.U. raras T.B. raras	negativo	negativo	raras
56	abundantes	abundantes	E. + V.U. +	negativo	granulosos raros céreos 0-1	+++
57	...	...	...	...	...	...
58	2-4	raros	V.U. raras	negativo	negativo	raras
59	...	...	...	...	...	...
60	4-6	0-2	E. + V.U. ++	negativo	hialinos 0-1	raras
61	...	...	...	...	...	...

(1) Quantidades encontrados por campo em aumento de 400 vezes em microscopia óptica.

(2) V. U. : células de descamação de vias urinárias. E.: células de epitélio renal. Pav.: células pavimentosas; T. B.: células de transição de bexiga.

... Exame não realizado (não foi possível a coleta de urina).

APÊNDICE L - Avaliação ultrassonográfica dos rins dos gatos do grupo de estudo (doença renal crônica) - São Paulo – 2006 - 2009

Nº	RIM DIREITO				RIM ESQUERDO			
	Contorno	Limite cortico medular	Textura ⁽¹⁾	Tamanho	Contorno	Limite cortico medular	Textura ⁽¹⁾	Tamanho
22	...	...	...	...	...	...	...	...
23	Irregular	Definição reduzida	Elevada	Reduzido	Irregular	Definição reduzida	Elevada	Reduzido
24	...	...	...	...	...	...	...	...
25	...	...	...	...	...	...	...	...
26	Regular	Preservado	Elevada	Normal	Irregular	Preservado	Elevada	Reduzido
27	Irregular	Preservado	Elevada	Normal	Irregular	Preservado	Elevada	Reduzido
28	...	...	...	...	...	...	...	...
29	Irregular	Definição reduzida	Elevada	Normal	Irregular	Definição reduzida	Elevada	Normal
30	...	...	...	...	...	...	...	...
31	...	...	...	...	...	...	...	...
32	Regular	Preservado	Elevada	Reduzido	Regular	Preservado	Elevada	Reduzido
33	Irregular	Definição reduzida	Elevada	Aumentado	Irregular	Definição reduzida	Elevada	Aumentado
34	Regular	Preservado	Elevada	Normal	Regular	Preservado	Elevada	Normal
35	Irregular	Definição reduzida	Elevada	Reduzido	Irregular	Definição reduzida	Elevada	Reduzido
36	Irregular	Definição reduzida	Elevada	Aumentado	Irregular	Definição reduzida	Elevada	Aumentado
37	Irregular	Definição reduzida	Elevada	Reduzido	Irregular	Definição reduzida	Elevada	Reduzido
38	Irregular	Definição reduzida	Elevada	Reduzido	Irregular	Definição reduzida	Elevada	Reduzido
39	Irregular	Definição reduzida	Elevada	Reduzido	Irregular	Definição reduzida	Elevada	Reduzido
40	Irregular	Definição reduzida	Elevada	Reduzido	Irregular	Definição reduzida	Elevada	Reduzido
41	Irregular	Definição reduzida	Elevada	Reduzido	Irregular	Preservado	Elevada	Reduzido
42	Irregular	Definição reduzida	Elevada	Reduzido	Irregular	Definição reduzida	Elevada	Reduzido
43	...	...	...	...	...	...	...	...
44	Regular	Definição reduzida	Elevada	Normal	Regular	Preservado	Elevada	Reduzido
45	...	...	...	...	...	...	...	...
46	Irregular	Preservado	Elevada	Aumentado	Regular	Preservado	Elevada	Aumentado
47	Irregular	Preservado	Elevada	Reduzido	Irregular	Preservado	Elevada	Reduzido
48	Regular	Definição reduzida	Elevada	Reduzido	Regular	Preservado	Elevada	Reduzido
49	Regular	Preservado	Normal	Normal	Regular	Preservado	Normal	Normal
50	Regular	Definição reduzida	Elevada	Reduzido	Regular	Definição reduzida	Elevada	Reduzido
51	Irregular	Definição reduzida	Elevada	Reduzido	Irregular	Definição reduzida	Elevada	Reduzido
52	Irregular	Definição reduzida	Elevada	Aumentado	Irregular	Definição reduzida	Elevada	Aumentado
53	Regular	Definição reduzida	Elevada	Normal	Regular	Definição reduzida	Elevada	Normal
54	Regular	Definição reduzida	Elevada	Normal	Regular	Definição reduzida	Elevada	Normal
55	Regular	Definição reduzida	Elevada	Reduzido	Regular	Definição reduzida	Elevada	Reduzido
56	Regular	Preservado	Elevada	Normal	Regular	Preservado	Elevada	Normal
57	...	...	...	...	...	...	...	...
58	Reg.	Definição reduzida	Elevada	Normal	Reg.	Definição reduzida	Elevada	Normal
59	...	...	...	...	...	...	...	...
60	Irregular	Definição reduzida	Elevada	Aumentado	Irregular	Definição reduzida	Elevada	Aumentado
61	Irregular	Preservado	Elevada	Aumentado	Irregular	Preservado	Elevada	Aumentado

(1) NDN: nada digno de nota.

... exame não realizado.